Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Ibrutinib

Vom 1. April 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 20
4. Verfahrensablauf 20
5. Beschluss 22
6. Anhang 34

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 34

B. Bewertungsverfahren 42

1. Bewertungsgrundlagen 42
2. Bewertungsgrundlagen 42

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 42

2.2 Nutzenbewertung 42

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 42

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 42

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 42

2.2.4 Therapiekosten 42

Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 43

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 44
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 48
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 49
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 49
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 51

5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH 51

5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH 62

5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 67
5.4 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 73
5.5 Stellungnahme Roche Pharma AG.....85
5.6 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 90
5.7 Stellungnahme Celgene GmbH.....120
5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....127
Anlagen.....151
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....151
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 166

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 folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 28. August 2020 hat Imbruvica die Zulassung für ein 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.

Ibrutinib 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.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Ibrutinib mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Ibrutinib Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. September 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ibrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet (in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2021 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 getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Ibrutinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.04.2021):

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

   – Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

   – Bendamustin in Kombination mit Rituximab

[1] Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

– Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

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

– Ibrutinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen sind Acalabrutinib, Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax; die Anti-CD-20-Antikörper Obinutuzumab und Rituximab; die Zytostatika Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid und Fludarabin; sowie die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon. Die chronisch lymphatische Leukämie wird den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß sind ebenfalls die Arzneistoffe Cytarabin, Doxorubicin, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin zugelassen. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.

zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Ibrutinib, Idelalisib, Obinutuzumab und Venetoclax vor.

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um Behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

Gemäß vorliegender Evidenz werden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, welche körperlich fit sind, primär mit einer intensiven Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) behandelt. Zur Einschätzung, ob ein Patient mit FCR therapiert werden kann, werden unter anderem der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Organfunktionen sowie das Alter berücksichtigt.

Können Patienten nicht mit einer FCR-Chemoimmuntherapie behandelt werden (Teilpopulation b), so empfehlen Leitlinien eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper. Der Zulassung entsprechend kommen demnach Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab in Frage.

Aufgrund der deutlichen Unterlegenheit gegenüber einer Chemoimmuntherapie wird in den Leitlinien eine Monochemotherapie in der Erstlinientherapie weder bei fitten noch bei unfitten Patienten empfohlen.

Gemäß den Ausführungen der AkdÄ kommt für Patienten in gutem Allgemeinzustand ebenfalls eine Monotherapie mit Ibrutinib bzw. eine Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib oder Venetoclax und einem monoklonalen Antikörper (moAK) gegen CD20 in Frage. In Bezug auf den Einsatz von Ibrutinib verweist die AkdÄ jedoch darauf, dass in den ihren Ausführungen zugrundeliegenden Leitlinien neuere Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen noch nicht berücksichtig worden sind.

Für die Ibrutinib-Monotherapie konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 in den jeweiligen Teilpopulationen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurde für Ibrutinib in Kombination mit dem gegen CD20 gerichteten moAK Obinutuzumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Teilpopulation der Patienten festgestellt, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen. Dieser Zusatznutzen basierte auf einem Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen, wobei sich diesbezüglich auf Basis der vorgelegten Ereigniszeitanalysen nur Aussagen für die ersten 6 Monate der Therapie treffen ließen. Auch vor dem Hintergrund der Ausführungen der AkdÄ ist der derzeitige klinische Stellenwert dieser Kombination noch unklar. Bei der Kombination aus Venetoclax und dem CD20-moAK Obinutuzumab handelt es sich um eine relativ neue Therapieoption. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für die jeweiligen Teilpopulationen ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. In jüngster Zeit wurde zudem Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht-vorbehandelter CLL zugelassen. Zu dieser Kombination wird aktuell ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt. Der Stellenwert dieser neuartigen Therapie ist zum derzeitigen Zeitpunkt ebenfalls unklar. Insgesamt erachtet der G-BA sowohl in der Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, als auch derer, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab und Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab sowie Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten, die für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen, die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Demgegenüber geht für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus den vorliegenden Leitlinien in Übereinstimmung mit den Ausführungen der AkdÄ eine deutliche Empfehlung für eine Therapie mit Ibrutinib hervor. Hintergrund hierfür ist, dass diese Patienten unter Behandlung mit Chemo-Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung aufweisen. Neben Ibrutinib sind mit Idelalisib und Venetoclax zwei weitere Wirkstoffe für diese Patientengruppe zugelassen. Die

Leitlinienempfehlungen sowie die Ausführung der AkdÄ stellen hierbei jedoch primär auf Ibrutinib ab. Unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen und den durchgeführten Nutzenbewertungen, sowie unter Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt. Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet:

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

Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation der Studie E1912/ PCYC-1126e-CA (im Folgenden ECOG-E1912) dargelegt.

Bei der Studie ECOG-E1912 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Immunochemotherapie von Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab verglichen wird. Die Studie wird an 201 Zentren durchgeführt, welche ausschließlich in den USA angesiedelt sind, und ist derzeit noch laufend.

Eingeschlossen wurden in die Studie erwachsene Patienten mit unbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL gemäß IWCLL- (International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia) -Kriterien oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) gemäß WHO-Kriterien. Das Vorliegen einer 17p-Deletion war ein Ausschlusskriterium der Studie.

Die Randomisierung in den Interventions- bzw. Kontrollarm erfolgte im Verhältnis 2:1 und stratifiziert nach den Merkmalen Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre), ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2), Rai-Stadium (I-II vs. III-IV) und zytogenetischer Status zu Studieneinschluss (11q-Deletion vs. andere).

Zur Bildung der relevanten Teilpopulation der für eine FCR-Therapie geeigneten Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer die Kriterien TP53-Mutation (unmutiert), Kreatinin-Clearance (≥ 70 ml/min), Alter (≤ 65 Jahre), ECOG-PS (< 2), Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (≤ 6), Anzahl der Thrombozyten (≥ 100 000/µl) und Hämoglobin (≥ 10 g/dl). Damit folgte der pharmazeutische Unternehmer dem Vorgehen in vorherigen Nutzenbewertungen.

Durch die Bildung der relevanten Teilpopulation sind von den ursprünglich 529 in die Studie eingeschlossenen Patienten 141 im Interventionsarm und 65 im Kontrollarm verblieben. Das mittlere Alter der Teilpopulation betrug 55 Jahre. 85 % der Patienten wiesen ein Rai-Stadium

von 0, I oder II und damit eine leichte Erkrankung auf. Bei 82 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 91 % der Patienten im FCR-Arm bestand eine CLL. Nach Bildung der Teilpopulationen sind auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf das Merkmal Krankheitsdauer zu Studieneinschluss (Interventionsarm: 9,7 Monate; Kontrollarm: 17,0 Monate) festzustellen. Weiterhin liegen deutliche Imbalancen hinsichtlich des Merkmals Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (IGHV)-Mutationsstatus vor: Eine nicht mutierte IGHV wiesen im Prüfarm 70 % und im Kontrollarm 49 % der Patienten auf, während ein mutierter IGHV im Prüfarm bei 20 % und im Kontrollarm bei 31 % der Patienten vorlag. Für 11 % der Patienten im Prüfarm und 20 % der Patienten im Kontrollarm war der IGHV-Status unbekannt.

Abweichend von der Fachinformation wurde im Kontrollarm die Rituximab-Dosis in Zyklus 1 auf 2 Teildosen aufgeteilt. Im Übrigen erfolgten die Anwendungen in Interventions- und Kontrollarm zulassungskonform: Im Interventionsarm erfolgte die Gabe von Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten und die Gabe von Rituximab in den Zyklen 2 bis 7. Im Kontrollarm erfolgte die FCR-Therapie in 6 Zyklen.

Aus der Studie ECOG-E1912 liegen keine Daten zu Folgetherapien vor.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Ergebnisse zu 2 Datenschnitte eingereicht. In Bezug auf das Gesamtüberleben werden die Ergebnisse des von der EMA angeforderten 2. Datenschnitts vom 2. August 2019 herangezogen. Dieser umfasst ausschließlich Auswertungen zum Gesamtüberleben und dem primären Endpunkt PFS (Progressionsfreies Überleben). Demgemäß werden für die weiteren Endpunkte die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17. Juli 2018 betrachtet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zur Immunochemotherapie FCR (Hazard Ratio (HR): 0,06 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,01; 0,48]; p-Wert < 0,001). Hierbei ist zu beachten, dass bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes kein Ereignis im Interventionsarm aufgetreten war. Zur Berechnung von Effektschätzer und Konfidenzintervall musste demnach ein Ergebnis in diesem Arm simuliert werden. Im Vergleichsarm waren zu diesem Zeitpunkt 7 Ereignisse eingetreten.

Es ist zu beachten, dass die Aussagekraft der Ereignisraten aufgrund der bisher geringen Ereignisraten eingeschränkt ist. Vor dem Hintergrund der Größe des Effektes wird jedoch auch unter Berücksichtigung der Limitationen der Vorteil im Gesamtüberleben unter Ibrutinib + Rituximab dennoch als deutliche therapeutische Verbesserungen eingestuft.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ECOG-E1912 den primären Endpunkt dar. Der Endpunkt ist vorliegend operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgt durch das ECOG-ACRIN Data Safety Monitoring Committee anhand der IWCLL-Kriterien. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab vor (HR: 0,25 [95 %-KI: 0,14; 0,48]; p < 0,0001).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels

laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

FACT-Leu-TOI

In der Studie ECOG-E12 wurden in der Erhebung des FACT-Leu-TOI nur die FACT-Leu-Module *Physical Well-being* und *Functional Well-being* sowie das leukämiespezifische Modul verwendet. Die Module zum sozialen / familiären und zum emotionalen Wohlbefinden wurden hingegen nicht berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend der FACT-Leu-TOI der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Der FACT-Leu-TOI wurde bis 3 Jahre nach Studieneinschluss erhoben. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen zur mittleren Änderung im Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt.

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.

Insgesamt liegt somit kein Vor- oder Nachteil zu diesem Endpunkt für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab vor.

Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor. Die Erhebung mittels FACT-Leu-TOI wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte in beiden Studienarmen bis 30 Tage nach Therapieende oder 1 Tag vor Beginn einer Folgetherapie. Aufgrund der stark abweichenden Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen divergiert die mediane Beobachtungsdauer zu diesem Endpunkt in beiden Studienarmen deutlich (Interventionsarm: 34,1 Monate vs. Kontrollarm 4,8 Monate). Daher lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen in der Kategorie Nebenwirkungen nur vergleichende Aussagen für die ersten 9 Monate ableiten.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm haben 100 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis erlitten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Zu diesem Endpunkt liegen keine Auswertungen vor.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)

In Bezug auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib + Rituximab vor.

Spezifische UEs

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse für die Endpunkte „Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs)“, „Übelkeit (PT, UEs)“, „Obstipation (PT, UEs)“, „Erbrechen (PT, UEs)“, „Appetit vermindert (PT, UEs)“, „Pollakisurie (PT, UEs)“, „Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)“, „Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)“, „febrile Neutropenie (PT, schwere UEs)“, „Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)“, „sowie „Hyperglykämie (PT, schwere UEs)“ jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab.

Für die spezifischen UEs „Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs)“, „Kontusion (PT, UEs)“, „Leukozytose (PT, schwere UEs)“ und „Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs)“ zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil unter Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber FCR.

Da im Vergleichsarm jeweils kein Ereignis aufgetreten ist, können für die Endpunkte „schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs)“ und „Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)“ keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt werden.

In der Gesamtschau lassen sich in der Kategorie Nebenwirkungen somit überwiegend Vorteile für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Therapie mit FCR feststellen. Diese zeigen sich für die Gesamtraten schwere UEs und Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei den spezifischen UEs. Es liegen keine Daten zu SUEs vor. Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse ist einschränkend zu beachten, dass aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Kontrollarm sich vergleichende Aussagen auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur für den Zeitraum der ersten 9 Monate nach Randomisierung ableiten lassen. Zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine Aussagen getroffen werden. Während unter Ibrutinib + Rituximab eine Therapie mit Ibrutinib bis zum Progress vorgesehen ist, ist die Anwendung von FCR auf 6 Zyklen beschränkt.

<u>Gesamtbewertung / Fazit</u>

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit (FCR) infrage kommt, liegen Daten einer relevanten Teilpopulation der Studie ECOG-E12 im Vergleich zu FCR für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber FCR. Einschränkend zu berücksichtigen ist hierbei, dass bis zu dem zugrundeliegenden 2. Datenschnitt nur eine sehr geringe Anzahl an Ereignissen eingetreten war. Jedoch kann ungeachtet dieser Limitation aufgrund der Größe des Effektes der Vorteil als deutliche therapeutische Verbesserung eingeordnet werden.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich basierend auf den mittels FACT-Leu-TOI erhobenen Daten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Kategorie Lebensqualität vorgelegten Daten wurden in der Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet. Somit liegen keine bewertbaren Daten in der Kategorie Lebensqualität vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile hinsichtlich der Gesamtraten der schweren UEs sowie der Therapieabbrüche aufgrund von UEs unter Ibrutinib + Rituximab. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen UEs ebenfalls überwiegend Vorteile im Interventionsarm. Es ist zu beachten, dass auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 9 Monate nach Randomisierung

abzuleiten sind. Zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine Aussagen getroffen werden. Während unter Ibrutinib + Rituximab eine Therapie mit Ibrutinib bis zum Progress vorgesehen ist, ist die Anwendung von FCR auf 6 Zyklen beschränkt.

Insgesamt liegt somit ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben und gleichzeitig überwiegend Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen vor.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer FCR-Kombinationstherapie ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Es liegen Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ECOG-E12 vor.

Aufgrund des offenen Studiendesigns weisen, abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und den Endpunkten zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential auf.

In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben verbleiben Unsicherheiten dahingehend, dass der Bewertung Ergebnisse auf Basis sehr geringer Ereigniszahlen zugrunde liegen.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Unsicherheiten durch die kurze Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch bedingt, sind auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 9 Monate nach Randomisierung abzuleiten.

In der Kategorie Morbidität bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Erhebungen mittels FACT-Leu-TOI durch einen divergierenden Fragebogenrücklauf in beiden Studienarmen.

Zudem liegen Unsicherheiten vor, welche durch die Bildung der Teilpopulation entstanden sind. Zu nennen sind hierbei Imbalancen zwischen den Studienarmen in Bezug auf die Dauer der Erkrankung zu Studieneinschluss.

Die genannten Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft wird.

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

Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

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

Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer der im Beschluss getroffenen Feststellungen zur Patientenpopulation a) „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt“ findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse des 2. Datenschnittes vom 2. August 2019 für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die weiteren Endpunkte die Ergebnisse des 1. Datenschnittes vom 17. Juli 2018 zugrunde. Der 2. Datenschnitt wurde durch die EMA angefordert. Bei dem 1. Datenschnitt handelt es sich hingegen um eine präspezifizierte Interimsanalyse zum PFS, mit welchem das präspezifizierte Wirksamkeitskriterium für das PFS erreicht wurde. Zu diesem Zeitpunkt lag nur eine sehr geringe Ereigniszahl im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Gemäß Studienprotokoll wurde der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben erstmals mit Erreichen des Wirksamkeitskriteriums für das PFS getestet, diese Testung soll jährlich bis zum Erreichen der Kriterien für das vorzeitige Ende der Studie oder des Eintretens von 125 Todesfällen fortgeführt werden.

Vor dem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib vorliegen.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2024 als angemessen.

<u>Auflagen der Befristung:</u>

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden. Dabei sollen für den Endpunkt Gesamtüberleben Daten basierend auf dem letzten Datenschnitt vor Fristablauf der jährlich durchgeführten Datenschnitte zum Gesamtüberleben berücksichtigt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Ibrutinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Ibrutinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes (AWG) für den Wirkstoff Ibrutinib.

Das hier bewertete AWG lautet: Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Ibrutinib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patientengruppen unterschieden:

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

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

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

Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

– FCR

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation der RCT ECOG-E1912 (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR) dar.

Es liegen Daten zum Gesamtüberleben (OS), zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) vor.

Hinsichtlich des OS zeigt sich für Ibrutinib + Rituximab ein statistisch signifikanter Vorteil, welcher als eine deutliche therapeutische Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet wird.

In Bezug auf die Morbidität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Es liegen Vorteile für Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich schwerer UE und Abbruch wegen UE vor. Auch im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen UE überwiegend Vorteile für Ibrutinib + Rituximab.

Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aufgrund geringer Ereigniszahlen zum OS und aufgrund dessen, dass die Ereigniszeitanalysen zu den UE nur vergleichende Aussagen für die ersten 9 Monate nach Randomisierung zulassen.

Insgesamt wird aufgrund des deutlichen Vorteils im OS und den Vorteilen in den UE ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ibrutinib + Rituximab festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. April 2024 befristet.

Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

– Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

– Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe c)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

– Ibrutinib

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 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).

Die Patientenzahlen basieren auf den Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Die Zahlen lagen bereits den Beschlüssen zu Ibrutinib vom 15. Dezember 2016 und 20. Januar 2020 (Patientenpopulation 1, 2 und 3) sowie vom 21. Juli 2016 (Patientenpopulation 3) und weiterhin dem Beschluss zu Venetoclax (Patientenpopulation 1, 2 und 3) vom 15. Oktober 2020 zugrunde. Wie bereits zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 ausgeführt, ist die Herleitung mit Unsicherheiten behaftet. Für die Patientengruppe 1 ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. Daraus resultiert für die Patientengruppen 2 und 3 tendenziell eine Unterschätzung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imbruvica (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Januar 2021):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

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.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1[2] eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)[3]				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	3	18
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt				
Bendamustin + Rituximab (BR)[4]				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)[5]				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6

[2] In Zyklus 1 wird die Rituximab-Dosis an 2 Tagen appliziert (50 mg/m² an Tag 1, 325 mg/m² an Tag 2).
[3] Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.
[4] 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
[5] Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions.N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Chlorambucil + Obinutuzumab				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Obinutuzumab	Zyklus 1: Tag 1 + 2, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: Tag 1, jeweils eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	4 (Zyklus 1) 1 (Zyklus 2 – 6)	9
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916.[6]

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 -6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt					

[6] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	25 mg/m^2	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg
Cyclo-phosphamid	250 mg/m^2	475 mg	1 x 500 mg	18	18 x 500 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m^2 Zyklus 2 - 6: 500 mg/m^2	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 -6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	70 mg/m^2	133 mg	6 x 25 mg	12	72 x 25mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m^2 Zyklus 2 - 6: 500 mg/m^2	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 -6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m^2 Zyklus 2 - 6: 500 mg/m^2	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 -6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Obinutuzumab					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Obinutu-zumab	Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2 - 6 Tag 1: 1.000 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	9	8 x 1.000 mg
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.					
Ibrutinib					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5.772,62 €	1,77 €	0,00 €	5.770,85 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	716,94 €	1,77 €	39,08 €	676,09 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.777,06 €	1,77 €	98,21 €	1.677,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,31 €	1,77 €	1,40 €	33,14 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	81,98 €	1,77 €	8,98 €	71,23 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	546,58 €	1,77 €	25,41 €	519,40 €
Fludarabin 50 mg	1 KII	118,26 €	1,77 €	5,09 €	111,40 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5.772,62 €	1,77 €	0,00 €	5.770,85 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	3.489,34 €	1,77 €	0,00 €	3.487,57 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	716,94 €	1,77 €	39,08 €	676,09 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.777,06 €	1,77 €	98,21 €	1.677,08 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK/ KII= Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung oder Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Ibrutinib	*HBV-Test* Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Rituximab	*HBV-Test* Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,93 €	6	44,79 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 €	6	1,36 €
Obinutuzumab	*HBV-Test* Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason 5 x 4 mg	14,44 €[7]	9	72,20 €
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,93 €	9	59,72 €
		1,36 €[8]	9	1,36 €

[7] Auf Basis eines Festbetrags

[8] Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des

	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg			

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. September 2020 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 23. Dezember 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Februar 2021 statt.

pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung: FB Paracetamol- Tabletten 20 Stück = 1,50 € (Apothekenrabatt nach §130 Abs. 1 und 2 5% vom FB; Herstellerabschlag = 0,06 €)

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 23. März 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Februar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Februar 2021 2. März 2021 16. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab)

Vom 1. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. März 2021 (BAnz AT 21.04.2021 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ibrutinib

Beschluss vom: 1. April 2021
In Kraft getreten am: 1. April 2021
BAnz AT 07.05.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. August 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.04.2021):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Überwiegend Vorteile bei schweren UEs, Abbruch wegen UEs und spezifischen UEs

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

Studie ECOG-E1912: Ibrutinib + Rituximab **vs.** Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab

Relevante Teilpopulation: Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

Mortalität

Endpunkt	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
Hauptanalyse	141	n. e. *0 (0)*	65	n. e. *6 (9,2)*	n. b. < 0,001

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-88) sofern nicht anders indiziert.

1. Datenschnitt (17.07.2018)					AD: n.b.
Hauptanalyse 2. Datenschnitt (02.08.2019)	141	n. e. *0 (0)*	65	n. e. *7 (10,8)*	n. b. < 0,001 AD: n.b.
Sensitivitäts-analyse 2. Datenschnitt[b]	141	n. e. *1 (0,7)*	65	n. e. *7 (10,8)*	0,06 [0,01; 0,48] < 0,001 AD: n.b.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)[c]						
	141	n. e. [n.e.; n.e.] *17 (12,1)*		65	57,3 [43,99; n.e.] *23 (35,4)*	0,25 [0,14; 0,48] < 0,0001 AD: n.b.
	N	Werte Studien-beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien-verlauf MW (SE)	N	Werte Studien-beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien-verlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
FACT-Leu-TOI							
FACT-Leu-TOI[d]	139	93,2 (19,0)	6,0 (1,0)	64	93,5 (17,4)	8,1 (1,5)	−2,04 [−5,58; 1,50] 0,258
PWB	140	22,8 (5,4)	0,4 (0,3)	65	23,5 (4,2)	0,5 (0,4)	−0,08 [−1,11; 0,95]
FWB	140	20,6 (5,7)	1,1 (0,3)	65	20,3 (5,5)	1,8 (0,4)	−0,74 [−1,77; 0,30]
Leu	139	49,6 (9,9)	4,5 (0,5)	64	49,8 (9,5)	5,9 (0,8)	−1,41 [−3,27; 0,46]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Ibrutinib + Rituximab**		**FCR**		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)					
	141	1,0 [n. b.; n. b.] *141 (100,0)*	65	1,0 [n. b.; n. b.] *65 (100,0)*	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
keine Ergebnisse vorhanden					
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	141	1,9 [1,0; 1,9] *126 (89,4)*	65	1,0 [1,0; 1,9] *59 (90,8)*	0,71 [0,52; 0,97] 0,035 AD: +0,9 Monate
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)					
	141	n. e. *15 (10,6)*	65	n. e. *8 (12,3)*	0,29 [0,10; 0,86] 0,025 AD: n. b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Blutungen					
schwere Blutungen (SMQ Blutungs-begriffe [ausschl. Laborbegriffe][f], schwere UE[e])[g]	141	n. e. *1 (0,7 %)*	65	n. e. *0 (0)*	n. b.
Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Labor-begriffe][f], UEs)[g]	141	37,7 *66 (46,8)*	65	n. e. *6 (9,2)*	3,46 [1,47; 8,12] 0,0044 AD: n. b.
Kontusion (PT, UEs)	141	n. e. *41 (29,1)*	65	n. e. *3 (4,6)*	4,47 [1,36; 14,70] 0,014 AD: n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	141	21,2 [12,9; 26,7] *90 (63,8)*	65	n. e. [5,6; n. b.] *24 (36,9)*	0,78 [0,48; 1,28] 0,323

Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs)	141	n. e. [40,5; n. b.] *50 (35,5)*	65	n. e. *17 (26,2)*	0,31 [0,15; 0,63] 0,001 AD: n. b.
Herz-erkrankungen (SOC, schwere UEs[e])	141	n. e. *11 (7,8)*	65	n. e. *0 (0)*	n. b. 0,266
Übelkeit (PT, UEs)	141	37,8 [12,9; n. b.] *69 (48,9)*	65	1,0 [1,0; 2,8] *45 (69,2)*	0,42 [0,28; 0,62] < 0,001 AD: + 36,8 Monate
Obstipation (PT, UEs)	141	n. e. *29 (20,6)*	65	n. e. *22 (33,8)*	0,33 [0,18; 0,61] < 0,001 AD: n. b.
Erbrechen (PT, UEs)	141	n. e. *28 (19,9)*	65	n. e. *20 (30,8)*	0,30 [0,15; 0,58] < 0,001 AD: n. b.
Appetit vermindert (PT, UEs)	141	n. e. *21 (14,9)*	65	n. e. *17 (26,2)*	0,37 [0,18; 0,74] 0,005 AD: n. b.
Pollakisurie (PT, UEs)	141	n. e. *8 (5,7)*	65	n. e. *8 (12,3)*	0,18 [0,05; 0,63] 0,007 AD: n. b.
Lymphozyten-zahl erniedrigt (PT, schwere UEs[e])	141	n. e. *12 (8,5)*	65	2,8 [1,9; 3,7] *49 (75,4)*	0,03 [0,01; 0,08] < 0,001 AD: n. b.
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs[e])	141	n. e. *11 (7,8)*	65	n. e. [5,6; n. b.] *25 (38,5)*	0,06 [0,02; 0,17] < 0,001 AD: n. b.
febrile Neutropenie (PT, schwere UEs[e])	141	n. e. *1 (0,7)*	65	n. e. *8 (12,3)*	0,05 [0,01; 0,41] 0,005 AD: n. b.
Thrombozyten-zahl vermindert (PT, schwere UEs[e])	141	n. e. *2 (1,4)*	65	n. e. *4 (6,2)*	0,11 [0,01; 0,97] 0,047 AD: n. b.
Leukozytose (PT, schwere UEs[e])	141	n. e. *21 (14,9)*	65	n. e. *1 (1,5)*	8,02 [1,07; 60,28] 0,043 AD: n. b.
Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs[e])	141	1,9 [1,9; n. b.] *78 (55,3)*	65	n. e. *17 (26,2)*	2,16 [1,28; 3,66] 0,004 AD: n. b.

Hyperglykämie (PT, schwere UEs[d])	141	n. e. *6 (4,3)*	65	n. e. *4 (6,2)*	0,15 [0,02; 0,96] 0,045 AD: n. b.

[a] Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
[b] Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; 2. Datenschnitt
[c] Zur Berechnung der Effektschätzer und Konfidenzintervalle wurde im Interventionsarm ein Ereignis imputiert
[d] Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseres Befinden; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
[e] operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
[f] „Ausschließlich Laborbegriffe" bedeutet, dass in der SMQ keine PTs enthalten sind, die aus Laboruntersuchungen resultieren.
[g] Nachgereichte Daten des pU aus dem Stellungnahmeverfahren

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACT-Leu = Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FCR = Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FWB = Functional Well-being; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PWB: Physical Well-being; PT = bevorzugter Begriff; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus; TOI = Trial Outcome Index

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

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

ca. 1.810 Patienten

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

ca. 810 Patienten

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

ca. 470 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: 29. Januar 2021):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	75.227,15 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68,95 €
Gesamt:	95.096,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1.892,40 €
Cyclophosphamid	213,69 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	21.963,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1.458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1.458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	75.227,15 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68,95 €
Gesamt:	95.096,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5.261,55 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	25.119,16 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	165,70 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	20.023,31 €
Chlorambucil + Obinutuzumab	
Chlorambucil	165,70 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,68 €
Gesamt:	28.210,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9	639 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	75.227,15 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68,95 €
Gesamt:	95.096,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Ibrutinib	75.227,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	75.238,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. April 2021 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:

Die jeweils zu der Patientengruppe a) „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. April 2024 befristet.

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

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Freitag, 7. Mai 2021
BAnz AT 07.05.2021 B3
Seite 1 von 8

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ibrutinib
(Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab)

Vom 1. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. März 2021 (BAnz AT 21.04.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ibrutinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. August 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. April 2021):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

– Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Ibrutinib

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Überwiegend Vorteile bei schweren UEs, Abbruch wegen UEs und spezifischen UEs

Erläuterungen:

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

Studie ECOG-E1912: Ibrutinib + Rituximab vs. Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab

Relevante Teilpopulation: Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

Mortalität

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
Hauptanalyse 1. Datenschnitt (17.07.2018)	141	n. e. *0 (0)*	65	n. e. *6 (9,2)*	n. b. < 0,001 AD: n. b.
Hauptanalyse 2. Datenschnitt (02.08.2019)	141	n. e. *0 (0)*	65	n. e. *7 (10,8)*	n. b. < 0,001 AD: n. b.
Sensitivitätsanalyse 2. Datenschnitt[b]	141	n. e. *1 (0,7)*	65	n. e. *7 (10,8)*	0,06 [0,01; 0,48] < 0,001 AD: n. b.
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)[c]					
	141	n. e. [n. e.; n. e.] *17 (12,1)*	65	57,3 [43,99; n. e.] *23 (35,4)*	0,25 [0,14; 0,48] < 0,0001 AD: n. b.

	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
FACT-Leu-TOI							
FACT-Leu-TOI[d]	139	93,2 (19,0)	6,0 (1,0)	64	93,5 (17,4)	8,1 (1,5)	−2,04 [−5,58; 1,50] 0,258

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-88) sofern nicht anders indiziert.

	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
PWB	140	22,8 (5,4)	0,4 (0,3)	65	23,5 (4,2)	0,5 (0,4)	–0,08 [–1,11; 0,95]
FWB	140	20,6 (5,7)	1,1 (0,3)	65	20,3 (5,5)	1,8 (0,4)	–0,74 [–1,77; 0,30]
Leu	139	49,6 (9,9)	4,5 (0,5)	64	49,8 (9,5)	5,9 (0,8)	–1,41 [-3,27; 0,46]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
nicht erhoben							
Nebenwirkungen							

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)					
	141	1,0 [n. b.; n. b.] *141 (100,0)*	65	1,0 [n. b.; n. b.] *65 (100,0)*	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
keine Ergebnisse vorhanden					
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	141	1,9 [1,0; 1,9] *126 (89,4)*	65	1,0 [1,0; 1,9] *59 (90,8)*	0,71 [0,52; 0,97] 0,035 AD: +0,9 Monate
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)					
	141	n. e. *15 (10,6)*	65	n. e. *8 (12,3)*	0,29 [0,10; 0,86] 0,025 AD: n. b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Blutungen					
schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschließlich Laborbegriffe][f], schwere UE[e])[g]	141	n. e. *1 (0,7 %)*	65	n. e. *0 (0)*	n. b.
Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschließlich Laborbegriffe][f], UEs)[g]	141	37,7 *66 (46,8)*	65	n. e. *6 (9,2)*	3,46 [1,47; 8,12] 0,0044 AD: n. b.
Kontusion (PT, UEs)	141	n. e. *41 (29,1)*	65	n. e. *3 (4,6)*	4,47 [1,36; 14,70] 0,014 AD: n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	141	21,2 [12,9; 26,7] *90 (63,8)*	65	n. e. [5,6; n. b.] *24 (36,9)*	0,78 [0,48; 1,28] 0,323
Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs)	141	n. e. [40,5; n. b.] *50 (35,5)*	65	n. e. *17 (26,2)*	0,31 [0,15; 0,63] 0,001 AD: n. b.

Endpunkt	Ibrutinib + Rituximab N	Ibrutinib + Rituximab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	FCR N	FCR Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs[e])	141	n. e. *11 (7,8)*	65	n. e. *0 (0)*	n. b. 0,266
Übelkeit (PT, UEs)	141	37,8 [12,9; n. b.] *69 (48,9)*	65	1,0 [1,0; 2,8] *45 (69,2)*	0,42 [0,28; 0,62] < 0,001 AD: + 36,8 Monate
Obstipation (PT, UEs)	141	n. e. *29 (20,6)*	65	n. e. *22 (33,8)*	0,33 [0,18; 0,61] < 0,001 AD: n. b.
Erbrechen (PT, UEs)	141	n. e. *28 (19,9)*	65	n. e. *20 (30,8)*	0,30 [0,15; 0,58] < 0,001 AD: n. b.
Appetit vermindert (PT, UEs)	141	n. e. *21 (14,9)*	65	n. e. *17 (26,2)*	0,37 [0,18; 0,74] 0,005 AD: n. b.
Pollakisurie (PT, UEs)	141	n. e. *8 (5,7)*	65	n. e. *8 (12,3)*	0,18 [0,05; 0,63] 0,007 AD: n. b.
Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs[e])	141	n. e. *12 (8,5)*	65	2,8 [1,9; 3,7] *49 (75,4)*	0,03 [0,01; 0,08] < 0,001 AD: n. b.
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs[e])	141	n. e. *11 (7,8)*	65	n. e. [5,6; n. b.] *25 (38,5)*	0,06 [0,02; 0,17] < 0,001 AD: n. b.
febrile Neutropenie (PT, schwere UEs[e])	141	n. e. *1 (0,7)*	65	n. e. *8 (12,3)*	0,05 [0,01; 0,41] 0,005 AD: n. b.
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs[e])	141	n. e. *2 (1,4)*	65	n. e. *4 (6,2)*	0,11 [0,01; 0,97] 0,047 AD: n. b.
Leukozytose (PT, schwere UEs[e])	141	n. e. *21 (14,9)*	65	n. e. *1 (1,5)*	8,02 [1,07; 60,28] 0,043 AD: n. b.
Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs[e])	141	1,9 [1,9; n. b.] *78 (55,3)*	65	n. e. *17 (26,2)*	2,16 [1,28; 3,66] 0,004 AD: n. b.
Hyperglykämie (PT, schwere UEs[d])	141	n. e. *6 (4,3)*	65	n. e. *4 (6,2)*	0,15 [0,02; 0,96] 0,045 AD: n. b.

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

b Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; 2. Datenschnitt

c Zur Berechnung der Effektschätzer und Konfidenzintervalle wurde im Interventionsarm ein Ereignis imputiert

d Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseres Befinden; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

e operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

f „Ausschließlich Laborbegriffe" bedeutet, dass in der SMQ keine PTs enthalten sind, die aus Laboruntersuchungen resultieren.

g Nachgereichte Daten des pU aus dem Stellungnahmeverfahren

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACT-Leu = Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FCR = Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FWB = Functional Well-being; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PWB = Physical Well-being; PT = bevorzugter Begriff; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus; TOI = Trial Outcome Index

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

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

ca. 1 810 Patienten

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

ca. 810 Patienten

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

ca. 470 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: 29. Januar 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	75 227,15 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68,95 €
Gesamt:	95 096,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 892,40 €
Cyclophosphamid	213,69 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	21 963,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	75 227,15 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68,95 €
Gesamt:	95 096,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5 261,55 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	25 119,16 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	165,70 €
Rituximab	19 800,06 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	20 023,31 €
Chlorambucil + Obinutuzumab	
Chlorambucil	165,70 €
Obinutuzumab	27 900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,68 €
Gesamt:	28 210,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2–6: 1	9	639 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	75 227,15 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68,95 €
Gesamt:	95 096,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Ibrutinib	75 227,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	75 238,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. April 2021 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:

Die jeweils zu der Patientengruppe a) „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt" getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. April 2024 befristet.

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

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. September 2020 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. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

2. Bewertungsgrundlagen

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

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 Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.01.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.01.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-10-01-D-598)

Modul 1
(PDF 262.24 kB)

Modul 2
(PDF 184.65 kB)

Modul 3
(PDF 1.01 MB)

Modul 4
(PDF 16.49 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 1.64 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ibrutinib (Imbruvica®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab
oder
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

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

- Ibrutinib

Stand der Information: Juni 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.01.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 1.68 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.01.2021
- Mündliche Anhörung: 08.02.2021
  Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.01.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ibrutinib - 2020-10-01-D-598*). 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 08.02.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.11.2014 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Er
Verfahren vom 01.08.2015 (Verfahren eingestellt)
Verfahren vom 01.02.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Februar 2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	25.01.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.01.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	25.01.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	22.01.201
Roche Pharma AG	22.01.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	25.01.2021
Celgene GmbH	25.01.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	25.01.2021

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
Goebel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Heymann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eckart, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Köppel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wittig, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Famulla, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wolfram, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Simon, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Riplinger, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fetscher, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Celgene GmbH						
Schmidt, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Anton, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Stilgenbauer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	25.01.2021
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)
Die Janssen-Cilag GmbH nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 04. Januar 2021 (Auftrag: A20-88) zu Ibrutinib (Handelsname Imbruvica®) in Kombination mit Rituximab für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Die Janssen-Cilag GmbH wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen: 1) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen) 2) Anpassungen im SAP a. Analysemethode Gesamtüberleben b. Analysemethode FACT-Leu 3) FACT-Leu Compliance Die *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen*) wurden im Dossier gemäß den Vorgaben im Rahmen der Nutzenbewertung umfassend dargestellt. Die Anpassungen des SAP, welche die Auswertung des Gesamtüberlebens und des FACT-Leu betreffen, sind methodisch begründet und haben keinen Einfluss auf die Aussagen zum Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird jeweils auf die Kommentierungen im spezifischen Teil verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7, Z. 1 ff	**1) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)** <u>IQWiG Dossierbewertung</u> *„Für den Endpunkt Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs) legt der pU lediglich die Anteile pro Studienarm an Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Eine Effektschätzung und ein p-Wert basierend auf einer Ereigniszeitanalyse präsentiert der pU nicht. Somit liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt*. *Schwere Blutungen (Standardized MedDRA Query [SMQ] Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])* *Für den Endpunkt schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) liegen keine Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.* *Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs).*“	Im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse für die Endpunkte „Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs)“, „Übelkeit (PT, UEs)“, „Obstipation (PT, UEs)“, „Erbrechen (PT, UEs)“, „Appetit vermindert (PT, UEs)“, „Pollakisurie (PT, UEs)“, „Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)“, „Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)“, „febrile Neutropenie (PT, schwere UEs)“, „Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)“, „sowie „Hyperglykämie (PT, schwere UEs)“ jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab. Für die spezifischen UEs „Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs)“, „Kontusion (PT, UEs)“, „Leukozytose (PT, schwere UEs)“ und „Lymphozytenzahl

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung</u> Im Dossier wurden *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* gemäß den Vorgaben im Rahmen der Nutzenbewertung umfassend ausgewertet und dargestellt. Im CSR werden *schwere Blutungen* als *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse* definiert. Der vom IQWiG betrachtete Endpunkt *Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen)* wurde im Dossier nicht im Detail beschrieben, da es sich weder um ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse* noch um einen präspezifizierten sekundären Endpunkt handelt. Da Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) im EPAR (1) berichtet werden, wurden sie ergänzend deskriptiv im Dossier präsentiert. Die *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* umfassen, wie auch im CSR beschrieben, alle hämorrhagischen Ereignisse vom Grad 3 oder höher, alle schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignisse und alle Blutungen oder Hämatome jeglichen Grades, die das zentrale Nervensystem betreffen. Blutungsereignisse wurden dabei über die SMQ Blutungen (mit ausgeschlossenen Laborgegriffen) identifiziert. *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* wurden entsprechend der Vorgaben im Rahmen der Nutzenbewertung analysiert und alle Ergebnisse sind in Modulabschnitt 4.3.1.3.1.5.2 auf den Seiten 179-191 vollständig dargestellt.	erhöht (PT, schwere UEs)“ zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil unter Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber FCR. Da im Vergleichsarm jeweils kein Ereignis aufgetreten ist, können für die Endpunkte „schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs)“ und „Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)“ keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt werden.

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die unter der SMQ Blutungen (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) aggregierten bevorzugten Begriffe (PT) werden für unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades in Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.5.2 unter Berücksichtigung der Häufigkeitsschwellen präsentiert. Alle Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher, die der SMQ Blutungen (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) zuzuordnen sind, sind in den *unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse* (*schwere Blutungen*) enthalten und im entsprechenden Abschnitt ebenfalls auf SOC und PT Ebene dargestellt (Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.5.2). In der Anlage zur Stellungnahme sind wiederholt die Tabellen zum Endpunkt *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* aus dem Modul 4 mit aufgeführt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Ein *jegliches unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 2,1 % der Patienten und im FCR-Arm bei 0,0 % der Patienten aufgetreten. Bei den *jeglichen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* im Ibrutinib + Rituximab-Arm handelte es sich um eine Rektalblutung, eine intrakranielle Blutung und eine Hämaturie.	

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden. Ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE ≥ Grad 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 0,7 % der Patienten und im FCR-Arm bei 0,0 % der Patienten aufgetreten. Beim *schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE ≥ Grad 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* im Ibrutinib + Rituximab-Arm handelte es sich um eine Hämaturie. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden. Aus diesen Ergebnissen zu *unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (schwere Blutungen*) lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil von Ibrutinib + Rituximab ableiten.	
S. 19 Z. 4 ff.	**2) Anpassung im SAP** **a) Analysemethode Gesamtüberleben** **b) Analysemethode FACT-Leu** <u>IQWiG Dossierbewertung</u> *„Für die Studie ECOG-E1912 liegen 2 Versionen des SAP vor, wobei unklar ist, ob sie unter Kenntnis der Veröffentlichung von Ergebnissen zum Gesamtüberleben und zum PFS durch Shanafelt 2018 erstellt wurden. […] Es gibt*	Zu a) Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zur Immunochemotherapie FCR (Hazard Ratio (HR): 0,06 [95 %-

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aber insbesondere 2 Änderungen zwischen den beiden SAP-Versionen, denen keine zuvor skizzierten Protokolländerungen zugrunde liegen. *a) Für das Gesamtüberleben wurden stratifizierte Analysen durch einen unstratifizierten Log-Rank-Test und eine unstratifizierte Cox-Regression unter Anführung der Anzahl der Todesereignisse ersetzt.* *b) Die für den Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia – Trial Outcome Index (FACT-Leu-TOI) geplante, nicht näher spezifizierte Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde ohne erklärende Ausführungen durch ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ersetzt.[…] Die Auswirkung der Änderung der Analysen des FACT-Leu-TOI hingegen sind aufgrund der vorliegenden Angaben nicht abzuschätzen. Dies wird bei der Bestimmung des Verzerrungs-potenzials der Ergebnisse zum FACT-Leu-TOI berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2.2).“* *[…]* *„Beim FACT-Leu-TOI kommt hinzu, dass sich der Fragebogenrücklauf im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen stark unterscheidet und das Auswertungsmodell im SAP geändert wurde, nachdem zumindest Daten zum Gesamtüberleben bereits publiziert waren (siehe Abschnitt 2.3.1.3.4).“* <u>Anmerkung</u> zu a)	Konfidenzintervall (KI): 0,01; 0,48]; p-Wert < 0,001). Hierbei ist zu beachten, dass bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes kein Ereignis im Interventionsarm aufgetreten war. Zur Berechnung von Effektschätzer und Konfidenzintervall musste demnach ein Ergebnis in diesem Arm simuliert werden. Im Vergleichsarm waren zu diesem Zeitpunkt 7 Ereignisse eingetreten. Zu b) In der Studie ECOG-E12 wurden in der Erhebung des FACT-Leu-TOI nur die FACT-Leu-Module Physical Well-being und Functional Well-being sowie das leukämiespezifische Modul verwendet. Die Module zum sozialen / familiären und zum emotionalen Wohlbefinden wurden hingegen nicht berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend der FACT-Leu-TOI der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Auswertung für den Endpunkt Gesamtüberleben wird im finalen SAP aufgrund fehlender Ereignisse in den einzelnen Strata entsprechend angepasst und erfolgt daher als unstratifizierte Analyse. Zudem sind die Patientencharakteristika zur Baseline ausgeglichen, sodass eine stratifizierte Auswertung der Studienergebnisse zum Gesamtüberleben zu den weitestgehend gleichen Ergebnissen führt wie eine unstratifizierte Auswertung. Sowohl die Ergebnisse der stratifizierten wie auch der unstratifizierten Analyse sind im EPAR für den Endpunkt Gesamtüberleben berichtet und zeigen keine nennenswerten Unterschiede (1). zu b) Die im Rahmen der Nutzenbewertung präsentierten Analysen für den FACT-Leu entsprechen grundsätzlich den Vorgaben des finalen SAPs. Die vorliegende Erhebung des FACT-Leu basiert auf Mehrfachmessung bei jedem Patienten. Eine ANCOVA-Analyse würde in diesem Zusammenhang zu einer Unter- bzw. Überschätzung der Varianz führen. Eine ANCOVA-Analyse ist eine simple Regressionsmethode mit einem definiertem Endzeitpunkt, in der jeder Wert als unabhängig betrachtet werden kann. Aufgrund der wiederholten Messungen des FACT-Leu bei jedem Patienten sind die erhobenen Werte nicht mehr als unabhängig anzusehen. Um somit eine Aussage über den Erhebungsverlauf treffen	Der FACT-Leu-TOI wurde bis 3 Jahre nach Studieneinschluss erhoben. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen zur mittleren Änderung im Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu können, ist die MMRM Analyse die geeignete Wahl der Analysemethode für die Auswertung des FACT-Leu. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> keine	
S. 33 Tab. 15 FN a)	**3) FACT-Leu Compliance** <u>IQWiG Dossierbewertung</u> *„Laut pU wurden in der MMRM-Auswertung bei der Effektschätzung nur Patientinnen und Patienten mit 1 Wert zu Studienbeginn und mindestens 1 Wert danach berücksichtigt; dies widerspricht der Angabe, dass nur 127 vs. 57 Patientinnen und Patienten 1 Wert zu Studienbeginn hatten.“* <u>Anmerkung</u> Für die Auswertung der FACT-Leu Skalen wurden jeweils alle Daten der Patienten herangezogen, welche die entsprechende Skala auch ausgefüllt hatten. Die im Dossier dargestellten Tabellen zur Compliance haben jedoch noch nur solche Patienten mitberücksichtigt, bei denen *alle* betrachteten Skalen (PWB, FWB und LeuS) zur Auswertung vorlagen. Dies führte zu leicht abweichenden Patientenzahlen zwischen der im Dossier dargestellten Tabelle 4.35-4.36 zur Compliance und den Analysetabellen 4.37-4.44 im Modulabschnitt 4.3.	In der Studie ECOG-E12 wurden in der Erhebung des FACT-Leu-TOI nur die FACT-Leu-Module Physical Well-being und Functional Well-being sowie das leukämiespezifische Modul verwendet. Die Module zum sozialen / familiären und zum emotionalen Wohlbefinden wurden hingegen nicht berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend der FACT-Leu-TOI der Kategorie Morbidität zugeordnet. Der FACT-Leu-TOI wurde bis 3 Jahre nach Studieneinschluss erhoben. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen zur mittleren Änderung im Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt.

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Anlage zur Stellungnahme finden sich die überarbeiteten Compliance Tabellen, welche alle Patienten berücksichtigen, bei denen *mindestens eine* Skala vollständig erhoben wurde. Daraus geht hervor, dass keine Diskrepanz zwischen der Compliance der Patienten und der Auswertung des FACT-Leu vorliegt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> keine	Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). *Assessment Report Imbruvica.* 2020 [19.01.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica.

2. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ibrutinib (Imbruvica®) Modul 4 A* 2020.

   https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4067/2020-09-24_Modul4A_Ibrutinib.pdf

5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20. Januar 2021
Stellungnahme zu	Ibrutinib/ Imbruvica ®
Stellungnahme von	*MSD Sharp & Dohme GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	Anmerkung: Aus Sicht von MSD sollte Ibrutinib als geeignete Therapieoption für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, zusätzlich als zweckmäßige Vergleichstherapie aufgeführt werden. Vorgeschlagene Änderung: In der Erstlinientherapie der CLL ist eine Kombination von Chemotherapie mit Anti-CD20-Antikörpern (Chemoimmuntherapie) bei Patienten unter 65 Jahren ohne TP53 Mutation Standard. Ibrutinib, ein bereits zugelassener Bruton-Tyrosinkinase (BTK-) Inhibitor ist laut S3 Leitlinie bei Patienten mit genetischen TP53-Veränderungen empfohlen [1]. Auch bei weniger fitten Patienten („Slow Go“) ohne TP53-Mutation ist Ibrutinib bereits aufgrund seines im Vergleich zur Chemotherapie verträglicheren Nebenwirkungsprofils eine Therapieoption (siehe Abb. 1).	Gemäß vorliegender Evidenz werden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, welche körperlich fit sind, primär mit einer intensiven Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) behandelt. Zur Einschätzung, ob ein Patient mit FCR therapiert werden kann, werden unter anderem der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Organfunktionen sowie das Alter berücksichtigt. […] Aufgrund der deutlichen Unterlegenheit gegenüber einer Chemoimmuntherapie wird in den Leitlinien eine Monochemotherapie in der Erstlinientherapie weder bei fitten noch bei unfitten Patienten empfohlen. Gemäß den Ausführungen der AkdÄ kommt für Patienten in gutem Allgemeinzustand ebenfalls eine Monotherapie mit Ibrutinib bzw. eine Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib oder Venetoclax und einem monoklonalen Antikörper (moAK) gegen CD20 in Frage. In Bezug auf den Einsatz von Ibrutinib verweist die AkdÄ jedoch darauf, dass in den ihren Ausführungen zugrundeliegenden Leitlinien neuere

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	TABELLE 2 **Aktuelle Behandlungsempfehlungen zur chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)*1**	Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen noch nicht berücksichtig worden sind. Für die Ibrutinib-Monotherapie konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 in den jeweiligen Teilpopulationen kein Zusatznutzen festgestellt werden. […] Auch vor dem Hintergrund der Ausführungen der AkdÄ ist der derzeitige klinische Stellenwert dieser Kombination noch unklar. Bei der Kombination aus Venetoclax und dem CD20-moAK Obinutuzumab handelt es sich um eine relativ neue Therapieoption. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für die jeweiligen Teilpopulationen ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. In jüngster Zeit wurde zudem Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht-vorbehandelter CLL zugelassen. Zu dieser Kombination wird aktuell ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt. Der Stellenwert dieser neuartigen Therapie ist zum derzeitigen Zeitpunkt ebenfalls unklar. Insgesamt erachtet der G-BA sowohl in der Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, als auch derer, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab und Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab sowie Acalabrutinib als

Binet-Stadium	Fitness*2	genetische *TP53*-Veränderungen	Erstlinientherapie
A/B ohne Symptome	irrelevant	irrelevant	keine
C, A/B mit Symptomen	„go go"	nein	FCR (BR ≥ 65 Jahre)
		ja	Ibrutinib, bei Kontraindikationen bezüglich Ibrutinib: Venetoclax, Idelalisib + R, (allo-HSCTx)
	„slow go"	ja	
		nein	Chlorambucil + Obinutuzumab oder Ibrutinib
Binet-Stadium	**Fitness*2**	**genetische *TP53*-Veränderungen**	**Rezidivtherapie**
früh (< 3 Jahre)	„go go"	irrelevant	Ibrutinib, Idelalisib + R, Venetoclax*3, Alemtuzumab, gegebenenfalls konsolidierende allo-HSCTx diskutieren
	„slow go"		Ibrutinib, Idelalisib + R, Venetoclax*3, Alemtuzumab, BR/BO, Ofatumumab mono, HD-Rituximab, Lenalidomid (+ R)
spät (> 3 Jahre)	irrelevant	ja	Ibrutinib, Idelalisib + R, Venetoclax*3, Alemtuzumab, gegebenenfalls konsolidierende allo-HSCTx diskutieren
	„go go"	nein	Wiederholung der Erstlinientherapie
	„slow go"		

*1 Modifiziert nach der AWMF-S3-Leitlinie zur CLL sowie nach der Onkopedia-Leitlinie zur CLL
*2 Die körperliche Fitness wird mithilfe eines Komorbiditätsassessment (CIRS; „comorbidity illness rating scale") bestimmt. Patienten mit einem Punktwert unter oder gleich 6 werden als „fit" (oder „go go"), Patienten mit einem Punktwert über 6 als „unfit" (oder „slow go") bezeichnet.
*3 bei Patienten ohne *del(17p)*/*TP53*-Mutationen nur nach Versagen von Chemotherapie und BCR-Inhibitor
FCR, Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab; BR, Bendamustin plus Rituximab; R, Rituximab; allo-HSCTx, allogene Stammzelltransplantation; BO, Bendamustin plus Ofatumumab; HD, Hochdosis.

Abb. 1: Behandlungsmöglichkeiten in der CLL [2]

Ibrutinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen und stellt gemäß der S3

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Leitlinien in der Erstlinientherapie eine regelhafte Therapieoption dar. Ibrutinib stellt daher aus Sicht von MSD nicht nur in Therapiesituation 3 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist) sondern auch als Therapieoption für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Therapiesituation 2), eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar und sollte entsprechend aufgeführt werden.	Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Literaturverzeichnis

[1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKG, AWMF) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. 2016. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf Zugriff: [18.01.2021]

[2] von Tresckow, J., Eichhorst, B., Bahlo, J., & Hallek, M. (2019). The treatment of chronic lymphatic leukemia. Deutsches Ärzteblatt International, 116(4), 41. https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/204643/The-treatment-of-chronic-lymphatic-leukemia Zugriff: [18.01.2021]

5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.01.2021
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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Januar 2021 eine vom IQWIG erstellte Nutzenbewertung zu Ibrutinib (Imbruvica®) von Janssen-Cilag GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht. Das Orphan Drug Ibrutinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie drei Patientengruppen. Für (A) Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, legt der G-BA FCR fest. Für (B) Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, legt der G-BA Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab fest. Für (C) Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, legt der G-BA Ibrutinib fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die Patientengruppe (A) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich aus Vorteilen beim Gesamtüberleben sowie	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
überwiegenden Vorteilen bei Nebenwirkungen. Für die Patientengruppen (B) und (C) sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an.	
Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Ibrutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Ibrutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.4 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	22. Januar 2021
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)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Dossierbewertung A20-88) von Imbruvica® (Ibrutinib) in Kombination mit Rituximab in der Indikation chronische lymphatische Leukämie durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1]. Ibrutinib ist in Deutschland seit dem 02.09.2020 in Kombination mit Rituximab zugelassen bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 04.01.2021 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht. In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie infrage kommt (Fragestellung 1). Das Ergebnis beruht auf der Abwägung des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben und den positiven und negativen Effekten zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen. Grundlage der Bewertung ist die offene randomisierte kontrollierte Studie ECOG-E1912. In die Studie wurden Erwachsene mit unbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL gemäß International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)-Kriterien (2008) oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeschlossen. Die Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 haben und durften keine 17p-Deletion aufweisen. Insgesamt wurden 529 Patienten im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Ibrutinib + Rituximab (354 Patientinnen und Patienten)	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oder FCR (175 Patientinnen und Patienten) randomisiert zugeteilt. Die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmens (pU) beruht auf einer Teilpopulation dieser Studie mit insgesamt 206 Patienten [2]. Die Studie vergleicht eine Dauertherapie mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab (Rituximab-Gabe zwischen Zyklen 2 und 7) mit einer mit 6 Zyklen begrenzten Therapie mit FCR. Die Studie wurde ausschließlich in den USA durchgeführt. Für Patienten der Fragestellung 2, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, und der Fragestellung 3, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt, sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt. Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert: 1. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt 2. Stellenwert des *IGHV*-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium bei der Therapieauswahl bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL 3. Zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet 4. Geänderte Berichtsstruktur des IQWiG	
1) PFS als patientenrelevanter Endpunkt	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AbbVie ist der Meinung, dass das PFS ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, und betont folgende Punkte: Bei der Therapie der CLL stellt neben der Verlängerung der Überlebenszeit die Verbesserung der tumorassoziierten Symptome ein zentrales Ziel dar. Diese Symptome umfassen beispielsweise Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz oder sehr schmerzhafte Lymphadenopathie. Eine Verbesserung dieser Symptome steht in direkter Beziehung mit einer Therapieantwort, die einerseits objektiv durch das PFS sowie andererseits subjektiv durch Patientenfragebögen erfasst werden kann. Die europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) bewertet das PFS als eigenständigen, klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt in Abhängigkeit von der Effektgröße und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis. In der Nutzenbewertung des IQWiG wird dieser Endpunkt jedoch nicht herangezogen. Zu diesem Vorgehen ist anzumerken, dass die EMA in ihrer "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man", Appendix 1 "Methodological consideration for using progression free survival (PFS) disease-free survival (DFS) in confirmatory trials" anerkannte Kriterien zur Bestimmung einer Progression, wie die in der Studie ECOG-E1912 verwendeten iwCLL 2008 Kriterien, fordert [3-5]. Die iwCLL 2008-Kriterien umfassen u.a. patientenrelevante Symptome wie z.B. für Patienten sehr schmerzhafte Lymphadenopathie, Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten, Zytopenie, Hepato- und/oder Splenomegalie, Übergang in eine aggressivere Form und Lymphozytose [6]. Das progressionsfreie Überleben ist insofern für die Patienten relevant, weil sie in dieser Zeit keine Krankheitssymptome haben, wie beispielsweise die Fatigue oder B-Symptomatik, die die Patienten in ihrer Lebensqualität	Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ECOG-E1912 den primären Endpunkt dar. Der Endpunkt ist vorliegend operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgt durch das ECOG-ACRIN Data Safety Monitoring Committee anhand der IWCLL-Kriterien. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab vor (HR: 0,25 [95 %-KI: 0,14; 0,48]; $p < 0,0001$). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutlich beeinträchtigen kann. Aus Sicht von AbbVie ist der Endpunkt PFS damit unmittelbar patientenrelevant. Ein zusätzlicher Vorteil der Messung des PFS ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zudem, dass dieser Endpunkt nicht durch die Nachfolgetherapien, die in der seriellen CLL-Behandlung eingesetzt werden, beeinflusst wird. Klinische Endpunkte wie das PFS werden daher in diesem Setting zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen [7]. **Zusammenfassend ist das PFS im Indikationsgebiet der Erstlinientherapie der CLL der anerkannte und unmittelbar patientenrelevante Endpunkt, um die Effektivität einer Therapie zu messen. Eine signifikante Verlängerung des PFS ist für die Patienten von unmittelbarer Relevanz.**	
2) Stellenwert des *IGHV*-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium bei der Therapieauswahl bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL Zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet Der Mutationsstatus in den Genen für die variablen Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls (immunoglobulin heavy chain variable region, *IGHV*) unterteilt CLL in zwei verschiedene Unterformen mit verschiedenen biologischen und klinischen Eigenschaften [8, 9]. Klinisch ist ein unmutierter *IGHV*-Status (*IGHV*unmut) mit einer aggressiveren Form der CLL assoziiert [10, 11]. In unterschiedlichen Studien konnte gezeigt werden, dass unter Chemo- bzw.	Gemäß vorliegender Evidenz werden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, welche körperlich fit sind, primär mit einer intensiven Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) behandelt. Zur Einschätzung, ob ein Patient mit FCR therapiert werden kann, werden unter anderem der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Organfunktionen sowie das Alter berücksichtigt. Können Patienten nicht mit einer FCR-Chemoimmuntherapie behandelt werden (Teilpopulation b), so empfehlen Leitlinien eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Chemotherapeutikum

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Chemoimmuntherapie Patienten mit *IGHV*unmut eine schlechtere Prognose mit einem kürzeren PFS und einem kürzeren OS haben als Patienten mit einem mutierten *IGHV*-Status (*IGHV*mut) [8, 12, 13]. Der *IGHV*-Mutationsstatus gehört mit *TP53*-Status, Serum-β2-Mikroglobulin, klinischem Stadium und Alter zu den fünf unabhängigen Hauptprognosefaktoren, wodurch die Patienten in verschiedenen Riskogruppen mit statistisch signifikanten Unterschieden im OS eingeteilt werden [14]. Im Gegensatz zu Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien führt die Behandlung mit den neuen, zielgerichteten Therapien wie Ibrutinib unabhängig vom *IGHV*-Mutationsstatus zu ähnlich guten Therapieerfolgen und zeigt eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens insbesondere bei Patienten mit *IGHV*unmut im Vergleich zu Chemo- und Chemoimmuntherapien [5, 15-18]. Auf Basis dieser Erkenntnisse ist in der DGHO-Leitlinie [7] insofern verankert, dass der *IGHV*-Mutationsstatus als eines der relevanten Kriterien für die Therapieentscheidung bei unvorbehandelten Patienten mit CLL abgebildet wird. Daher wird vor Einleitung einer Therapie neben der Untersuchung auf del(17p) und *TP53*mut die Bestimmung des *IGHV*-Mutationsstatus außerhalb von klinischen Studien zur Bestimmung einer angemessenen Therapieentscheidung immer empfohlen. Auch innerhalb der der ESMO CLL Leitlinie 2020 wird ebenfalls die Bestimmung von del(17p), TP53mut und IGHV-Mutationsstatus im Vorfeld der Therapie aufgrund der Relevanz für die Therapieentscheidung empfohlen [6, 7, 19, 20].	und einem CD20-Antikörper. Der Zulassung entsprechend kommen demnach Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab in Frage. Aufgrund der deutlichen Unterlegenheit gegenüber einer Chemoimmuntherapie wird in den Leitlinien eine Monochemotherapie in der Erstlinientherapie weder bei fitten noch bei unfitten Patienten empfohlen. Gemäß den Ausführungen der AkdÄ kommt für Patienten in gutem Allgemeinzustand ebenfalls eine Monotherapie mit Ibrutinib bzw. eine Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib oder Venetoclax und einem monoklonalen Antikörper (moAK) gegen CD20 in Frage. In Bezug auf den Einsatz von Ibrutinib verweist die AkdÄ jedoch darauf, dass in den ihren Ausführungen zugrundeliegenden Leitlinien neuere Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen noch nicht berücksichtig worden sind. Für die Ibrutinib-Monotherapie konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 in den jeweiligen Teilpopulationen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurde für Ibrutinib in Kombination mit dem gegen CD20 gerichteten moAK Obinutuzumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Teilpopulation der Patienten festgestellt, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen. Dieser Zusatznutzen basierte auf einem Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen, wobei sich diesbezüglich auf Basis

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Stellenwert von *IGHV*-Mutationsstatus als Stratifizierungsfaktor bei der Therapiewahl wurde in mehreren mündlichen Anhörungen im vorliegenden Indikationsgebiet von den Fachexperten klar bestätigt [21, 22]. Auch das IQWiG bestätigt in seiner Bewertung von Ibrutinib + Rituximab den ungünstigen prognostischen Stellenwert von unmutiertem *IGHV* [1]. **Zusammenfassend ist festzuhalten, dass ein unmutierter *IGHV*-Status ein sehr ungünstiger Prognosefaktor für CLL-Patienten ist und bei der Auswahl der Therapieentscheidung eine entscheidende Rolle spielt. Die Wirksamkeit von Chemoimmuntherapien ist bei unmutiertem *IGHV*-Status deutlich eingeschränkt. Zielgerichtete Therapien wirken im Gegensatz zu Chemoimmuntherapien unabhängig vom *IGHV*-Mutationsstatus und stellen somit – auch gemäß nationaler und internationaler aktueller Leitlinienempfehlungen – für Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Status die maßgebliche Therapieoption der Wahl dar.**	der vorgelegten Ereigniszeitanalysen nur Aussagen für die ersten 6 Monate der Therapie treffen ließen. Auch vor dem Hintergrund der Ausführungen der AkdÄ ist der derzeitige klinische Stellenwert dieser Kombination noch unklar. Bei der Kombination aus Venetoclax und dem CD20-moAK Obinutuzumab handelt es sich um eine relativ neue Therapieoption. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für die jeweiligen Teilpopulationen ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. In jüngster Zeit wurde zudem Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht-vorbehandelter CLL zugelassen. Zu dieser Kombination wird aktuell ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt. Der Stellenwert dieser neuartigen Therapie ist zum derzeitigen Zeitpunkt ebenfalls unklar. Insgesamt erachtet der G-BA sowohl in der Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, als auch derer, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab und Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab sowie Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten, die für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen, die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Demgegenüber geht für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus den vorliegenden Leitlinien in Übereinstimmung mit den Ausführungen der AkdÄ eine deutliche Empfehlung für eine Therapie mit Ibrutinib hervor. Hintergrund hierfür ist, dass diese Patienten unter Behandlung mit Chemo-Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung aufweisen. Neben Ibrutinib sind mit Idelalisib und Venetoclax zwei weitere Wirkstoffe für diese Patientengruppe zugelassen. Die Leitlinienempfehlungen sowie die Ausführung der AkdÄ stellen hierbei jedoch primär auf Ibrutinib ab. Unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen und den durchgeführten Nutzenbewertungen, sowie unter Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt. Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.
3) Zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet Für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:	siehe Kommentierung zu 2)

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Fragestellung 1): FCR • erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Fragestellung 2): Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab • erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Fragestellung 3): Ibrutinib Mit Blick auf die Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA folgt AbbVie dieser Festlegung grundsätzlich. Jedoch sieht AbbVie zusätzlich für die Fragestellung 2 eine Therapie aus Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab als zweckmäßig an. Zum einen liegt für diese ein Beschluss des G-BA vom 20.02.2020 vor, in dem ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt wurde [23]. Auch wird die Kombination in den deutschen Leitlinien, neben anderen zielgerichteten Therapieoptionen, präferentiell für diese Patientengruppe empfohlen [7]. **Zusammenfassend wird mit Blick auf die aktuelle Beschlusslage des G-BA im Indikationsgebiet der Erstlinientherapie der CLL und den medizinischen Stand der Erkenntnisse folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population der nicht vorbehandelter CLL-Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt gesehen: Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ibrutinib im Kombination mit Obinutuzumab.**	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4) Geänderte Berichtsstruktur des IQWiG Mit seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wurde erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 und Modul 4 in Nutzenbewertungen verzichtet. Dieses Vorgehen wurde durch die Einschränkungen durch die Corona-Pandemie begründet [24]. Im vorliegenden Verfahren greift das IQWiG auf die Daten aus Modul 5 zwar zu, auf die Erstellung eines gängigen Abschnitts mit Kommentaren zu den wesentlichen Inhalten aus Modulen 3 und Modul 4 des Dossiers wurde dennoch verzichtet. Das Vorgehen im vorliegenden Verfahren wird im IQWiG Bericht nicht begründet [1]. AbbVie plädiert für transparente und nachvollziehbare Bewertungsverfahren, die ohne die Berücksichtigung aller integralen Bestandteile des Dossiers nicht sichergestellt werden können. AbbVie sieht die Kommentare zu den Modulen 3 und Modul 4 als notwendige Voraussetzung für die Nachvollziehbarkeit der Positionen des IQWiG, die Gewährleistung einer transparenten Nutzenbewertung sowie die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen. Durch fehlende Kommentierung sieht AbbVie zudem die Beobachtung der methodischen Entwicklung als erschwert und erhofft sich eine Begründung für das geänderte Vorgehen und Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Information vor dem Hintergrund der Dossiererstellung oder der Studienplanung als von essenzieller Bedeutung.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Ibrutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. (2020) Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4068/2020-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ibrutinib_D-598.pdf [Zugriff am: 12.01.2021]
2. Janssen-Cilag GmbH. (2020) Modul 4 A IMBRUVICA® in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4067/2020-09-24_Modul4A_Ibrutinib.pdf [Zugriff am: 12.01.2021]
3. EMA. (2012) Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Im Internet unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf [Zugriff am: 12.01.2021]
4. EMA. (2017) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95 Rev.5. Im Internet unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff am: 12.01.2020]
5. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. (2019) Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology; 20: 43-56
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood; 131: 2745-2760
7. Clemens-Martin Wendtner, Peter Dreger, Barbara Eichhorst, Michael Gregor, Richard Greil, Michael Hallek, Wolfgang Ulrich Knauf, Ron Pritzkuleit, Johannes Schetelig, Philipp Bernhard Staber, Bernhard Wörmann, Thorsten Zenz, Stephan Stilgenbauer. (2020) Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) 2020. Im Internet unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html [Zugriff am: 12.01.2020]
8. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P et al. (2014) Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood; 123: 3247-3254
9. Zenz T, Mertens D, Küppers R et al. (2010) From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nature Reviews Cancer; 10: 37-50
10. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. (1999) Ig V Gene Mutation Status and CD38 Expression As Novel Prognostic Indicators in Chronic Lymphocytic Leukemia: Presented in part at the 40th Annual Meeting of The American Society of Hematology, held in Miami Beach, FL, December 4-8, 1998. Blood, The Journal of the American Society of Hematology; 94: 1840-1847
11. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al. (1999) Unmutated Ig VH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology; 94: 1848-1854
12. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. (2017) FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV-mutated CLL. Blood; 130: 2278-2282

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

14. Group IC-IW. (2016) An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. The Lancet Oncology; 17: 779-790

15. Barr P, Robak T, Owen CJ et al. (2016) Updated efficacy and safety from the phase 3 RESONATE-2 study: ibrutinib as first-line treatment option in patients 65 years and older with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. In: American Society of Hematology Washington, DC

16. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al. (2015) Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. New England Journal of Medicine; 373: 2425-2437

17. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al. (2019) Ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. New England Journal of Medicine; 381: 432-443

18. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. (2018) Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. New England Journal of Medicine.

19. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al. (2020) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology; 32: 23-33

20. Leitlinienprogramm Onkologie. (2018) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 - März 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL. Im Internet unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf [Zugriff am: 12.01.2021]

21. G-BA. (2020) Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ibrutinib (D-488) Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 6. Januar 2020 von 11.09 Uhr bis 12.43 Uhr. Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-490/2020-01-06_Wortprotokoll_Ibrutinib_D-488.pdf [Zugriff am: 12.01.2021]

22. G-BA. (2020) Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Venetoclax D-533 Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 24. August 2020 von 11:17 Uhr bis 12:30 Uhr. Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-544/2020-08-24_Wortprotokoll_Venetoclax_D-533.pdf [Zugriff am: 12.01.2021]

23. G-BA. (2020) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf [Zugriff am: 12.01.2021]

24. IQWiG. (2020) Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Im Internet unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/ [Zugriff am: 12.01.2021]

5.5 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	22.01.2021
Stellungnahme zu	Ibrutinib-Rituximab (Imbruvica)
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG, Grenzach Wyhlen*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25	Anmerkung: In der Benennung der patientenrelevanten Endpunkte, die gemäß IQWiG in die Bewertung eingehen sollten, ist das progressionsfreie Überleben (PFS) nicht enthalten. (1) Der G-BA hat PFS in der frühen Nutzenbewertung von Idelalisib im Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie von CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder Tumorprotein-53 (TP53)-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind“ für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. (2) Auch für das Anwendungsgebiet „Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist“ hat der G-BA PFS herangezogen. Die deutlichen Effekte im PFS stützten den Zusatznutzen für den Endpunkt OS. (3) Vorgeschlagene Änderung: Zur Wahrung der Verfahrenskonsistenz sollte PFS auch in dieser Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab berücksichtigt werden.	Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ECOG-E1912 den primären Endpunkt dar. Der Endpunkt ist vorliegend operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgt durch das ECOG-ACRIN Data Safety Monitoring Committee anhand der IWCLL-Kriterien. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab vor (HR: 0,25 [95 %-KI: 0,14; 0,48]; p < 0,0001). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A20-88 - Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4068/2020-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ibrutinib_D-598.pdf [aufgerufen am: 22.01.2021].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Rituximab als Erstlinientherapie bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4248/2017-03-16_AM-RL-XII_Idelalisib_nAWG_Erstlinientherapie-Rituximab_D-256_TrG.pdf [aufgerufen am: 22.01.2021].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf [aufgerufen am: 22.01.2021].

5.6 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	25. Januar 2021
Stellungnahme zu	Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie), Nr. 1017, A20-88, Version 1.0, Stand: 23.12.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) wird den niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen zugerechnet und ist in Deutschland die häufigste leukämische Erkrankung mit einer mittleren jährlichen Zahl von ca. 6000 Neuerkrankungen/Jahr und einem medianen Alter bei Erstdiagnose von 71 Jahren (1). Die Prognose ist alters- und stadienabhängig und vergleichsweise günstig: Nach älteren Daten beträgt die mediane Überlebenszeit im Frühstadium > 10 Jahre, in fortgeschrittenen Stadien Binet B und Binet C > 8 Jahre bzw. 6,5 Jahre. Eine deutlich schlechtere Prognose besteht bei Nachweis einer chromosomalen *17p*-Deletion und/oder einer hierbei häufig auftretenden *TP53*-Mutation. Keine Mutation in dem Immunglobulin-Schwerkettenregion(IGHV)-Gen und der Nachweis eines komplexen Karyotyps sind ebenfalls prognostisch ungünstige Parameter (2;3). Die Mehrzahl der Patienten mit neu diagnostizierter B-CLL benötigt initial keine medikamentöse Therapie (sog. „Watch and wait"-Strategie), da die Erkrankung häufig asymptomatisch verläuft und eine Verlängerung des Überlebens durch frühzeitigen Beginn einer medikamentösen Behandlung bisher nicht belegt ist. Die Indikation zur medikamentösen Therapie hängt vor allem ab von der Symptomatik (z. B. progrediente Vergrößerung der Lymphknoten bzw. Splenomegalie; B-Symptome: Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von sechs Monaten, Fieber über zwei Wochen ohne Anhalt für eine Infektion, Nachtschweiß; autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie), der klinischen Stadieneinteilung (z. B. Übergang in ein Stadium Binet C; d. h. Hämoglobin < 10 g/dl und Thrombozyten < 100 Gpt/l infolge einer zunehmenden Insuffizienz des Knochenmarks durch Verdrängung der normalen Hämatopoese) sowie der Verdopplungszeit der malignen B-	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lymphozyten (< 6 Monate). Da das klinische Stadium zusammen mit den Symptomen über die Einleitung einer medikamentösen Therapie entscheidet, sollte bei jeder Vorstellung eines Patienten mit B-CLL neben einer gründlichen anamnestischen Befragung und Analyse des Blutbilds auch eine körperliche Untersuchung, insbesondere der Lymphknoten und der Milz erfolgen (2;3). Sofern eine Therapieindikation vorliegt, orientiert sich die Auswahl der Erstlinientherapie für einen Patienten mit B-CLL heute an der Komorbidität, am Allgemeinzustand und am Vorhandensein oder Fehlen einer *17p*-Deletion oder *TP53*-Mutation sowie dem IGVH-Status (2;4). Das Therapieziel ist in aller Regel palliativ (u. a. Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität). Eine kurativ intendierte allogene Stammzelltransplantation erfolgt angesichts hoher Therapiemorbidität und -mortalität nur in Ausnahmefällen. Die Behandlung basierte lange auf der Therapie mit Alkylanzien (z. B. Chlorambucil, Cyclophosphamid, in den letzten Jahren auch Bendamustin), die zu hohen Ansprechraten führte. Im Jahr 1995 kam Fludarabin als Antimetabolit hinzu. Die Kombination dieser Chemotherapeutika mit einem gegen CD20 gerichteten monoklonalen B-Zell-Antikörper (Rituximab, später auch Ofatumumab, Obinutuzumab) führte zu besserer Wirksamkeit und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Eine derartige Chemo-/Immuntherapie mit Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR), Bendamustin/Rituximab (BR), Chlorambucil/Rituximab (CR) oder Chlorambucil/Obinutuzumab (CO) wurde therapeutischer Standard vor allem für jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand (5). Die Therapieoptionen wurden durch die Einführung der Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs Ibrutinib (Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(BTK)) (2014) und Idelalisib (Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110δ (PI3Kδ)) (2015) erweitert (3;4); Ende 2016 kam mit Venetoclax, einem Inhibitor des B-Zell-Lymphom(BCL-2)-Proteins, das den programmierten Zelltod (Apoptose) hemmt, ein Arzneimittel mit einem weiteren neuen Wirkprinzip hinzu (2). **<u>Arzneimittel</u>** Ibrutinib ist ein kleinmolekularer („small-molecule“) BTK-Inhibitor, der eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest (Cys-481) im aktiven Zentrum der BTK bildet, was zu einer anhaltenden Hemmung der enzymatischen Aktivität der BTK führt. BTK, ein Mitglied der Familie der Tec-Kinasen, ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors (6). Der BCR-Signalweg ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome beteiligt, einschließlich Mantelzell-Lymphom (MCL), diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), follikulärem Lymphom und CLL. Die Rolle von BTK bei der Signalübertragung durch die B-Zell-Oberflächenrezeptoren führt zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Migration, die Chemotaxis und die Adhäsion von B-Zellen notwendig sind. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Ibrutinib *in vivo* die Proliferation und das Überleben maligner B-Zellen sowie *in vitro* die Migration und Substratadhäsion der Zellen hemmt (6). Ibrutinib ist zugelassen: • als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). • als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• als Einzelsubstanz oder in Kombination mit BR zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. • als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-/Immuntherapie nicht geeignet sind. • in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW (6). Neben anderen Indikationen (z. B. MCL, Morbus Waldenström) wurde eine frühe Nutzenbewertung für Ibrutinib in der Kombination mit Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL durchgeführt. Die AkdÄ sah für diese Kombination gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der G-BA sah nur für die Patientengruppe, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab nicht infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (7). Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird die Kombination von Ibrutinib mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die eine vorangehende Therapie erhalten haben, bewertet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. 11</td><td>

<u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u>

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab

<table>
<tr><th>Fragestellung</th><th>Indikation[a]</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[b]</th></tr>
<tr><td>1</td><td>erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt</td><td>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab</td></tr>
<tr><td>2</td><td>erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt</td><td>Bendamustin in Kombination mit Rituximab
oder
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</td></tr>
<tr><td>3</td><td>erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation
oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt</td><td>Ibrutinib</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürfte Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; TP53: Gen des Tumorsuppressor-Proteins 53</td></tr>
</table>

</td><td>

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um Behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

Gemäß vorliegender Evidenz werden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, welche körperlich fit sind, primär mit einer intensiven Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) behandelt. Zur Einschätzung, ob ein Patient mit FCR therapiert werden kann, werden unter anderem der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Organfunktionen sowie das Alter berücksichtigt.

Können Patienten nicht mit einer FCR-Chemoimmuntherapie behandelt werden (Teilpopulation b), so empfehlen Leitlinien eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper. Der Zulassung entsprechend kommen demnach Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab in Frage.

Aufgrund der deutlichen Unterlegenheit gegenüber einer Chemoimmuntherapie wird in den Leitlinien eine Monochemotherapie in der Erstlinientherapie weder bei fitten noch bei unfitten Patienten empfohlen.

</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pharmazeutische Unternehmer (pU) ist der vom G-BA vorgegebenen ZVT für die Patientengruppe, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, gefolgt. **Bewertung der AkdÄ** Die AkdÄ hatte im Dezember 2019 dieser vorgegebenen ZVT zugestimmt im Rahmen ihrer Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab in der Erstlinientherapie bei CLL (8). Als ZVT kommen FCR, BR, CR und CO infrage. Zu hinterfragen ist, ob die Wahl von FCR als ZVT im Vergleich zu den anderen therapeutischen Optionen BR, CR und CO dem aktuellen Standard entspricht. Die ESMO-Leitlinie (4) empfiehlt für die Ersttherapie bei „fit patients“ ohne *TP53*-Mutation oder *17p*-Deletion (unabhängig vom IGHV-Status) eine Monotherapie mit Ibrutinib oder FCR jeweils als „I, A“-Empfehlung. Ibrutinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen käme ebenfalls als ZVT infrage. Venetoclax in Kombi mit Obinutuzumab ist ebenfalls zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen und wird in der ESMO-Leitlinie 2021 (4) für „unfit patients“ ohne *TP53*-Mutation oder *17p*-Deletion empfohlen (I, A). Für diese Kombination sah der G-BA bei der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2020 jedoch keinen Zusatznutzen. Die Kriterien für Patienten, die für eine Kombination mit FCR infrage kommen, sind nach Auffassung der AkdÄ vom G-BA nicht ausreichend definiert. Der pU beruft sich laut IQWiG (S. 19) auf die	Gemäß den Ausführungen der AkdÄ kommt für Patienten in gutem Allgemeinzustand ebenfalls eine Monotherapie mit Ibrutinib bzw. eine Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib oder Venetoclax und einem monoklonalen Antikörper (moAK) gegen CD20 in Frage. In Bezug auf den Einsatz von Ibrutinib verweist die AkdÄ jedoch darauf, dass in den ihren Ausführungen zugrundeliegenden Leitlinien neuere Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen noch nicht berücksichtig worden sind. Für die Ibrutinib-Monotherapie konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 in den jeweiligen Teilpopulationen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurde für Ibrutinib in Kombination mit dem gegen CD20 gerichteten moAK Obinutuzumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Teilpopulation der Patienten festgestellt, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen. Dieser Zusatznutzen basierte auf einem Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen, wobei sich diesbezüglich auf Basis der vorgelegten Ereigniszeitanalysen nur Aussagen für die ersten 6 Monate der Therapie treffen ließen. Auch vor dem Hintergrund der Ausführungen der AkdÄ ist der derzeitige klinische Stellenwert dieser Kombination noch unklar. Bei der Kombination aus Venetoclax und dem CD20-moAK Obinutuzumab handelt es sich um eine relativ neue Therapieoption. Mit Beschluss vom

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tragenden Gründe des G-BA zu dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab (9). Dort wird aber nur wenig konkret beschrieben (S. 4): „Aus der vorliegenden Evidenz geht für Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne *17p*-Deletion oder *TP53*-Mutation eine deutliche Empfehlung für die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (FCR) hervor. Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, z. B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, wird eine Kombinationstherapie aus einem Chemotherapeutikum und einem Anti-CD-20-Antikörper empfohlen." Patienten, für die eine Kombination mit FCR nicht infrage kommt, werden vom G-BA somit nur durch einen „reduzierten Allgemeinzustand" charakterisiert. Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass ein vergleichsweise guter Allgemeinzustand der Patienten zwar vorhanden sein muss, um alternativ eine Therapie mit FCR zu erwägen; auf der anderen Seite kommt aber eine Monotherapie mit Ibrutinib für alle Patienten als Alternative infrage (und ist auch zulassungskonform). Die Frage nach der Therapiealternative und (damit nach der ZVT) stellt sich somit in der Praxis auf zwei Ebenen: a) Dauertherapie mit Ibrutinib b) Ibrutinib plus CD20-Antikörper	15. Oktober 2020 wurde für die jeweiligen Teilpopulationen ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. In jüngster Zeit wurde zudem Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht-vorbehandelter CLL zugelassen. Zu dieser Kombination wird aktuell ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt. Der Stellenwert dieser neuartigen Therapie ist zum derzeitigen Zeitpunkt ebenfalls unklar. Insgesamt erachtet der G-BA sowohl in der Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, als auch derer, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab und Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab sowie Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten, die für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen, die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. Demgegenüber geht für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus den vorliegenden Leitlinien in Übereinstimmung mit den Ausführungen der AkdÄ eine

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		deutliche Empfehlung für eine Therapie mit Ibrutinib hervor. Hintergrund hierfür ist, dass diese Patienten unter Behandlung mit Chemo-Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung aufweisen. Neben Ibrutinib sind mit Idelalisib und Venetoclax zwei weitere Wirkstoffe für diese Patientengruppe zugelassen. Die Leitlinienempfehlungen sowie die Ausführung der AkdÄ stellen hierbei jedoch primär auf Ibrutinib ab. Unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen und den durchgeführten Nutzenbewertungen, sowie unter Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt. Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.
IQWiG Dossier-bewertung S.12, 44, 45	**<u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u>** **Fragestellung 1**	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes (AWG) für den Wirkstoff Ibrutinib.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pU legt hierfür die randomisierte Studie ECOG-E1912 vor (10) und betrachtet hier eine Teilpopulation. **Fragestellung 2** Der pU legt hierfür keine Daten zur Nutzenbewertung vor. **Fragestellung 3** Der pU legt hierfür keine verwertbaren Daten zur Nutzenbewertung vor. **Einschlusskriterien der Studie ECOG-E1912** • Patienten mit unbehandelter, aber nach IWCLL(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)-Kriterien behandlungsbedürftiger CLL oder kleinzelligem lymphozytischen Lymphom • keine 17p-Deletion • Alter ≥ 18 Jahre bis ≤ 70 Jahre • ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status): 0–2 Hinweis: Die Kriterien für „behandlungsbedürftige CLL“ sind in dem Protokoll der Studie ECOG-E1912 (10) abweichend von denen in der ESMO-Leitlinie (4) festgelegt.	Das hier bewertete AWG lautet: Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Ibrutinib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf. In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patientengruppen unterschieden: a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist Patientengruppe a) Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: □ FCR Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation der RCT ECOG-E1912 (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR) dar.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es liegen Daten zum Gesamtüberleben (OS), zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) vor. Hinsichtlich des OS zeigt sich für Ibrutinib + Rituximab ein statistisch signifikanter Vorteil, welcher als eine deutliche therapeutische Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet wird. In Bezug auf die Morbidität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Es liegen Vorteile für Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich schwerer UE und Abbruch wegen UE vor. Auch im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen UE überwiegend Vorteile für Ibrutinib + Rituximab. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aufgrund geringer Ereigniszahlen zum OS und aufgrund dessen, dass die Ereigniszeitanalysen zu den UE nur vergleichende Aussagen für die ersten 9 Monate nach Randomisierung zulassen. Insgesamt wird aufgrund des deutlichen Vorteils im OS und den Vorteilen in den UE ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ibrutinib + Rituximab festgestellt. Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. April 2024 befristet.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientengruppe b) Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Patientengruppe c) Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: Ibrutinib Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.
IQWiG Dossier-bewertung S. 13–19	**Studiendesign** Offene randomisierte (Randomisierung 2:1) kontrollierte, multizentrische Studie zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Rituximab mit FCR, die ausschließlich in den USA durchgeführt wurde.	Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation der Studie E1912/ PCYC-1126e-CA (im Folgenden ECOG-E1912) dargelegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stratifizierung nach: • Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre) • ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2) • Rai-Stadium (I–II vs. III–IV) • initialem zytogenetischen Status (Deletion am langen Arm des Chromosoms 11 [*11q*-Deletion] vs. andere) **Studiendauer** • Screening: ≤ 28 Tage • Behandlung bis Progression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf oder Tod (Rituximab im Interventionsarm über max. sechs Zyklen und Ibrutinib kontinuierlich; FCR im Kontrollarm über max. sechs Zyklen) • Behandlung nach Progression oder limitierender Toxizität bzw. sechs Zyklen FCR im Kontrollarm Laut IQWiG liegen keine Angaben zu Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation vor. • Nachbeobachtung für Gesamtüberleben (OS) bis zum Tod oder Studienende, für Morbidität bis zu drei Jahren nach Studieneinschluss (unabhängig von der Krankheitsprogression) und für unerwünschte Ereignisse (UE) bis zu 30 Tage nach Studienende. • Datenschnitte: 1. Datenschnitt 24–27 Monate nach Abschluss der Rekrutierung am 17.07.2018 für alle Endpunkte.	Bei der Studie ECOG-E1912 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Immunochemotherapie von Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab verglichen wird. Die Studie wird an 201 Zentren durchgeführt, welche ausschließlich in den USA angesiedelt sind, und ist derzeit noch laufend. Eingeschlossen wurden in die Studie erwachsene Patienten mit unbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL gemäß IWCLL- (International-Workshop-on-Chronic-Lympho-cytic-Leukemia) -Kriterien oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) gemäß WHO-Kriterien. Das Vorliegen einer 17p-Deletion war ein Ausschlusskriterium der Studie. Die Randomisierung in den Interventions- bzw. Kontrollarm erfolgte im Verhältnis 2:1 und stratifiziert nach den Merkmalen Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre), ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2), Rai-Stadium (I-II vs. III-IV) und zytogenetischer Status zu Studieneinschluss (11q-Deletion vs. andere). Zur Bildung der relevanten Teilpopulation der für eine FCR-Therapie geeigneten Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer die Kriterien TP53-Mutation (unmutiert), Kreatinin-Clearance (≥ 70 ml/min), Alter (≤ 65 Jahre), ECOG-PS (< 2), Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (≤ 6), Anzahl der Thrombozyten (≥ 100 000/µl) und Hämoglobin (≥

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. Datenschnitt nur für progressionsfreies Überleben (PFS) und OS am 02.08.2019 **Dosierung** <u>Intervention</u>: • Ibrutinib 420 mg, oral, 1 x/Tag (ab Tag 1) + Rituximab • Zyklus 2: 50 mg/m^2 KOF i.v. an Tag 1, 325 mg/m^2 KOF i.v. an Tag 2 • Zyklen 3–7: 500 mg/m^2 KOF i.v. an Tag 1 <u>Kontrolle</u>: • Fludarabin 25 mg/m^2 KOF i.v. an Tag 1–3 (Zyklen 1–6) + Cyclophosphamid 250 mg/m^2 KOF i.v. an Tag 1–3 (Zyklen 1–6) + Rituximab • Zyklus 1: 50 mg/m^2 KOF i.v. an Tag 1, 325 mg/m^2 i.v. an Tag 2 • Zyklen 2–6: 500 mg/m^2 KOF i.v. an Tag 1 Im Interventionsarm Behandlung inklusive eventueller Dosisreduktionen gemäß Fachinformationen; im Kontrollarm dito mit Ausnahme, dass im 1. Zyklus die Rituximab-Dosis auf zwei Tage aufgeteilt wird. **Messinstrumente** • primärer Endpunkt: PFS • sekundäre Endpunkte: OS, Morbidität, UE und weitere Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht untersucht.	10 g/dl). Damit folgte der pharmazeutische Unternehmer dem Vorgehen in vorherigen Nutzenbewertungen. Durch die Bildung der relevanten Teilpopulation sind von den ursprünglich 529 in die Studie eingeschlossenen Patienten 141 im Interventionsarm und 65 im Kontrollarm verblieben. Das mittlere Alter der Teilpopulation betrug 55 Jahre. 85 % der Patienten wiesen ein Rai-Stadium von 0, I oder II und damit eine leichte Erkrankung auf. Bei 82 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 91 % der Patienten im FCR-Arm bestand eine CLL. Nach Bildung der Teilpopulationen sind auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf das Merkmal Krankheitsdauer zu Studieneinschluss (Interventionsarm: 9,7 Monate; Kontrollarm: 17,0 Monate) festzustellen. Weiterhin liegen deutliche Imbalancen hinsichtlich des Merkmals Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (IGHV)-Mutationsstatus vor: Eine nicht mutierte IGHV wiesen im Prüfarm 70 % und im Kontrollarm 49 % der Patienten auf, während ein mutierter IGHV im Prüfarm bei 20 % und im Kontrollarm bei 31 % der Patienten vorlag. Für 11 % der Patienten im Prüfarm und 20 % der Patienten im Kontrollarm war der IGHV-Status unbekannt. Aufgrund des offenen Studiendesigns weisen, abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und den Endpunkten zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential auf.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Statistische Auswertung Es liegen zwei Versionen für den SAP („Statistical Analysis Plan“) vor: Änderung der Analyseverfahren für den FACT-Leu-TOI („Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia Trial Outcome Index“) – statt ANCOVA („Analysis of Covariance“: Kovarianzanalyse) neu MMRM („Mixed Model for repeated Measurements“: gemischtes Modell mit Messwiederholungen) und statt stratifizierter Analysen zum OS nicht stratifizierte. Laut IQWiG ergab sich daraus keine Änderung der Ergebnisse zum OS, der Effekt auf das Ergebnis für FACT-Leu-TOI bleibt jedoch unklar. **Bewertung der AkdÄ** Aus der Studie ECOG-E1912 wird vom pU nur eine Teilpopulation für diese Nutzenbewertung als relevant angesehen (siehe Folgepunkte). Diese umfasst nur 39 % der Patienten der Studie ECOG-E1912: • im Interventionsarm (Ibrutinib + Rituximab) 141 von 354 Patienten • im Kontrollarm (FCR) 65 von 175 Patienten <u>Auswahlkriterien für die „relevante Teilpopulation“ (für FCR geeignet):</u> Im Modul 4A (S. 71) beschreibt der pU, wie er die Teilpopulation definiert. Die Eignung für FCR wird nach folgenden Kriterien festgelegt: • Alter	In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben verbleiben Unsicherheiten dahingehend, dass der Bewertung Ergebnisse auf Basis sehr geringer Ereigniszahlen zugrunde liegen. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Unsicherheiten durch die kurze Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch bedingt, sind auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 9 Monate nach Randomisierung abzuleiten. In der Kategorie Morbidität bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Erhebungen mittels FACT-Leu-TOI durch einen divergierenden Fragebogenrücklauf in beiden Studienarmen. Zudem liegen Unsicherheiten vor, welche durch die Bildung der Teilpopulation entstanden sind. Zu nennen sind hierbei Imbalancen zwischen den Studienarmen in Bezug auf die Dauer der Erkrankung zu Studieneinschluss. Die genannten Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>

Nierenfunktion
Thrombozytopenie
Anämie
Autoimmun-Zytopenie
Allgemeinzustand
Komorbidität
17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus

Tabelle 2: Kriterien „relevante Teilpopulation“
<table>
<tr><th></th><th>Bedingungen pU</th><th>Studieneinschluss/-ausschluss ECOG-E1912</th></tr>
<tr><td>TP53-Mutation</td><td>unmutiert</td><td>keine 17p13-Deletion</td></tr>
<tr><td>Kreatinin-Clearance</td><td>≥ 70 ml/min</td><td>≥ 40 ml/min</td></tr>
<tr><td>Autoimmun-Zytopenie</td><td>--</td><td>keine AIHA</td></tr>
<tr><td>Alter</td><td>≤ 65 Jahre</td><td>≤ 70 Jahre</td></tr>
<tr><td>ECOG-PS</td><td>< 2</td><td>0–2</td></tr>
<tr><td>CIRS</td><td>≤ 6</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Thrombozyten</td><td>≥ 100 Gpt/l</td><td>< 100 Gpt/l als Therapieindikation</td></tr>
<tr><td>Hämoglobin</td><td>≥ 10 g/dl</td><td>< 11 g/dl als Therapieindikation</td></tr>
<tr><td colspan="3">ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale</td></tr>
</table>
Durch die Festlegung der Kriterien durch den pU ergibt sich eine deutlich geringere Patientenzahl, die für die frühe Nutzenbewertung herangezogen wird.
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vom pU herangezogenen Bedingungen sind aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar: • Alter: Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Altersgrenze auf 65 Jahre gesenkt wird, um von einer sicheren Eignung für FCR ausgehen zu können. In der Fachinformation zu Fludarabin (11) ist lediglich „Vorsicht bei einem Alter > 75 Jahre“ angegeben. Die Begründung des pU ist auch anhand der von ihm zitierten AWMF-Leitlinie (12) nicht nachvollziehbar. • Kreatinin-Clearance: In der Fachinformation zu Fludarabin (11) wird bei einer Kreatinin-Clearance von 30–70 ml/min eine Dosisreduktion auf 50 % empfohlen, was pharmakologisch absolut Sinn macht. Damit können auch mäßiggradig niereninsuffiziente Patienten sicher mit Fludarabin behandelt werden. • ECOG-PS: Eine Unterscheidung ECOG 1 und ECOG 2 ist nicht sinnvoll, zumal die Festlegung auch sehr subjektiv ist. Der ECOG-PS wird auch in der vom pU zitierten AWMF-Leitlinie (s. o.) kritisch diskutiert. • Thrombozytenzahl: Gerade das Unterschreiten eines Grenzwertes von 100 Gpt/l ist eine Behandlungsindikation. • Hämoglobin: hier ist das Unterschreiten von 11g/dl Hämoglobin eine Behandlungsindikation. Das IQWiG akzeptiert diese Kriterien unter Hinweis auf die Fachinformationen, die G-BA-Beschlüsse und die Empfehlungen in den deutschen Leitlinien. Derartige Kriterien finden sich aber in den vom IQWiG zitierten Quellen nicht. Die Kriterien für die „relevante Teilpopulation“ des pU sind somit nicht nachvollziehbar.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
Bei der vom pU ausgewählten Subpopulation besteht zudem ein deutliches Ungleichgewicht in Bezug auf den IGHV-Mutationsstatus (s. IQWiG-Dossierbewertung S. 20 und Tab. 3 nachstehend).

Tabelle 3: IGHV-Status Gesamtpopulation vs. Teilpopulation
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">IGHV-Status</td></tr>
<tr><td></td><td>Therapie</td><td>mutiert
n/gesamt (%)</td><td>nicht mutiert
n/gesamt (%)</td><td>nicht bekannt
n/gesamt (%)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Gesamtpopulation</td><td>I + R</td><td>70/280 (25)</td><td>210/280 (75)</td><td>–</td></tr>
<tr><td>FCR</td><td>44/115 (38,3)</td><td>71/115 (61,7)</td><td>–</td></tr>
<tr><td rowspan="2">vom pU vorgelegte Subpopulation</td><td>I + R</td><td>28/141 (20)</td><td>98/141 (70)</td><td>15/141 (11)</td></tr>
<tr><td>FCR</td><td>20/65 (31)</td><td>32/65 (49)</td><td>13/65 (20)</td></tr>
<tr><td colspan="5">IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region; I + R: Ibrutinib + Rituximab; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; pU: pharmazeutischer Unternehmer</td></tr>
</table>
Nicht nachvollziehbar ist, warum bei der vom pU vorgelegten Subpopulation bei 11 % (Ibrutinib + Rituximab) bzw. 20 % der Patienten (FCR) der IGHV-Mutationsstatus als „nicht bekannt“ angegeben wird. In der Originalpublikation wird dieser bei 100 % der Patienten als bekannt angeführt (Tabelle 9 der IQWiG-Dossierbewertung).

Insgesamt ergeben sich folgende Auffälligkeiten für die Zusammensetzung der „relevanten Teilpopulation“:
• Unterschiede bei der Krankheitsdauer (zugunsten der Intervention).
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Nur 33 Patienten weisen ein Rai-Stadium III/IV auf, d. h.195 von ursprünglich 228 Patienten mit Rai-Stadium III/IV (10) wurden ausgeschlossen. Die Gründe für den Ausschluss sind nicht eindeutig nachvollziehbar. • Nur 2,3 % der Patienten hatten ein ECOG-PS 2 (10), was die deutliche Reduktion der Fallzahl ebenfalls nicht erklärt. • 40,6 % der Patienten waren 60 Jahre oder älter, d. h. 60–70 Jahre alt. Wie viele der Patienten ≤ 65 Jahre waren und deshalb nicht berücksichtigt wurden, bleibt unklar. • Alle Patienten in der Studie ECOG-E1912 hatten eine Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min (Minimum laut Supplement zu Shanafelt 2019 bei 86 ml/min (13); aus diesem Grund können also keine Patienten ausgeschlossen sein. Zudem besteht bei allen eingeschlossenen Endpunkten – außer OS – jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse (offenes Studiendesign, Beschränkung der Beobachtungszeiten im Kontrollarm). Keine relevante Effektmodifikation resultierte aus den Parametern Alter, Geschlecht oder Schweregrad der Erkrankung zu Beginn der Studie.	
IQWiG Dossier-bewertung S. 25–37	**<u>Ergebnisse Nutzen</u>** **Mortalität** <u>Todesfälle laut Hauptanalyse, 2. Datenschnitt</u> • Ibrutinib + Rituximab: 0 • FCR: 7	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit (FCR) infrage kommt, liegen Daten einer relevanten Teilpopulation der Studie ECOG-E12 im Vergleich zu FCR für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Ibrutinib + Rituximab vs. FCR: Hazard Ratio (HR) (95 % Konfidenzintervall [CI]) nicht berechenbar; p < 0,001 <u>Todesfälle laut Sensitivitätsanalyse, 2. Datenschnitt</u> • Ibrutinib + Rituximab: 1 • FCR: 7 • Ibrutinib + Rituximab vs. FCR: HR 0,06 (95 % CI 0,01–0,48); p < 0,001 <u>Todesfälle in der Gesamtstudie ECOG-E1912</u> ((13), s. S. 40 Table 6) • Ibrutinib + Rituximab: 4 • FCR: 10 • Ibrutinib + Rituximab vs. FCR: HR 0,17 (95 % CI 0,05–0,54); p < 0,001 **Bewertung der AkdÄ** Die Mortalität war nicht der **primäre Endpunkt** der Studie. Diese Festlegung ist zu hinterfragen, da man bei einer Studie zum OS als primären Endpunkt die Therapieoptionen bei Krankheitsprogress üblicherweise festlegt. Dies was aber in dieser Studie nicht erfolgt. In beiden Studienarmen trat jeweils ein Todesfall wegen Infektionen auf (13). Unter Ibrutinib trat ein Todesfall wegen der Grunderkrankung auf, vier unter der Behandlung mit FCR. Nur einer dieser vier Patienten erhielt eine Zweitlinientherapie mit Ibrutinib oder Venetoclax.	Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber FCR. Einschränkend zu berücksichtigen ist hierbei, dass bis zu dem zugrundeliegenden 2. Datenschnitt nur eine sehr geringe Anzahl an Ereignissen eingetreten war. Jedoch kann ungeachtet dieser Limitation aufgrund der Größe des Effektes der Vorteil als deutliche therapeutische Verbesserung eingeordnet werden. In der Kategorie Morbidität zeigt sich basierend auf den mittels FACT-Leu-TOI erhobenen Daten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Kategorie Lebensqualität vorgelegten Daten wurden in der Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet. Somit liegen keine bewertbaren Daten in der Kategorie Lebensqualität vor.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sekundärmalignome wurden einmal unter Ibrutinib beobachtet, drei unter FCR. Zudem wird von zwei unklaren bzw. nicht CLL-assoziierten Todesfällen berichtet. Insgesamt sind somit die Daten zur Mortalität bei Weitem nicht reif. Sie beruhen auf sehr wenigen Todesfällen heterogener Ursache. Diese wenigen Todesfälle, die auf einen Progress der Grunderkrankung zurückzuführen sind, lassen vermuten, dass in der Studie nicht konsequent dem Standard entsprechend therapiert wurde („cross over“ Ibrutinib oder Venetoclax). **Morbidität** Das IQWiG ordnet den Endpunkt FACT-Leu-TOI der Morbidität zu, da in ihm nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgedeckt sind. • FACT-Leu-TOI: MD −2,04 (95 % CI −5,58 bis 1,50); p = 0,258 Es wurden keine weiteren Daten zu Morbiditätsendpunkten erhoben **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** Es wurden keine Daten erhoben.	
	<u>Ergebnisse Schaden</u> Ausgewertete („relevante“) Teilpopulation zum Datenschnitt 17.07.2018 (10). Die angeführten HR für die UE bilden nur etwa die ersten neun Monate nach der Randomisierung ab (Grund: fixe Behandlungsdauer und Abbruch der Beobachtung im Kontrollarm).	Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile hinsichtlich der Gesamtraten der schweren UEs sowie der Therapieabbrüche aufgrund von UEs unter Ibrutinib + Rituximab. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen UEs ebenfalls überwiegend Vorteile im Interventionsarm. Es ist zu beachten, dass auf

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
UE
• Ibrutinib + Rituximab: n = 141 (100 %)
• FCR: n = 65 (100 %)
Schwerwiegende UE
• keine Ergebnisse vorhanden
Spezifische UE
Tabelle 4: spezifische UE
<table>
<tr><th>Preferred Term (PT)</th><th>Hazard Ratio
(95 % Konfidenzintervall)</th><th>p-Wert</th></tr>
<tr><td>Kontusionsblutung</td><td>4,47 (1,36–14,70)</td><td>0,014</td></tr>
<tr><td>Infektion obere Atemwege</td><td>0,31 (0,15–0,63)</td><td>0,001</td></tr>
<tr><td>Übelkeit</td><td>0,42 (0,28–0,62)</td><td>< 0,001</td></tr>
<tr><td>Obstipation</td><td>0,33 (0,18–0,61)</td><td>< 0,001</td></tr>
<tr><td>Erbrechen</td><td>0,30 (0,15–0,58)</td><td>< 0,001</td></tr>
<tr><td>Appetitreduktion</td><td>0,37 (0,18– 0,74)</td><td>0,005</td></tr>
<tr><td>Pollakisurie</td><td>0,18 (0,05–0,63)</td><td>0,007</td></tr>
<tr><td>Lymphopenie</td><td>0,03 (0,01–0,08)</td><td>< 0,001</td></tr>
<tr><td>Leukopenie</td><td>0,06 (0,02–0,17)</td><td>< 0,001</td></tr>
<tr><td>febrile Neutropenie</td><td>0,05 (0,01–0,41)</td><td>0,005</td></tr>
<tr><td>Thrombopenie</td><td>0,11 (0,01–0,97)</td><td>0,047</td></tr>
</table>
</td><td>Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 9 Monate nach Randomisierung abzuleiten sind. Zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine Aussagen getroffen werden. Während unter Ibrutinib + Rituximab eine Therapie mit Ibrutinib bis zum Progress vorgesehen ist, ist die Anwendung von FCR auf 6 Zyklen beschränkt.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Leukozytose	8,02 (1,07–60,28)	0,043
Lymphozytose	2,16 (1,28–3,66)	0,004
Hyperglykämie	0,15 (0,02–0,96)	0,045

Therapieabbruch aufgrund von UE

- Ibrutinib + Rituximab vs. FCR: 10,6 % vs. 12,3 %; HR 0,29 (95 % CI 0,10–0,86); p = 0,025

Todesfälle

- Ibrutinib + Rituximab vs. FCR: 5 vs. 1

J. (Gesamtstudie ECOG-E1912; s. S. 42 Table S7: „Grade 3 and above treatment-related adverse events“) (13)

Schwere UE (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3):

- 89,4 % vs. 90,8 %; HR 0,71 (95 % CI 0,52–0,97); p = 0,035
- Herzerkrankungen: 7,8 % vs. 0 %; nicht berechenbar; p = 0,266

Bewertung der AkdÄ

Das IQWiG leitet aus einem Unterschied in der Zeit bis zum Ereignis für Ibrutinib einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden hinsichtlich schwerer UE ab. Angesichts der unter FCR typischerweise in den ersten drei Wochen auftretenden Zytopenie ist der gewählte Parameter für einen Vergleich mit der typischerweise später einsetzenden Toxizität von Ibrutinib ungeeignet. Dies gilt auch für die Parameter schwere Herzerkrankungen und schwere Hypertonie. Der Aussage des IQWiG, dass sich bei den schweren

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Nebenwirkungen für Ibrutinib überwiegend positive und nur einzelne negative Effekte zeigen, hält die AkdÄ für nicht gerechtfertigt (14;15).

Insgesamt sieht die AkdÄ für Ibrutinib keinen Vorteil hinsichtlich der Verträglichkeit. Wegen der Dauerexposition ist insbesondere für ältere und/oder kardiovaskulär vorbelastete Patienten ein höherer Schaden zu erwarten.</td><td></td></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. 38–42</td><td><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>

Der Bewertung der Datenlage für die Fragestellung 1 durch das IQWiG stimmt die AkdÄ nicht in allen Punkten zu. Die AkdÄ sieht daher nur einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Zudem ist der Zusatznutzen für die Kombination mit Rituximab im Vergleich zu einer Monotherapie mit Ibrutinib nicht belegt.

Den Bewertungen des IQWiG für die Fragestellungen 2 und 3 stimmt die AkdÄ zu (Tabelle 5).

Tabelle 5: Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab
<table>
<tr><th>Frage stellung</th><th>Indikation</th><th>ZVT</th><th>IQWiG</th></tr>
<tr><td>1</td><td>erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt</td><td>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab</td><td>Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen</td></tr>
<tr><td>2</td><td>erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt</td><td>Bendamustin in Kombination mit Rituximab
oder</td><td>Zusatznutzen nicht belegt</td></tr>
</table></td><td>In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patientengruppen unterschieden:

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

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

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

Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- FCR</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

		Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	
3	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassende Bewertung

Der therapeutische Nutzen von Ibrutinib kann nicht unabhängig von der Komorbidität (insbesondere kardial) und vom Lebensalter (insbesondere über 70 Jahre) beurteilt werden. Auch wenn der therapeutische Nutzen dieses Wirkstoffs bei den meisten CLL-Risikogruppen ähnlich sein mag, ist er durchaus nicht bei allen Patienten mit CLL vergleichbar, vor allem wegen der im höheren Alter häufiger auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW; Vorhofflimmern und vaskuläre Ereignisse) und wegen der unterschiedlich guten Effektivität alternativer Therapieoptionen. Dies gilt insbesondere dann, wenn bei früher Therapieeinleitung bei älteren Patienten mit kardialer Komorbidität eine mitunter jahrelange Therapie erforderlich ist, bis der therapeutische Nutzen gegenüber einer in dieser Gruppe möglichen „milden Vergleichstherapie“ eintritt – bei diesen Patienten kann Ibrutinib auch einen prognoseverschlechternden Effekt bewirken. Eine gewissenhafte Stratifizierung der Patienten nach internistischen und anderen Risikofaktoren, eine genaue Verfolgung der damit verbundenen

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation der RCT ECOG-E1912 (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR) dar.

Es liegen Daten zum Gesamtüberleben (OS), zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) vor.

Hinsichtlich des OS zeigt sich für Ibrutinib + Rituximab ein statistisch signifikanter Vorteil, welcher als eine deutliche therapeutische Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet wird.

In Bezug auf die Morbidität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Es liegen Vorteile für Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich schwerer UE und Abbruch wegen UE vor. Auch im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen UE überwiegend Vorteile für Ibrutinib + Rituximab.

Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aufgrund geringer Ereigniszahlen zum OS und aufgrund dessen, dass die Ereigniszeitanalysen zu den UE nur vergleichende Aussagen für die ersten 9 Monate nach Randomisierung zulassen.

Insgesamt wird aufgrund des deutlichen Vorteils im OS und den Vorteilen in den UE ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ibrutinib + Rituximab festgestellt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	UAW und eine ausreichende Beobachtungsdauer sind hier vor diesem Hintergrund zu fordern. **Begründung im Detail** 1. Die ZVT für Fragestellung 1 hätte zumindest auch Ibrutinib als Monotherapie einschließen können. Der Stellenwert einer Kombination mit Rituximab ist derzeit nicht gesichert. 2. Die Kriterien für die Behandlungsbedürftigkeit in der Studie ECOG-E1912 sind umfassender formuliert als in der aktuellen ESMO-Leitlinie zur CLL (s. o.). 3. Die Folgetherapien (nach Abschluss der Behandlung mit FCR) waren nicht vorgegeben, sodass nicht klar ist, ob bei konsequenter Zweitlinientherapie CLL-bedingte Todesfälle vermeidbar gewesen wären. 4. Die Daten zum OS beruhen auf sehr wenigen Todesfällen mit heterogener Ursache. Diese entscheidenden Daten sind damit nicht nur schwer zu interpretieren, sondern erlauben auch zum jetzigen Zeitpunkt noch keine eindeutigen Schlussfolgerungen. 5. Der pU selektioniert aus der Studie ECOG-E1912 eine Teilpopulation, die nur 39 % der Patienten der ursprünglichen Studie umfasst. Wie diese Selektion im Detail zustande kommt, bleibt unklar (vermutlich durch die Altersbeschränkung ≤ 65 Jahre; wenige über Ausschluss ECOG-PS = 2); wie viele Patienten über das Kriterium CIRS ≤ 6 ausgeschlossen wurden bleibt ebenfalls nicht nachvollziehbar. Das IQWiG akzeptiert die Selektionskriterien unter Hinweis auf Quellen, die nach Auffassung der AkdÄ jedoch die Kriterien nicht angemessen widerspiegeln (s. o.).	Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. April 2024 befristet. Patientengruppe b) Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: - Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Patientengruppe c) Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: - Ibrutinib Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Insbesondere im Hinblick auf die kardiale Toxizität ist die Reduktion auf eine Subpopulation problematisch. Durch Auswahl eines „jungen“ Kollektivs werden kardiovaskuläre UE unter Ibrutinib (VHF, Hypertonie) systematisch unterschätzt. Zudem werden in der Studie ECOG-E-1912 (10) bei Ibrutinib + Rituximab 23 kardiale Toxizitäten ≥ 3 vs. 3 bei FCR genannt. Weil die Auswahl der analysierten Patienten durch den pU unklar bleibt, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die Einschätzung des IQWiG diesbezüglich korrekt ist (vgl. S. 36 der IQWiG Dossierbewertung). Das Verzerrungspotenzial im Hinblick auf Herzerkrankungen ist (wie auch vom IQWiG bewertet) als „hoch“ anzusehen. 7. Weiterhin problematisch ist, dass die Beobachtungen der UAW im FCR-Arm auf die Dauer der Therapie von FCR beschränkt waren. Angaben zum Beobachtungszeitraum der FCR-Gruppe im Hinblick auf die UE, SUE etc. fehlen. 8. Unter Ibrutinib + Rituximab sind eine komplette Response bzw. die minimale residuale Erkrankung (17,2 % vs. 30,3 % bzw. 8,3 % vs. 59,2 %) geringer. Das weist auf eine bessere Response unter einer Behandlung mit FCR hin.	
	Fazit **Fragestellung 1** Die AkdÄ sieht für die Kombination von Ibrutinib + Rituximab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	siehe vorhergehende Kommentierung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragestellung 2 Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab bei erwachsenen Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, keine Daten vorlegt, ist für die AkdÄ ein Zusatznutzen nicht belegt. **Fragestellung 3** Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, keine Daten vorlegt, ist für die AkdÄ ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab für diese Population nicht belegt. Die AkdÄ empfiehlt für die Kombination von Ibrutinib + Rituximab in der Indikation „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL“ eine Neubewertung nach zwei Jahren.	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y (letzter Zugriff: 13. Dezember 2019). Berlin, Stand: November 2016.

2. Chronische lymphatische Leukämie: Erstlinientherapie mit neuen Wirkstoffen. Der Arzneimittelbrief 2019; 53: 49-51.

3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al.: iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018; 131: 2745-2760.

4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al.: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32: 23-33.

5. European Medicines Agency (EMA): Imbruvica® - Ibrutinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 5. Dezember 2019). Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0047, EMA/CHMP/644912/2019. London, 27. Juni 2019.

6. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Imbruvica® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten". Stand: September 2020.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf. Berlin, 20. Februar 2020.

8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie), Nr. 848, A19-77, Version 1.0, Stand: 28.11.2019. Berlin, Stand: 23. Dezember 2019.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf. Berlin, 20. Februar 2020.

10. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al.: Ibrutinib-Rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2019; 381: 432-443.

11. Teva GmbH: Fachinformation "Fludarabinphosphat-GRY® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung". Stand: Mai 2016.

12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge für den Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLl_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04.pdf (letzter Zugriff: 5. Dezember 2019). AWMF-Register-Nummer: 017-032OL. Langversion 1.0, Stand: März 2018.

13. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al.: Ibrutinib-Rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia (Supplement). N Engl J Med 2019; 381: 432-443.

14. Ibrutinib: neue Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“-Bedingungen. Der Arzneimittelbrief 2020; 54: 1-2.

15. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M et al.: Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1667-1678.

5.7 Stellungnahme Celgene GmbH

Datum	25.01.2021
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica) Vorgangsnummer 2020-10-01-D-598
Stellungnahme von	*Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25f	Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde der Endpunkt ORR nicht als patientenrelevant eingestuft. Nach Überzeugung von Celgene handelt es sich bei der ORR in der Indikation Chronische lymphatische Leukämie (CLL) um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die ORR wird in der Studie ECOG-E1912 definiert als: vollständiges Ansprechen (CR) + vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmark-Rückgewinnung (CRi) + vollständiges klinisches Ansprechen (CCR) + knötchenförmiges partielles Ansprechen (nPR) + partielles Ansprechen (PR). Dies entspricht der Definition des Ansprechens in der iwCLL-Leitlinie (Hallek 2018). Die Ansprechrate umfasst verschiedene Parameter, die den Rückgang des Tumorwachstums sowie die Normalisierung des blutbildenden Systems und der B-Symptome abbilden und ist i. d. R. direkt auf die Wirksamkeit einer Therapie zurückzuführen (Hallek 2018). Das Ansprechen korreliert mit der Länge des Progressionsfreien Überlebens und mit dem Gesamtüberleben,	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wie in der CLL8-Studie der DCLLSG gezeigt werden konnte, und ist daher unmittelbar patientenrelevant (Cheson 2012, Hallek 2010). Zudem konnte gezeigt werden, dass für Patienten mit CLL das Erreichen eines Ansprechens auf eine Therapie mit einem verbesserten Wohlbefinden und einer geringeren Inzidenz von Begleiterkrankungen korreliert (Fischer 2016). Dies ist für Patienten von großer Bedeutung. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der ORR als patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation CLL.	
S. 25f	**Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)** In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde der Endpunkt PFS nicht als patientenrelevant eingestuft. Nach Überzeugung von Celgene handelt es sich beim PFS in der Indikation CLL um einen patientenrelevanten Endpunkt. Der Endpunkt PFS ist der primäre klinische Endpunkt der Studie ECOG-E1912. Das PFS ist definiert als Zeitraum von der	Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ECOG-E1912 den primären Endpunkt dar. Der Endpunkt ist vorliegend operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgt durch das ECOG-ACRIN Data Safety Monitoring Committee anhand der IWCLL-Kriterien. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab vor (HR: 0,25 [95 %-KI: 0,14; 0,48]; p < 0,0001).

	Randomisierung bis zur ersten Dokumentation der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wird der Endpunkt PFS bei Studien zur Krebstherapie als klinisch valider Endpunkt für das Überleben anerkannt und als primärer Studienendpunkt akzeptiert (EMA 2017). Auch von Fachgesellschaften wird das PFS als relevanter Endpunkt angesehen (DGHO 2013a). Das PFS gilt als ein wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapie, da jeder Progress und der oftmals damit verbundene Wechsel der Therapie eine psychische Belastung mit direkt spürbaren Folgen für den Patienten darstellt. Eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit ohne zusätzliche Unverträglichkeiten einer Medikation führt zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität (DGHO 2013b, Pettengell 2008, Schmidt 2013, vfa 2017). Die Indikation CLL ist geprägt vom häufigem Auftreten von Rezidiven und der damit verbundenen Einschränkung der Behandlungsmöglichkeiten mit jedem weiteren Progress. Der Endpunkt PFS spielt in der Indikation CLL eine wichtige Rolle (Cheson 2007). Die Verlängerung der Zeit ohne Progression der Erkrankung stellt daher ein zentrales Therapieziel dar und gilt als Indikator für die Wirksamkeit einer Therapie. Die Korrelation des Endpunktes PFS mit dem Endpunkt Gesamtüberleben wurde sowohl in der Erstlinientherapie als auch im rezidivierten CLL bestätigt und unterstreicht die Patientenrelevanz des PFS (Baculea 2019, Beauchemin 2015). **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>**	Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anerkennung des PFS als patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation CLL.	

Literaturverzeichnis

1. Baculea S., Horsburgh S., Chadda S. et al. 2019. *Progression-Free Survival Predicts Overall Survival in Frontline CLL*. EHA24, Poster Presentation, PF389, 2019.
2. Beauchemin C., Johnston J.B., Lapierre M.E. et al. 2015. *Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis.* Curr Oncol. 2015;22(3):e148-56.
3. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. 2007. *Revised response criteria for malignant lymphoma.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 25(5): 579-586
4. Cheson B.D., Byrd J.C., Rai K.R. et al. 2012. *Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(23):2820-2.
5. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO) 2013a. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid*
6. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO) 2013b. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung*. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2, 2013.
7. Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) 2017. *vfa - Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien*. Verfügbar unter: https://www.vfa.de/download/positionspapier-endpunkte-bei-onkologischen-therapien.pdf, abgerufen am: 08.01.2021
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2017. *Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man*. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf, abgerufen am: 08.01.2021.
9. Fischer K., Bahlo J., Fink A.M. et al. 2016. *Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial*. Blood. 2016 Jan 14;127(2):208-15
10. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. 2010. *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.
11. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. 2018. *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760.
12. Pettengell R., Donatti C., Hoskin P. 2008. *The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life*. Annals of Oncology 19: 570–576, 2008
13. Schmidt U., Jungcurt A. 2013*. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte.* Market Access & Health Policy, 19-20.

5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	25. Januar 2021
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®)
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Dies ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz von Ibrutinib (Imbruvica®) bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), diesmal für die Erstlinientherapie und in Kombination mit Rituximab. Ibrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Ibrutinib hat einen Orphan-Drug-Status, aber die 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze überschritten. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatz-nutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatz-nutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td>Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) infrage kommt</td><td>FCR</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td></tr>
<tr><td>Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</td><td>Bendamustin in Kombination mit Rituximab
oder
Chlorambucil in Kombination mit Anti-CD20 AK</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation
oder</td><td>Ibrutinib</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
</table>

</td><td>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierung zu den spezifischen Aspekten verwiesen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Patienten, für die eine Immunchemotherapie aus anderen Gründen nicht indiziert ist					

Unsere Anmerkungen sind:

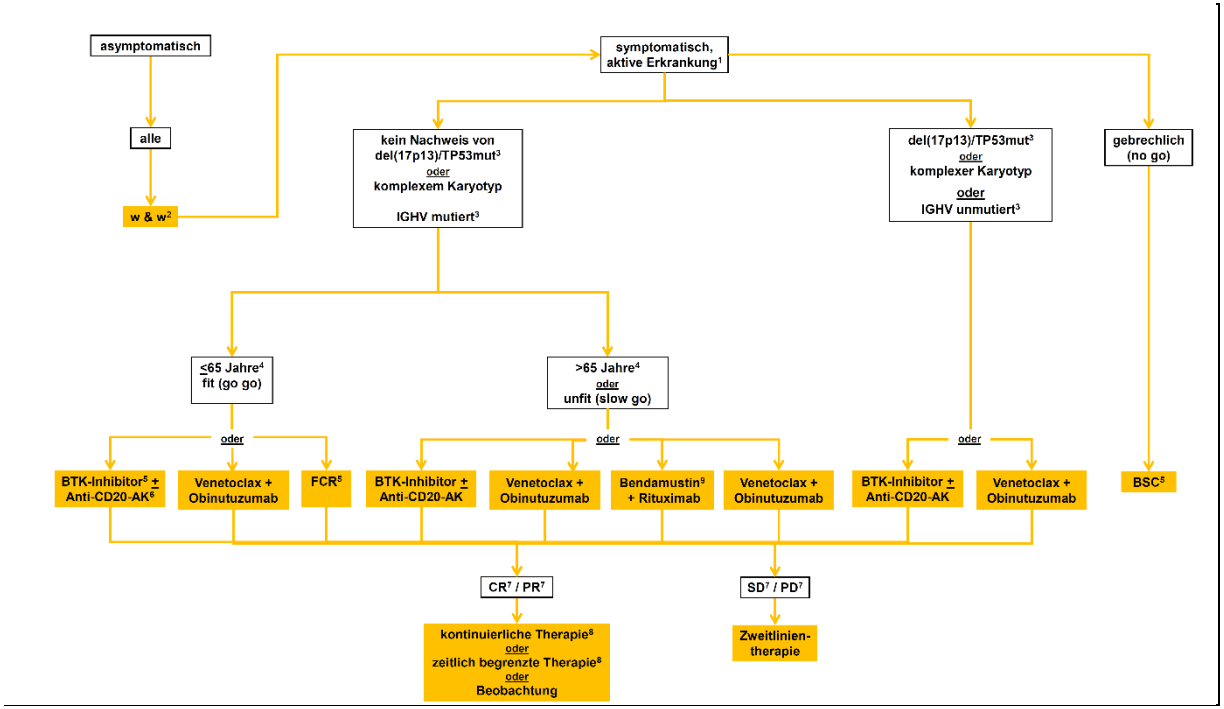
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ECOG E1912, eine Investigator-initiierte, multizentrische, in den USA durchgeführte, randomisierte Studie zum Vergleich von Ibrutinib/Rituximab vs Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR). Der FCR-Kontrollarm gehört zu den empfohlenen Therapien in dieser Indikation und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und der Bericht des IQWiG begrenzen sich auf die Gruppe der Patienten in E1912, die nach den Kriterien der Zulassungen und auch unserer Leitlinien für eine Therapie mit FCR geeignet sind.
- Ibrutinib/Rituximab führt gegenüber FCR zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Remissionsraten sind in beiden Armen sehr hoch.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen gleich hoch, das Nebenwirkungsspektrum ist unterschiedlich. Unter FCR tragen mehr Neutropenien einschl. febriler Neutropenien auf, unter Ibrutinib mehr kardiovaskuläre Komplikationen.
- Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.
- In Dossier und Bericht fehlt eine differenzierte Bewertung der Patienten nach dem IGHV-Status. In nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Ibrutinib/Rituximab bei Patienten mit unmutiertem IGHV-Status mit Blick auf die progressionsfreie Überlebenszeit. Die Analyse der ebenfalls nicht präspezifizierten kleineren Subgruppe von prognostisch günstigeren Patienten mit mutiertem IGHV ist statistisch nicht konklusiv. Patienten mit mutiertem IGHV haben aber auch unter FCR eine gute Prognose. Für diese Patienten ist die zeitlich begrenzte Therapie mit FCR derzeit weiterhin eine Alternative zur langfristigen Ibrutinib-Gabe.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Patienten mit mutiertem IGHV haben auch unter FCR eine gute Prognose. Für diese Patienten ist die zeitlich begrenzte Therapie mit FCR weiterhin eine relevante Alternative zur langfristigen Ibrutinib-Gabe. Die Therapie der CLL ist erfreulich vielfältig geworden. Ibrutinib/Rituximab ist eine der hoch wirksamen Optionen bei jüngeren und fitten Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.	
2. Einleitung Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Jährlich treten ungefähr 5.600 Neuerkrankungen in Deutschland auf. Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 75 Jahren bei Frauen [3]. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [4].	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie, durch Antikörper-basierte Therapien oder die Behandlung mit spezifischen Inhibitoren z. B. gegen BTK, Pi3K oder BCL2 nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation. Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [1, 2, 5]. Die Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst. ***Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]***	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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



nicht kurativ intendierte Therapie;

[1] aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 [5]; [2] w & w – abwartendes Verhalten; [3] zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik [1]; [4] Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; [5] Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best Supportive Care, BTK-Inhibitor ± Anti-CD20-AK - Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (Acalabrutinib, Ibrutinib, mit oder ohne Obinutuzumab/Rituximab; Clb+Obi – Chlorambucil mit Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, Ven + Obi – Venetoclax mit Obinutuzumab; [6] Anti-CD20-AK: die Zulassungsstudien wurden mit BTKI als Monotherapie (Ibrutinib) oder in Kombination mit den Anti-CD20 Antikörpern Obinutuzumab bzw. Rituximab durchgeführt; [7] CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen; [8] kontinuierliche Therapie bis zum Progress bei Ibrutinib, zeitlich begrenzte Therapie über 12 Monate bei Venetoclax, Beobachtung nach Chemotherapie; [9] Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m^2 (Tag 1+2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go);

In der Erstlinientherapie orientiert sich die Wahl der Behandlungsoption an der Komorbidität, (ermittelt z.B. durch den CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score), am genetischen Status, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Der FCR-Standard wurde von der deutschen CLL-Studiengruppe etabliert [6].

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Daten randomisierter Studien in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ibrutinib plus Rituximab bei Patienten ≤70 Jahre in der Erstlinientherapie der CLL

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3] (HR[4])	ÜL[5]
ECOG-E1912, Shanafelt, 2019 [7], Dossier	**≤70 Jahre Erstlinie keine del17p**	**Fludarabin Cyclophosphamid Rituximab (FCR)**	**Ibrutinib / Rituximab**	**529**	**98,5 vs 97,9[6] n. s. [8]**	**57,5 vs n.e.[9] 0,37[7] p < 0,0001**	**n.e. vs n.e. 0,36 p = 0,0137**

[1] N - Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate; [3] PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; [8] n. s. – nicht signifikant; [9] n. e. – Median nicht erreicht;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Stratifikation der Therapie und die Festlegung der Subgruppen durch den G-BA entspricht nicht vollständig den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften, siehe Abbildung 1. Unsere Empfehlungen sind den Festlegungen des G-BA in Tabelle 3 gegenübergestellt:

Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie
<table><tr><th></th><th>G-BA</th><th>Onkopedia</th></tr><tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Empfehlung</th></tr><tr><td>Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) infrage kommt</td><td>FCR</td><td>FCR <u>oder</u>
Ibrutinib <u>oder</u>
Ibrutinib/Obinutuzumab <u>oder</u>
Venetoclax/Obinutuzumab,
auch in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus</td></tr></table></td><td>Gemäß vorliegender Evidenz werden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, welche körperlich fit sind, primär mit einer intensiven Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) behandelt. Zur Einschätzung, ob ein Patient mit FCR therapiert werden kann, werden unter anderem der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Organfunktionen sowie das Alter berücksichtigt.

Können Patienten nicht mit einer FCR-Chemoimmuntherapie behandelt werden (Teilpopulation b), so empfehlen Leitlinien eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper. Der Zulassung</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</td><td>Bendamustin in Kombination mit Rituximab
<u>oder</u>
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</td><td>Ibrutinib <u>oder</u>
Ibrutinib/Obinutuzumab <u>oder</u>
Venetoclax/Obinutuzumab <u>oder</u>
Bendamustin / Rituximab,
auch in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus</td></tr>
<tr><td>Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation
<u>oder</u>
Patienten, für die eine Immunchemotherapie aus anderen Gründen nicht indiziert ist</td><td>Ibrutinib</td><td>Ibrutinib <u>oder</u>
Ibrutinib/Obinutuzumab <u>oder</u>
Venetoclax/Obinutuzumab</td></tr>
</table>

In der ersten Subpopulation der für FCR geeigneten Patienten halten wir auch die Ibrutinib-Monotherapie für eine geeignete Behandlung. Der zusätzliche Wert der Kombination von Ibrutinib mit einem Anti-CD20-Antikörper gegenüber einer Ibrutinib-Monotherapie ist bisher nicht ausreichend belegt [8, 9]</td><td>entsprechend kommen demnach Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab in Frage.

Aufgrund der deutlichen Unterlegenheit gegenüber einer Chemoimmuntherapie wird in den Leitlinien eine Monochemotherapie in der Erstlinientherapie weder bei fitten noch bei unfitten Patienten empfohlen.

Gemäß den Ausführungen der AkdÄ kommt für Patienten in gutem Allgemeinzustand ebenfalls eine Monotherapie mit Ibrutinib bzw. eine Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib oder Venetoclax und einem monoklonalen Antikörper (moAK) gegen CD20 in Frage. In Bezug auf den Einsatz von Ibrutinib verweist die AkdÄ jedoch darauf, dass in den ihren Ausführungen zugrundeliegenden Leitlinien neuere</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen noch nicht berücksichtig worden sind. Für die Ibrutinib-Monotherapie konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 in den jeweiligen Teilpopulationen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurde für Ibrutinib in Kombination mit dem gegen CD20 gerichteten moAK Obinutuzumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Teilpopulation der Patienten festgestellt, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen. Dieser Zusatznutzen basierte auf einem Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen, wobei sich diesbezüglich auf Basis der vorgelegten Ereigniszeitanalysen nur Aussagen für die ersten 6 Monate der Therapie treffen ließen. Auch vor dem Hintergrund der Ausführungen der AkdÄ ist der derzeitige klinische Stellenwert dieser Kombination

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		noch unklar. Bei der Kombination aus Venetoclax und dem CD20-moAK Obinutuzumab handelt es sich um eine relativ neue Therapieoption. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für die jeweiligen Teilpopulationen ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. In jüngster Zeit wurde zudem Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht-vorbehandelter CLL zugelassen. Zu dieser Kombination wird aktuell ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt. Der Stellenwert dieser neuartigen Therapie ist zum derzeitigen Zeitpunkt ebenfalls unklar. Insgesamt erachtet der G-BA sowohl in der Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, als auch derer, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab und Venetoclax in Kombination mit

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Obinutuzumab sowie Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten, die für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen, die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. Demgegenüber geht für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus den vorliegenden Leitlinien in Übereinstimmung mit den Ausführungen der AkdÄ eine deutliche Empfehlung für eine Therapie mit Ibrutinib hervor. Hintergrund hierfür ist, dass diese Patienten unter Behandlung mit Chemo-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung aufweisen. Neben Ibrutinib sind mit Idelalisib und Venetoclax zwei weitere Wirkstoffe für diese Patientengruppe zugelassen. Die Leitlinienempfehlungen sowie die Ausführung der AkdÄ stellen hierbei jedoch primär auf Ibrutinib ab. Unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen und den durchgeführten Nutzenbewertungen, sowie unter Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt. Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.
	4. 2. Studien Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von ECOG-E1912, einer multizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten Phase-III-Studie zum Vergleich von Ibrutinib/Rituximab versus FCR. Die Studie war Investigator-initiiert und wurde in den USA durchgeführt. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Ibrutinib-Arms. Erster Datenschnitt war der Juli 2018. Ein weiterer Datenschnitt für die Zulassung durch die EMA erfolgte im 2. August 2019. Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7]. Im Dossier differenziert der pharmazeutische Unternehmer zwischen der FCR-geeigneten Population und der Gesamtpopulation. Kriterien für die FCR-Eignung sind: - keine TP53-Mutation, keine 17p-Deletion - Kreatinin-Clearance ≥70ml/min	Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation der Studie E1912/ PCYC-1126e-CA (im Folgenden ECOG-E1912) dargelegt. Bei der Studie ECOG-E1912 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Immunochemotherapie von Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab verglichen wird. Die Studie wird an 201 Zentren durchgeführt, welche

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- keine Autoimmunzytopenie - Alter ≤65 Jahre - ECOG PS <1 - CIRS ≤6 - Thrombozyten ≥100.000/µl	ausschließlich in den USA angesiedelt sind, und ist derzeit noch laufend.
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei der CLL, insbesondere bei den jüngeren Patienten. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum zweiten Datenschnitt, d. h. nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 47 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Ibrutinib/Rituximab gegenüber FCR sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Population der FCR-geeigneten Patienten. Allerdings ist die Zahl der Ereignisse mit 23 in beiden Behandlungsarmen (erfreulicherweise) niedrig. Eine Aufstellung der Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.	Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zur Immunochemotherapie FCR (Hazard Ratio (HR): 0,06 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,01; 0,48]; p-Wert < 0,001). Hierbei ist zu beachten, dass bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes kein Ereignis im Interventionsarm aufgetreten war. Zur Berechnung von Effektschätzer und Konfidenzintervall musste demnach ein Ergebnis in diesem Arm simuliert werden. Im Vergleichsarm waren zu diesem Zeitpunkt 7 Ereignisse eingetreten.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es ist zu beachten, dass die Aussagekraft der Ereignisraten aufgrund der bisher geringen Ereignisraten eingeschränkt ist. Vor dem Hintergrund der Größe des Effektes wird jedoch auch unter Berücksichtigung der Limitationen der Vorteil im Gesamtüberleben unter Ibrutinib + Rituximab dennoch als deutliche therapeutische Verbesserungen eingestuft.
	4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.	
	4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit In E1912 war der Median der progressionsfreien Überlebenszeit im Ibrutinib/Rituximab-Arm zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nicht erreicht, im FCR-Kontrollarm lag er bei 58 Monaten (HR 0,37). Die Gesamtpopulation und die Population der FCR-geeigneten Patienten unterschieden sich nicht wesentlich.	Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ECOG-E1912 den primären Endpunkt dar. Der Endpunkt ist vorliegend operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie.	Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgt durch das ECOG-ACRIN Data Safety Monitoring Committee anhand der IWCLL-Kriterien. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab vor (HR: 0,25 [95 %-KI: 0,14; 0,48]; p < 0,0001). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Ansprechrate war im Ibrutinib- und im FCR-Arm mit 98% sehr hoch. Das Gesamtansprechen war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Für die Messung des Gesundheitszustands wurde der FACT-Leu eingesetzt. Hier zeigten sich nach 12 Monaten in beiden Studienarmen leichte Verbesserungen gegenüber dem jeweiligen Ausgangsbefund, die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen waren nicht signifikant. Diese Aussage trifft auf die Gesamt- und die FCR-geeignete Population zu.	In der Studie ECOG-E12 wurden in der Erhebung des FACT-Leu-TOI nur die FACT-Leu-Module Physical Well-being und Functional Well-being sowie das leukämiespezifische Modul verwendet. Die Module zum sozialen / familiären und zum emotionalen Wohlbefinden wurden hingegen nicht berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend der FACT-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Leu-TOI der Kategorie Morbidität zugeordnet. Der FACT-Leu-TOI wurde bis 3 Jahre nach Studieneinschluss erhoben. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen zur mittleren Änderung im Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen In der Publikation der Ergebnisse im August 2019 wurden schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 80,1% der Patienten im Ibrutinib/Rituximab-Arm gegenüber 79,7% im FCR-Arm berichtet [4]. Niedriger im Ibrutinib/Rituximab-Arm war die Neutropenie-Rate mit 25,6 vs 44,9% (p<0,001), ebenso die Rate an neutropenem Fieber mit 10,5 vs 20,3% (p=0,002). Häufiger im Ibrutinib/Rituximab-Arm traten arterielle Hypertonie mit 18,8 vs 8,2% (p=0,002) und kardiale Ereignisse mit 6,5 versus 1,7% auf. Vorhofflimmern jeden Schweregrads wurde bei 7,4% der Patienten im Ibrutinib/Rituximab-Arm dokumentiert, bei 3,2% der Patienten unter FCR.	In der Gesamtschau lassen sich in der Kategorie Nebenwirkungen somit überwiegend Vorteile für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Therapie mit FCR feststellen. Diese zeigen sich für die Gesamtraten schwere UEs und Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei den spezifischen UEs. Es liegen keine Daten zu SUEs vor. Bei der Betrachtung der unerwünschten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieabbrüche waren in der Gesamtstudienpopulation signifikant häufiger im FCR- als im Ibrutinib/Rituximab-Arm mit 19,0 vs 10,8%, aber nicht in der Studienpopulation der FCR-geeigneten Patienten (12,3 vs 10,6%).	Ereignisse ist einschränkend zu beachten, dass aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Kontrollarm sich vergleichende Aussagen auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur für den Zeitraum der ersten 9 Monate nach Randomisierung ableiten lassen. Zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine Aussagen getroffen werden. Während unter Ibrutinib + Rituximab eine Therapie mit Ibrutinib bis zum Progress vorgesehen ist, ist die Anwendung von FCR auf 6 Zyklen beschränkt.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er stimmt mit der Definition der FCR-geeigneten Patienten und im Wesentlichen auch den Bewertungsvorschlägen des pU zu. Für die FCR-geeigneten Patienten berechnet er einen erheblichen Zusatznutzen. Die Diskussion über den IGHV-Status als prädiktiver Marker für die Therapie fehlt im Bericht.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Die Therapie der CLL ist derzeit in einem grundlegenden Wandel. Das betrifft die Selektion der jeweils geeigneten Patientenpopulation aufgrund klinischer und genetischer Marker, und die Selektion der optimalen Therapie. Für die Erstlinientherapie stehen zur Verfügung: - Zytostatika: Chlorambucil, Bendamustin, Cyclophosphamid, Fludarabin - Anti-CD20 Antikörper: Obinutuzumab, Rituximab - Gezielte, niedermolekulare Substanzen: Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax Im folgenden Verfahren zu diskutieren sind: <u>Subgruppen</u> Die Subgruppenbildung des G-BA folgt dem vorangegangenen Verfahren zu Ibrutinib + Rituximab in der Erstlinientherapie der CLL. Für zwei der drei festgelegten Subgruppen stehen keine vergleichenden Studiendaten zur Verfügung. Ein Zusatznutzen kann nur für die Subgruppe der Patienten diskutiert werden, die für die Therapie mit FCR qualifizieren. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>	In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patientengruppen unterschieden: a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist Patientengruppe a) Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: □ FCR

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt dem vorangegangenen Verfahren zu Ibrutinib + Rituximab in der Erstlinientherapie der CLL. Sie wurde nur in einem Punkt geändert, siehe Verfahren zu Ibrutinib/Obinutuzumab. <u>IGHV-Status</u> Das Vorgehen des pU und des IQWiG weicht in einem Punkt substanziell von den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien ab [1]: Wir empfehlen FCR weiterhin als eine Therapieoption bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Diese Patienten haben nach nicht-vorgeplanten Subgruppenanalysen aus prospektiven, kontrollierten Studien auch unter Therapie mit FCR eine lange progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit von mehreren Jahren. Das hochwirksame Ibrutinib kann in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Die zeitlich begrenzte Therapie mit FCR ist für diese Patienten eine wertvolle Alternative zu einer Dauertherapie mit Ibrutinib. Das trifft auch auf die Alternative Venetoclax/Obinutuzumab zu. Ange <u>Ibrutinib Monotherapie vs Kombinationstherapie</u> Unklar ist weiterhin, ob die Kombination von Ibrutinib mit einem CD20-Antikörper einer Ibrutinib-Monotherapie überlegen ist. Die Diskussion wurde in der ALLIANCE-Studie für die Kombination mit Rituximab geführt [8]. Bei den kürzlich vorgestellten Daten zu Acalabrutinib, einem BTK-Inhibitor der zweiten Generation zeigt sich eine leichte Überlegenheit der Kombination gegenüber der Monotherapie, aber bisher nicht statistisch relevant in patientenrelevanten Endpunkten [10].	Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation der RCT ECOG-E1912 (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR) dar. Es liegen Daten zum Gesamtüberleben (OS), zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) vor. Hinsichtlich des OS zeigt sich für Ibrutinib + Rituximab ein statistisch signifikanter Vorteil, welcher als eine deutliche therapeutische Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet wird. In Bezug auf die Morbidität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Es liegen Vorteile für Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich schwerer UE und Abbruch wegen UE vor. Auch im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen UE überwiegend Vorteile für Ibrutinib + Rituximab.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aufgrund geringer Ereigniszahlen zum OS und aufgrund dessen, dass die Ereigniszeitanalysen zu den UE nur vergleichende Aussagen für die ersten 9 Monate nach Randomisierung zulassen. Insgesamt wird aufgrund des deutlichen Vorteils im OS und den Vorteilen in den UE ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ibrutinib + Rituximab festgestellt. Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. April 2024 befristet. Patientengruppe b) Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: - Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Patientengruppe c) Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: - Ibrutinib Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2020. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
4. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.htmlShanafelt TD, Wang V, Kay NE et al.: Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 381:432-443, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1817073
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: IWCLL guidelines diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 131:2745-2760, 2018. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
6. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al.: First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. Lancet 376:1164-1174, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5
7. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, et al.: Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 381:431-443, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1817073
8. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al., Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med 379:2517-2528, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1812836
9. Burger JA, Sivina M, Jain N et al.: Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Ibrutinib as initial therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 133:1011-1019, 2019. DOI: 10.1182/blood-2018-10-879429
10. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 395:1278-1291, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Ibrutinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2021
von 12.04 Uhr bis 12.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Goebel
Frau Dr. Heymann
Frau Eckart

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Fetscher

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

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

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

Frau Dr. Famulla
Frau Wolfram

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Schmidt
Herr Dr. Anton

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Frau Koppel
Herr Dr. Wittig

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

Frau Dr. Simon
Frau Dr. Riplinger

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:04 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Herzlich willkommen an all diejenigen, die nicht schon bei den vorherigen Anhörungen dabei waren. Wir sprechen heute über Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember des vergangenen Jahres. Stellungnehmer sind zum einen Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Celgene GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma AG und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir ein Wortprotokoll führen, wie üblich die Anwesenheit feststellen. Ich bitte an der Stelle auch darum, wenn Sie nachher das Wort ergreifen möchten, jeweils im Chat ein X oder ein W zu schicken, damit wir Sie sehen können. Für Janssen-Cilag müssten da sein Herr Dr. Sindern, Herr Dr. Goebel, Frau Dr. Heymann und Frau Eckart, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Fetscher, für die DGHO Herr Professor Dr. Stilgenbauer und Herr Professor Dr. Wörmann, für MSD Frau Koppel und Herr Dr. Wittig, für AbbVie Frau Dr. Famulla und Frau Wolfram, für Roche Pharma Frau Dr. Simon und Frau Dr. Riplinger, für Celgene Frau Schmidt und Herr Dr. Anton, und dann müsste immer noch dabei sein Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff Ibrutinib, neues Anwendungsgebiet, darzustellen. Wer macht das?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich mache das. Können Sie mich gut hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Dr. Sindern. Wir hören Sie wunderbar. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Wir sehen insgesamt eine hohe Übereinstimmung zwischen unserer Einschätzung und der Nutzenbewertung des.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern, Sie hatten sich aus Versehen stumm geschaltet. Jetzt sind Sie wieder da. – Danke. Sie sehen eine hohe Übereinstimmung zwischen der Nutzenbewertung des IQWiG und Ihrer Einschätzung und dann war der Ton weg; da sollten Sie wieder einsetzen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich will mich kurzfassen. Ich möchte aber sagen, wir benutzen das Mikrofon von Frau Heymann hier zusammen, der gesamte Ton kommt über den von Frau Heymann. – Zunächst stelle ich Ihnen meine Kolleginnen und meinen Kollegen vor. Frau Heymann habe ich schon erwähnt zusammen mit Frau Eckart, beide aus der Abteilung Marktzugang. Sie sind zuständig für die Fragen zum Nutzendossier. Dabei ist auch Herr Dr. Benjamin Goebel aus dem Fachbereich Medizin, verantwortlich für das Lymphom und die myeloischen Erkrankungen. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Ibrutinib wurde bereits in vielen Verfahren vom G-BA nutzenbewertet, zumeist in der CLL. Allein die Erstlinientherapie der CLL war bereits Gegenstand in drei Nutzenbewertungen. Zuletzt wurde der Zusatznutzen der Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab über die Chemoimmuntherapie anerkannt. In der aktuellen Nutzenbewertung haben wir nun mit der Studie ECOG-E1912 erstmals Evidenz für die Population innerhalb der Erstlinientherapie, die für eine FCR-Therapie geeignet ist, vorgelegt. Es handelt sich um eine Studie der Studiengruppe ECOG-ACRIN, die bereits zahlreiche Studien in verschiedenen onkologischen Indikationen vorgelegt hat. In dieser Studie ist es erstmals gelungen, einen Überlebensvorteil gegenüber FCR zu zeigen. Die Studie ist im Publikationsgebiet der CLL mit insgesamt über 500 Patienten bemerkenswert groß. Sie zeigt ein hohes Maß an Qualität und ist nach internationalen Standards durchgeführt. Im Endpunkt Gesamtüberleben haben wir eine Nachbeobachtungszeit von fast vier Jahren. Die Studie ist 2014 gestartet und wurde in den USA durchgeführt. Zeitgleich etwa wurde Ibrutinib in den USA eingeführt und sehr schnell in der Rezidivtherapie in den Leitlinien empfohlen. Damit stand neben den etablierten Chemoimmuntherapien ein neuer Wirkstoff für die Folgetherapie zur Verfügung.

Für die Nutzenbewertung haben wir einen Zuschnitt vorgenommen, basierend auf den Kriterien, die wir bereits in den vorherigen Nutzenbewertungen angewendet haben. Die Ergebnisse der Analysen aus Zuschnitt und der Gesamtstudie sind konsistent. Der Vorteil der Kombination aus Ibrutinib und Rituximab zeigt sich sowohl in der Nutzenkategorie der Sicherheit und Verträglichkeit als auch der Mortalität. Insbesondere der Unterschied in der Mortalität ist hervorzuheben; denn trotz der in dieser Therapielinie erwartbar geringen Eventzahlen ist der Unterschied deutlich hochsignifikant. Das Hazard Ratio in der Mortalität beträgt 0,06 und ist damit doch unterschätzt; denn wir haben für die Berechnung ein Ereignis im Ibrutinib-Arm simuliert. Der Überlebensvorteil der Kombination mit Ibrutinib ist damit klar gezeigt.

Bei der Verträglichkeit liegt ein signifikanter Vorteil auf der Ebene der Hauptkategorien für die schweren UE und die UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, vor. Damit sind aus unserer Sicht die Kriterien für einen beträchtlichen Zusatznutzen erfüllt, die in der Arzneimittelnutzenverordnung als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bezeichnet werden, der sich durch eine mindestens moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausdrückt. Wenn das IQWiG hier zu einem erheblichen Zusatznutzen kommt, sehen wir darin eine Bestätigung unserer Einschätzung zum Stellenwert der Kombination von Ibrutinib mit Rituximab; denn unabhängig davon, welche Kriterien man für das Ausmaß des Zusatznutzens zugrunde legt, lässt sich festhalten, dass Ibrutinib auch bei Erstlinienpatienten der CLL, die für eine FCR-Therapie infrage kommen, zu einer deutlichen Verbesserung der Versorgung führt.

In der schriftlichen Stellungnahme sind wir auf Punkte, die aus Sicht des IQWiG unklar oder offen waren, eingegangen; das will ich jetzt nicht wiederholen. Wenn dazu noch Fragen offen sind, gehen wir im Anschluss gerne darauf ein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich hätte gern die erste Frage an die klinischen Experten gerichtet. Wir sehen hier OS-Vorteile, und es stellt sich für uns die Frage, wie sicher diese OS-Vorteile aus Ihrer Sicht in die klinische Praxis übertragbar erscheinen, vor dem Hintergrund der Unsicherheiten wie unreife Daten und Imbalancen in der Studienpopulation. Dann das beliebte Thema Nebenwirkungen: Wie

schätzen Sie die Nebenwirkungen einer Dauertherapie mit Ibrutinib gegenüber einer zeitlich begrenzten Therapie mit FCR ein? Wie ist das einzuordnen? – Das wären die beiden Fragestellungen, die ich zunächst gern von den Klinikern beantwortet hätte. Im weiteren Verlauf sollten wir dann, wenn der pU noch mal das Wort bekommt, vielleicht auch etwas dazu sagen, welche weiteren Daten zum OS noch aus der Studie ECOG-E1912 erwartet werden. Ich habe jetzt zunächst Herrn Professor Wörmann zu der Frage an die Kliniker. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Insgesamt finden wir die Daten sehr überzeugend. Sie passen auch ins Gesamtspektrum der schon diskutierten Verfahren, die beim G-BA gelaufen waren. Wir hatten in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass wir in der praktischen Empfehlung, die wir in den Leitlinien machen, durchaus noch eine Differenzierung nach molekularen Charakteristika machen. Einer der Miterfinder dieser Charakteristika ist Professor Stilgenbauer. Deshalb sollten wir, glaube ich, ihm die Gelegenheit geben, zu den Subgruppen des Status nach molekularer Differenzierung Stellung zu nehmen, wenn das für Sie okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, kein Problem. – Herr Stilgenbauer und dann Herr Ludwig. Bitte schön, Herr Professor Stilgenbauer.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Herzlichen Dank zunächst für die Möglichkeit, hier bei Ihnen zu sein. – Aus meiner Sicht ist das eine sehr wichtige Untersuchung, eine sehr wichtige Studie im Gesamtüberlebensvorteil für eine der neuen Therapien bei der CLL. Anfangs haben wir uns gewundert, warum ausgerechnet in dieser Studie, warum ausgerechnet bei den jungen und fitten Patienten. Ich glaube aber, wenn man es genauer betrachtet, ist es gar nicht so verwunderlich; denn diese Patienten haben den größtmöglichen Vorteil einer besseren Therapie. In älteren Patientengruppen oder mit mehr Komorbidität behafteten Patienten ereignen sich natürlich altersgemäß – im Alter über 70, manchmal über 80 Jahre – durchaus viele Todesfälle nicht CLL-bedingt, sodass wir in dieser Studie wahrscheinlich reinste Betrachtungen der Auswirkungen einer schlecht kontrollierten CLL auf das Gesamtüberleben der Patienten haben, also aus meiner Sicht sehr überzeugende Daten, die sich im ersten Datencut nach 36 Monaten und dann nach 48 Monaten noch einmal bestätigt haben.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen: Aus unserer Sicht sind die höhergradigen Nebenwirkungen auch ein eindeutiges Bild. Die Nebenwirkungen, die wir in der Klinik am meisten fürchten, Neutropenie, Infekte, andere Zytopenien sind im FCR-Arm, also im Vergleichsarm der Studie, deutlich höher. Natürlich ist die Dauertherapie zu bedenken: kardiale Ereignisse im Laufe der Zeit, Entwicklung von Hypertonie, kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt. Dennoch: Glücklicherweise sind diese Ereignisse höheren Grades sehr selten, auch unter der dauerhaften Ibrutinib-Therapie. Wie gesagt, ich denke, der Gesamtüberlebensvorteil spricht eine deutliche Sprache.

Wie von Herrn Professor Wörmann angesprochen, IGHV-Mutationsstatus: In den *Onkopedia*-Empfehlungen differenzieren wir die Therapie etwas danach. Natürlich ist der Nutzen der neuen Substanzen nicht über die BTK -Inhibitoren bei den Hochrisikopatienten mit unmutiertem IGHV-Status besonders ausgeprägt. Aber die Subgruppenanalyse in der vorliegenden Studie zeigt auch für die Patienten mit mutiertem IGHV-Status einen numerischen Vorteil im Progressionsfreien Überleben, der die Signifikanzgrenze nur knapp verfehlt, sodass insgesamt genommen für uns der Vorteil aus dieser Studie für alle Patienten sehr überzeugend dargestellt wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Stilgenbauer. – Herr Professor Ludwig, dann Frau Pitura von der KBV. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir sehen diese Studie prinzipiell als durchaus interessant und wichtig an, haben allerdings einige Punkte, die wir in unserer Stellungnahme ausführlich dargestellt haben, auf die ich nicht alle eingehen möchte. Zunächst – das ist eher eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer – fanden wir die Kriterien für die relevante Teilpopulation der für FCR qualifizierenden Patienten etwas willkürlich, und ich wäre dankbar, wenn man uns das noch einmal erläutern könnte.

Zum Zweiten darf ich daran erinnern, dass es sich bei dem Überlebensvorteil um einen sekundären Endpunkt handelt, der letztlich auf relativ wenigen Todesfällen mit heterogener Ursache basiert. Wir haben auch nicht verstanden, warum der pharmazeutische Unternehmer aus dieser ECOG-E1912 Studie eine Teilpopulation selektioniert, die nur etwa 40 Prozent der ursprünglichen Studie umfasst. Deshalb unsere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wie diese Selektion zustande kommt. Und – das haben wir in früheren Nutzenbewertungen wiederholt angesprochen – die Frage der kardiovaskulären Toxizität ist natürlich ein wichtiges Problem, das jetzt zunehmend durch Registerstudien und andere Analysen belegt wird und das bei einer Dauertherapie sicherlich ein ernstes Problem darstellt. Von daher sehen wir anders als die DGHO den Zusatznutzen derzeit als nicht eindeutig quantifizierbar an und würden zum jetzigen Zeitpunkt nicht von einem erheblichen Zusatznutzen ausgehen. – Vielleicht so viel am Anfang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt dazu Herr Dr. Sindern vom pharmazeutischen Unternehmer, vielleicht auch ein anderer. Danach wären dann Frau Pitura, KBV, und Herr Kuhn von der GKV dran. – Herr Dr. Sindern, vielleicht wollen Sie beginnen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich fange einmal an. Es sind viele Fragen an uns gekommen. Sie hatten am Anfang die Imbalancen angesprochen und die Frage nach weiteren Daten. Dann haben wir das Thema der Kriterien für unseren Zuschnitt. Dazu würde ich zunächst einmal meine Kollegin bitten. Frau Eckart wird einmal anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Eckart, bitte.

Frau Eckart (Janssen-Cilag): Ich würde mich zu der Frage des Zuschnitts und der Kriterien äußern. Wir haben tatsächlich für die Studie einen Zuschnitt, also die sogenannte Hauptanalyse vorgelegt, bei der wir die Kriterien herangezogen haben, die wir bereits in vergangenen Verfahren genutzt haben, also FCR-geeigneten von FCR ungeeigneten Patienten zu unterscheiden. Dabei ging es hier um den TP53-Mutationsstatus, den Nierenfunktionsstatus, das Alter, den Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Thrombozytopenie und Anämien. Diese Kriterien stammen aus Fachinformationen, Leitlinien und vorangegangenen Beratungen mit dem G-BA. Ich glaube, es ist grundsätzlich wichtig, festzuhalten, dass die Effekte in der Gesamtstudie und im Zuschnitt konsistent sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Eckart. Wer macht weiter? – Frau Dr. Heymann, bitte.

Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag): Ich würde gerne auf die Imbalancen eingehen, auf die Sie eingangs zu sprechen gekommen sind. Wir sehen in dem Zuschnitt tatsächlich einige Imbalancen hinsichtlich der Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung und den IGHV-Status. Was wir sehen, ist, dass in der gesamten ECOG-Studie die Baselinecharakteristika sehr gut ausgeglichen sind, sodass wir denken, dass durch den Zuschnitt die Imbalancen in die Baselinekriterien gekommen sind. Wenn wir uns aber die Ergebnisse der gesamten Studie und des Zuschnittes anschauen, dann sehen wir, dass die Ergebnisse deckungsgleich sind für die Endpunkte, sodass wir davon ausgehen, dass diese Imbalancen keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Wenn wir uns alleine den IGHV-Status anschauen, müssten wir eher davon ausgehen, dass die Ergebnisse zu unseren Ungunsten verzerrt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer sagt noch etwas zu den möglichen weiteren OS-Daten aus der 1912er-Studie? – Herr Dr. Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich kann dazu gerne etwas sagen. – Die Studie liegt in der Verantwortung der Studiengruppe. Hier sind Datenschnitte geplant. Ich glaube, das geht auch so aus dem Protokoll hervor; wir haben es im Dossier erwähnt. Wir haben aber keine Kenntnis von diesen Datenschnitten. Wann sie erfolgen, können wir nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sindern. – Jetzt habe ich Herrn Ludwig, ich nehme an, Nachfrage, weil seine Frage nicht beantwortet wurde. – Herr Professor Ludwig, dann Frau Pitura, Herr Kuhn.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zum einen, weil sie nicht beantwortet wurde, zum zweiten, weil sie teilweise auch nicht richtig beantwortet wurde. Diese Subpopulation hinsichtlich Kreatininclearance und Alter entspricht nicht der Fachinformation. Von daher ist – wir haben in unserer Stellungnahme ausführlich darauf hingewiesen und ich glaube, aus der klinischen Praxis, das werden Herr Wörmann und Herr Stilgenbauer vermutlich bestätigen – erst bei einem Alter von über 75 Jahren Vorsicht geboten. Ich persönlich habe viele Patienten über 70 Jahre ohne Probleme in dieser Situation behandelt.

Die Frage zum ECOG-Status erscheint mir auch ein wenig subjektiv entschieden zu sein, weil das durchaus in den Leitlinien kritisch diskutiert wird. Wir verstehen letztlich auch nicht genau, warum zum Beispiel in den Subpopulationen bei 11 bis 20 Prozent der IGHV-Mutationsstatus, der für uns alle als ein wichtiger prognostischer Parameter gilt, gar nicht erhoben wurde, sodass diese Aussage dadurch beeinträchtigt wird. Vielleicht könnte man das noch kurz kommentieren. Aus unserer Sicht bleibt es dabei, dass diese Teilpopulation letztlich doch etwas willkürlich definiert wurde und möglicherweise auch zugunsten des Verumarms.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Ich würde zunächst dem pU die Möglichkeit geben, vielleicht auch kommentierend noch mal Herr Stilgenbauer und Herr Wörmann, ob sie das ähnlich sehen. Aber zunächst der pU. – Herr Dr. Goebel, bitte.

Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag): Bezüglich des Zuschnittes: Das war die Summe, also wir haben uns nicht nur auf die Zuschnittskriterien aus der Leitlinie bezogen, sondern auch auf die Beratungsgespräche, die wir mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss hatten. Hier wollten wir wirklich ausschließen, dass nicht ein Patient doch mit FCR übertherapiert war. Also, wir haben sehr konservativ zugestimmt. Hier ist vielleicht wichtig, dass die Ergebnisse auch mit der Gesamtanalyse konsistent sind. Wenn ich dürfte, hätte ich noch einen Punkt zur

Sicherheit. Das ist mir noch mal wichtig. Das ist ein Punkt, der ist uns als pharmazeutischem Unternehmen sehr wichtig ist. Hier ist, denke ich, festzuhalten, dass die Sicherheitspopulation, die in die Fachinformation einfließt, auf drei klinischen Phase-II-Studien beruht, sieben randomisierten Phase-III-Studien und den Erfahrungen nach der Markteinführung. Darüber hinaus, weil gerade bei einer kontinuierlichen Therapie die Langzeitsicherheit wichtig ist, haben wir inzwischen Daten über einen Behandlungszeitraum von fünf Jahren von 1.178 Patienten; hier der größte Anteil CLL-Patienten. Auch in dieser Untersuchung wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Goebel. Jetzt habe ich Frau Pitura und dann Herrn Kuhn. Bitte schön, Frau Pitura.

Frau Pitura: Meine Frage wurde beantwortet, die bezog sich auf die Kriterien für die relevante Teilpopulation. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Dann Herr Kuhn, GKV.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Dann würde ich gleich mit einer Frage an den pharmazeutischen Unternehmer weitermachen. Aus Ihrer Stellungnahme, mit der Sie leider keine Daten nachgereicht haben, ist uns nicht klar geworden, wie viele Patienten mit Progress in der Studie eine Postprogressionstherapie bekommen haben und welche Arzneimittel konkret bei diesen Patienten als Postprogressionstherapie eingesetzt wurden. Die Gesamtüberlebensereignisse sind in der Studie alle erst relativ spät eingetreten. Das wäre, glaube ich, wichtig zu wissen, um die Ergebnisse beurteilen zu können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kuhn. – Wer macht das für den pU? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Daten zu den Folgetherapien wurden in der Studie nicht erhoben, wir hätten sie sonst gerne nachgereicht, aber ich würde gerne, wenn es möglich ist, meinen Kollegen, Herrn Goebel, bitten, etwas zu sagen, was aus einer Publikation dazu bekannt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Goebel.

Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag): Es liegen Daten zu den verstorbenen Patienten aus dem Datenschnitt in einer Publikation im *New England Journal of Medicine* vor, in der wir die Folgetherapien sehen. Hier ist ersichtlich, wie schon in den einleitenden Worten erwähnt, dass durchaus auch neue Therapien zur Verfügung standen. Hier wurden von den Patienten, die am Progress verstorben sind, 50 Prozent mit neuen Therapien, sprich Ibrutinib und Venetoclax behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goebel. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann dazu, dann Frau Holtkamp von der PatV. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich zielte Ihre Frage, weil Sie uns als Fachgesellschaften eben kurz angesprochen haben, auf die Einschlusskriterien. Wir sollten vielleicht noch etwas dazu sagen. Die CIRS-Kriterien, also insgesamt die FCR-Therapie ist in Anführungsstrichen „ein deutscher Therapiestandard“. Das hat die deutsche CLL-

Studiengruppe wesentlich etabliert, wurde jetzt von der US-amerikanischen Investigator initiated überprüft. Die CIRS-Kriterien sind schon damals in Deutschland in die Studie eingeführt worden und noch mal deutlich: Wir empfehlen FCR sowieso nur bei den unter 65-Jährigen. Wenn da ein Patient mit Niereninsuffizienz dabei ist, dann ist das schon relevant, sodass wir diese Therapie in der Tat nicht geben würden. Das ist wirklich eine kleine Gruppe von Patienten, die das Pech haben, eine Niereninsuffizienz plus CLL zu bekommen.

Die eben von der AkdÄ durchaus korrekt angemahnten wenigen Beobachtungen bisher, was die Todesfallrate angeht, sind grundsätzlich sehr erfreulich. Das passt zu dem, was Herr Stilgenbauer sagte. Das ist eine prognostisch insgesamt doch relativ günstige Gruppe. Natürlich brauchen wir eine längere Nachbeobachtung. Wir nehmen die jetzigen Daten trotzdem schon mal sehr ernst, weil die Richtung, die die Daten zeigen, nicht unerwartet ist und auch das obere Konfidenzintervall bei der Mortalität bei 0,6 liegt, also nicht annähernd an der Grenze von 1. Dann, damit der Montag weiter hübsch ist: Eben wurde gesagt, dass die DGHO einen erheblichen Zusatznutzen vorgeschlagen hat. Es war das IQWiG, das ihn vorgeschlagen hat. Es freut uns wahrscheinlich gegenseitig, DGHO und IQWiG, von der jeweils anderen Institution ernst genommen zu werden, ist aber doch eine Verwechslung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Stilgenbauer jetzt noch dazu, dann Frau Holtkamp und Herr Kuhn. – Herr Professor Stilgenbauer.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Vielen Dank, Herr Hecken. – Vielleicht noch einmal kurz zur Patientenpopulation: Wissenschaftlich betrachten wir lieber immer die Studien, wie sie gemacht wurden, nicht unbedingt Subgruppenanalysen oder im Nachhinein gemachte Zuschnitte. Der Zuschnitt, der hier vom pU vorgelegt wurde, ist sicherlich noch einmal rigider und strenger auf eine sehr fitte junge Patientenpopulation bezogen. Die Studie als solche erlaubte Patienten bis zum Alter von 70 Jahren und bis zu einer Kreatininclearance hinunter zu 40. Beide Kriterien, wie Herr Professor Wörmann eben angemerkt hat, sind etwas liberaler, als wir sie in der deutschen CLL-Studiengruppe und in den *Oncopedia*-Richtlinien oder Empfehlungen niederlegen. Wir empfehlen FCR in der Tat nur bis zum Alter von 65 Jahren und auch bei einer normalen, besser als 40 auf jeden Fall, glomerulären Filtrationsrate. Also, insgesamt, glaube ich, kann man sagen, dass die Studie als solche eine sehr passende Population gewählt hat und dass in den Zuschnitten noch einmal versucht wurde, rigider auf eine besonders geeignete Subpopulation einzugehen. Aus meiner Sicht gibt es wenig Bedenken, die hier eine Verzerrung nahelegen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stilgenbauer. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Patientenvertretung, dann Herrn Kuhn, GKV. – Bitte schön, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe drei Fragen an die klinischen Experten, einmal zum Stellenwert von FCR, also grundsätzlich sowieso nur für die Jüngeren, aber angesichts dieser Daten: Welche Patienten würden Sie überhaupt noch mit FCR behandeln? In Ihrer Leitlinie ist das nach wie vor eine Option. Die zweite Frage ist: Es gibt eine Diskussion, wie sehr Rituximab als Kombination mit Ibrutinib überhaupt nötig ist. Wie schätzen Sie das in diesem Fall ein? Zu dieser Altersgrenze, 65 Jahre, interessiert mich, wie sehr das streng numerisch genommen wird, oder zählt bei der CLL nicht auch mehr das biologische Alter?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die erste Frage, FCR weiterhin als Standard: Ich glaube, der kritische Punkt ist hier, dass wir für eine Gruppe mit einer insgesamt guten Prognose eine Langzeittherapie diskutieren. Das haben wir letztens schon bei der Alternative Venetoclax diskutiert, die über ein Jahr gehen würde. Hier haben wir drei Optionen: Wir haben FCR intensiv, höher toxisch, mehr Nebenwirkungen, aber nach sechs Zyklen und mit einer langen Pause. Wir haben eine Dauertherapie mit Ibrutinib, oder wir haben eine zeitlich begrenzte Venetoclax-Therapie, und wir gehen genauso vor; das ist eine Patientenentscheidung. Wir haben die Option hier, wir müssen die Daten präsentieren. Es gibt durchaus Patienten, die die eine oder andere Entscheidung für sich fällen – trotz aller unserer Feinevidenzen. Natürlich gehört dazu – das war eben von der AkdÄ thematisiert worden –: Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren sind tendenziell eher nicht für die Dauertherapie mit Ibrutinib geeignet, auch wenn diese Gruppe bei unserem engeren Zuschnitt für die jüngeren Patienten nicht so groß ist. Trotzdem ist das relevant, was Vorhofflimmern und auch Blutungskomplikationen angeht. Das heißt, ja, wir haben jetzt drei Optionen. Und – das ist, glaube ich, der Punkt, den Frau Holtkamp gemacht hat –: Bei Ibrutinib ist die Datenlage nicht so streng, dass wir wirklich um jeden Preis den Antikörper dazu geben müssten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Frau Dr. Behring: Herr Wörmann, wir sind leider gerade ausgefallen. Ich muss Sie kurz bitten, zu pausieren.

(kurze Unterbrechung)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, jetzt geht es wieder. Entschuldigung. Wir haben heute Morgen die Technik noch gelobt und jetzt ist der Fluch zurückgekommen. Herr Wörmann, tut mir furchtbar leid. Wenn Sie noch mal ausführen könnten, wir hatten so die erste Minute Ihrer Ausführungen gehört und danach ging nichts mehr. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Einführungen, die ich am Anfang gemacht hatte: Es geht hier um Shared Decision Making bei drei hochwirksamen Alternativen für die Patienten. FCR über eine begrenzte Dauer, Ibrutinib Dauertherapie oder Venetoclax über ein Jahr, die Therapie begrenzt, und das ist wirklich Shared Decision Making, und in dieses Shared Decision Making geht die Lebensplanung der jüngeren Patienten ein, ihre eigene Präferenz, unter Berücksichtigung der jeweiligen Nebenwirkungen. Ich hatte ausgeführt, FCR ist vor allem durch die Frühtoxizität beeinflusst, Ibrutinib die Kontraindikation mit den kardiovaskulären Komplikationen, die bei den jüngeren Patienten seltener sind, aber durchaus relevant, die Nebenwirkungen in den verschiedenen Ausprägungen, was das Vorhofflimmern zum Beispiel angeht oder Blutungskomplikationen und Nebenwirkungen. Venetoclax mit der initial höheren Toxizität war auch schon thematisiert worden. Das heißt, die erste Antwort an Frau Holtkamp war: Ja, wir haben drei Optionen, wir besprechen das, und wofür sich der Patient entscheidet, hängt auch von diesen patientenindividuellen Entscheidungskriterien ab. Die Überlebensdaten sind da sehr hilfreich.

Die zweite kritische Frage war: Brauchen wir ein Anti-CD20-Antikörper? Wir haben in unseren Empfehlungen hinter jede dieser Empfehlungen in dieser Situation ein Plus/Minus gesetzt. Plus/Minus heißt: Die PFS-Daten sind besser, die Remissionsdaten sind etwas besser, aber die Overall-Survival-Daten für die Kombination in Richtung BTK-Inhibitor plus des Antikörpers

sind bisher nicht besser. Deshalb sehen wir Vorteile, aber deshalb Plus/Minus, auch das ist eine jeweilige Risikoabschätzung.

Der letzte Punkt von Frau Holtkamp ist die Frage, warum wir jetzt für uns auf einmal schreiben: 65 Jahre ist die obere Altersgrenze, während wir sonst immer sagen, es geht um das biologische Alter. Der Grund dafür war, dass bei uns in der CLL-Studiengruppe – – Wenn ich „uns“ sage, ist Herr Stilgenbauer der bessere Ansprechpartner dafür – da haben wir 65 Jahre als obere Grenze gehabt, und da ging es nicht allein um das biologische Alter, sondern in den Studien waren wirklich nur die unter 65-Jährigen aufgenommen. Deshalb haben wir das für diese Therapie in die Leitlinien übernommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dann habe ich noch Herrn Professor Ludwig, dann noch mal Nachfrage Frau Holtkamp, danach Herrn Kuhn und Herrn Vervölgyi. – Bitte schön, Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde das gerne aufgreifen. Bevor ich die Frage beantworte, Herr Hecken, möchte darauf hinweisen, dass für uns – das kann in unserer Bewertung nachvollzogen werden – die Erklärungen zu dieser Teilpopulation nicht ausreichend sind, weder hinsichtlich des IGHV-Mutationsstatus – bei einem Teil der Studienpatienten fehlt noch hinsichtlich der Frage 3.4, also ein fortgeschrittenes Stadium, wo wir nicht verstehen, weshalb relativ viele Patienten mit fortgeschrittenem Stadium ausgeschlossen wurden.

Jetzt zu Ihrer Frage: Wir haben eine sehr dynamische Entwicklung. Shared Decision Making, da wird Herr Wörmann sicherlich zustimmen, ist eigentlich grundsätzlich in der Hämatologie/Onkologie ein Prinzip, um sich über Therapiealternativen mit Patienten zu einigen, und das setzt immer eine gründliche Information voraus. Ich glaube, diese dynamische Entwicklung hinsichtlich der verschiedenen Wirkstoffe, die wir jetzt neben Ibrutinib haben, ist sehr erfreulich und erleichtert uns die Therapie. Ich sehe es etwas anders als es die beiden Kollegen bezüglich FCR angesprochen haben.

Ich behandele grundsätzlich sehr wohl Patienten über 65 Jahre mit FCR, auch mit gutem Erfolg und langfristiger Wirksamkeit. Von daher bin ich mir nicht ganz sicher, ob man FCR definitiv nur den Jüngeren geben sollte. Herr Wörmann hat bei der letzten Anhörung, bei der ich auch dabei war, die kardiovaskuläre Toxizität noch etwas infrage gestellt; er hat sie heute bestätigt. Sie ist vorhanden und genauso wie die Hypertonie und die Blutungsereignisse sicherlich ein wichtiger Risikofaktor, den man berücksichtigen muss, wenn man eine Dauertherapie mit Ibrutinib beginnt. Letztlich finde ich es auch problematisch, wenn wir die Ergebnisse dieser Studie diskutieren, dass wir relativ wenig über die Folgetherapien wissen bzw. die Folgetherapien möglicherweise nicht adäquat waren. Bei der CLL wissen wir alle, dass wir verschiedene Therapieregime haben, die wir konsekutiv einsetzen und dadurch bei vielen Patienten Überlebenszeiten zwischen zehn, 20 und mehr Jahren erreichen. Deshalb sind aus Sicht der AkdÄ diese Ergebnisse teilweise erklärungsbedürftig, und wir sehen im Augenblick nicht diesen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt noch Herr Professor Stilgenbauer, dann Nachfrage Frau Holtkamp. – Herr Stilgenbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Vielen Dank. – Herr Ludwig, ja, sicherlich, wir alle können auch – Sie sind erfahrener Hämatologe – ältere Patienten mit FCR behandeln. Wir alle

kennen Einzelfälle ganz besonders positiver Ausprägung, aber ich glaube, auch Sie werden mir zustimmen, wir kennen leider auch die 50-Jährigen mit FCR behandelt, die nie wieder fit wurden oder gar unter bedrohlichen Komplikationen zu leiden hatten. Wie Herr Professor Wörmann gesagt hat, haben wir aus der deutschen CLL-Studiengruppe sehr schöne Evidenz aus einer prospektiven Studie, dass FCR im Vergleich zu Bendamustin/Rituximab, nur bezüglich Wirksamkeit den Patienten unter 65 Jahren wirklich etwas bringt und vor allem bei den über 65-Jährigen FCR im Vergleich zu Bendamustin/Rituximab mit ganz erheblicher Toxizität verbunden in den Studien gewesen und besonders zu beachten, denke ich, in dieser Studie wurden nur fitte Patienten eingeschlossen, also SIRS unter sechs und normale Kreatininclearance. Also, selbst bei einer Selektion von fitten Patienten haben wir Evidenz dafür aus einer prospektiven Studie, dass der Benefit über 65 von FCR nicht wirklich erwiesen ist, und deshalb haben wir es in den *Oncopedia*-Guidelines so festgehalten; unabhängig von Einzelerfahrungen, die wir alle gemacht haben mögen.

Aus meiner Sicht ist die ECOG-1912-Studie genau aus dem Aspekt so besonders, dass es letztlich die einzige Studie ist, die den wirksamsten Primärtherapiestandard, den wir hatten, nämlich FCR in einer relativ jungen und fitten Patientenpopulation, gegen eine der neuen Substanzen geprüft hat und diesen signifikanten primären Endpunktvorteil PFS, aber auch diesen Gesamtüberlebensvorteil gebracht hat. Also, aus unserer Sicht glaube ich, ist das eine ganz besonders bemerkenswerte Studie, die auch hinsichtlich der Robustheit der Ergebnisse aus meiner Sicht nicht anzuzweifeln ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stilgenbauer. – Nachfrage Frau Holtkamp, dann Herr Kuhn, Herr Vervölgyi. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Eine Nachfrage an Herrn Wörmann: Den IGHV-Mutationsstatus hatten Sie nicht als Kriterium für die Therapieentscheidung erwähnt. Ich vermute, weil es wahrscheinlich schon selbstverständlich geworden ist, dass man da FCR nicht macht. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hatte bei meiner ersten Einlassung schon erwähnt, dass das ein wichtiger Status ist. Ja, wir halten das für relevant, weil die Prognose für diese Patientengruppe mit dem günstigen IGHV-Status mit FCR noch sehr günstig ist. Insofern kann man es, glaube ich, offen mit den Patienten diskutieren, weil ihre Langzeitüberlebenschance nicht signifikant besser ist als bei Ibrutinib/Rituximab. Ich sehe alle Punkte. Auch in dieser Investigator initiated ist nicht bei allen Patienten der Status gemacht worden. Das ist auch nur eine Subgruppenanalyse. Trotzdem halten wir das inzwischen durchgängig bei allen Studien bezüglich der guten Prognose bei den Patienten für so solide, dass wir diese Subgruppierung aufrechterhalten würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn und dann Herrn Vervölgyi. – Bitte schön, Herr Kuhn, GKV-SV.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Ich hätte auch eine Frage an die klinischen Stellungnehmer, und zwar war ich etwas überrascht, als ich die Publikation gesehen habe und sah, dass das, was die Tiefenremission angeht, Ibrutinib/Rituximab zu schlechteren Ergebnissen geführt hat als FCR. Bei den kompletten Remissionen waren das 17 versus 30 Prozent, bei den MRD-

negativen Raten waren das 8 versus 60 Prozent. Herr Wörmann hat schon gelächelt. Meine Frage an Sie ist: Wie erklären Sie sich das als Kliniker? Und spielt das für Ihre Entscheidung in der Klinik eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Herr Wörmann, Sie haben gelächelt, dann sind Sie auch dran. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir behandeln keine Laborwerte, sondern Patienten; das heißt, selbst wenn es hier mal nicht so gut passt wie wir uns das vorstellen. Also, ein ganz kritischer Punkt, glaube ich, ist, dass es in Deutschland bezüglich der MRD-Messung sehr standardisiert ist. Gerade die Gruppe in Kiel ist da herausragend, aber wir haben MRD-Status nicht in die Leitlinien aufgenommen. Also interessant, aber zurzeit nicht prädiktiv, was wir tun, auch wenn es wirklich ein spannender Parameter ist. Gerade das Beispiel hier würde eher untermauern, warum wir uns bisher so zurückgehalten haben. Gut, dass wir uns nicht danach gerichtet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, okay? Ja.

Herr Kuhn: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Dann Herr Vervölgyi bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben jetzt lange über die Nebenwirkungen gesprochen. Ich habe noch eine Nachfrage zu den Blutungen. Wir haben uns in der Dossierbewertung dafür entschieden, einmal die schweren und auch alle Blutungen darzustellen. Sie haben sich in der Stellungnahme jetzt zu den schweren Blutungen geäußert. Wir hatten ursprünglich die herangezogen, die mit CTCAE Grad ≥ 3 standardisiert waren. Ich habe eine Rückfrage zu einer Operationalisierung für alle Blutungen. Sie haben Angaben zur SMQ-Blutung gemacht, die Laborwerte ausgeschlossen hat, hatten dazu im Dossier deskriptive Analysen dargelegt, allerdings keine Effektschätzung. Es traten in den beiden Studienarmen 66 versus 6 Ereignisse auf. Eine brauchbare Effektschätzung fehlt aber leider immer noch. Auch in der Stellungnahme haben Sie sich dazu nicht mehr weiter geäußert. Können Sie dazu bitte noch etwas sagen, und könnten Sie diese Daten nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Heymann, bitte.

Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag): Wir haben grundsätzlich alle Blutungsereignisse im Rahmen der Auswertung für die ECOG-Studie dargestellt. Die SMQ zu Blutungen ausgeschlossener Laborparameter haben wir nicht separat dargestellt, was grundsätzlich kein präspezifizierter Endpunkt gewesen ist und auch kein definierter Endpunkt von besonderem Interesse. Weil wir aber wissen, dass die Blutungsereignisse ein wichtiger Bestandteil der unerwünschten Ereignisse sind, haben wir uns dazu entschieden, diese deskriptiv darzustellen. Wir haben keinen Effektschätzer dazu vorliegen. Grundsätzlich sind aber alle Blutungsereignisse über die SOC- und PT-Ebene dargestellt, sodass man für jedes Blutungsereignis die entsprechende Häufigkeit mit einem entsprechenden Effektschätzer in den Studienunterlagen sieht. Alle schweren Blutungen sind in dem unerwünschten Ereignis

von besonderem Interesse zu schweren Blutungen enthalten. Das sind keine Informationen, die hier nicht präsentiert worden wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Heymann. – Herr Vervölgyi, sind Sie damit zufrieden?

Herr Dr. Vervölgyi: Nicht ganz. Also, Sie haben die betrachtet. Bei der SMQ geht es immer darum, möglichst sensitiv oder spezifisch verschiedene Ereignisse zusammenzufassen; da hilft gegebenenfalls nicht, sich eine SOC oder einzelne PTs anzuschauen, einzelne PTs sowieso nicht, weil da gegebenenfalls die Rate im Vergleich zu einer SMQ deutlich unterschätzt wird. Auch wenn sie nicht präspezifiziert war, Sie haben die betrachtet und auch Daten dazu dargestellt, also muss es möglich sein, in dem Zusammenhang, in dem wir hier sind, unterschiedliche Beobachtungszeiten im Hazard Ratio und Kaplan-Meier-Kurven dazu vorzulegen. Deshalb noch mal die Rückfrage, ob Sie diese Daten nachreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Wir müssen das anfragen, und dann würden wir uns in den nächsten Tagen bei Ihnen melden. Ist das in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bis Ende dieser Woche ist die maximale Lieferfrist. Okay. Danke schön. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der zurückliegenden 50, 52 Minuten mit der kurzen Unterbrechung zusammenzufassen oder den Fokus auf bestimmte Dinge zu richten. Wer macht das? Herr Dr. Sindern, Sie?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja, sehr gerne. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich glaube, wir hatten, wenn ich das richtig sehe, vor allem zwei Themen, die anstanden. Das eine war das Thema Folgetherapie und dann das Thema des Zuschnitts. Zu der Folgetherapie ist hier besonders wichtig, festzuhalten, dass Ibrutinib quasi mit Beginn der Studie zur Verfügung stand, etwas später auch Venetoclax; die Chemoimmuntherapien sowieso. Das Protokoll sah auch keine Einschränkung der Folgetherapie vor. Aus den publizierten Daten ist bekannt, dass Ibrutinib und Venetoclax hier tatsächlich eingesetzt worden sind. Es gibt für uns daher keinen Grund für die Annahme, dass Patienten in der ECOG-Studie diesbezüglich anders behandelt wurden als es dem deutschen Versorgungsstandard entspricht.

Daher kann man davon ausgehen, dass der Überlebensvorteil, den die Studie gezeigt hat, so auch in der deutschen Versorgungsrealität zum Tragen kommt. Bereits in den einleitenden Worten habe ich gesagt, dass wir jetzt immerhin auf fast vier Jahre schauen, und es sind wenige Ereignisse, was natürlich auch mit der relativ jungen Population zu tun hat, das Hazard Ratio ist aber enorm: 0,06 und der Effektunterschied ist so groß, dass aus unserer Sicht damit gezeigt ist, dass hier eine mindestens moderate Verlängerung der Überlebensdauer vorliegt.

Der Zuschnitt hat eine große Rolle gespielt. Für uns war wichtig, dass wir Patienten in unseren Zuschnitt hineinnehmen, die für FCR geeignet sind, also die relativ fitten und jungen. Das ist

das, was wir einen konservativen Zuschnitt genannt haben. Wir hatten die Kriterien bereits in früheren Verfahren angewendet, und ich glaube, sie haben sich hier bewährt. Die Studie ist glücklicherweise sehr groß, sodass auch in unserem Zuschnitt viele Patienten sind. Die Ergebnisse sind konsistent zur Gesamtstudie. Ich denke, das zeigt, dass wir insgesamt eine robuste Datenlage haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, herzlichen Dank an die weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des pU, an die klinischen Sachverständigen, dafür, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir beenden damit diese Anhörung. Wir werden in unsere Bewertung einbeziehen, was heute diskutiert worden ist. Ich wünsche denjenigen, die bei der nächsten Anhörung nicht dabei sind – das wird keiner der jetzigen Teilnehmer sein, weil es da um Stimulantien geht, wir sind also in einem etwas anderen Bereich – einen schönen Resttag trotz Schnee und Eis. Für die Mitglieder des Unterausschusses: Wir machen um 14 Uhr mit der Anhörung zur Arzneimittel-Richtlinie Anlage III weiter. – Danke schön. Ich unterbreche an dieser Stelle die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 12:56 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2020-B-109 Ibrutinib

Stand: Juni 2020

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

Ibrutinib
in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelten chronischer lymphatischer Leukämie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss vom 5. Februar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab Beschlüsse vom 15. September 2016 und 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib Beschlüsse vom 16. April 2015, 21. Juli 2016, 15. Dezember 2016, 16. März 2017 und 20. Februar 2020 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib Beschlüsse vom 15. Juni 2017 und 16. Mai 2019 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche.*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	Zu bewertendes Anwendungsgebiet: Imbruvica® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie.
Zytostatische Wirkstoffe	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. […]
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) […]
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung.
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. […]
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: […] • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). […]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
BCL-2-Inhibitoren	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.
Anti-CD-20-Antikörper	
Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®	Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)
Rituximab L01XC02 MabThera®	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von 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. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 […]
Glucocorticoide	
Prednisolon H02AB06 Dermosolon®	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (DS e) […]
Prednison H02AB07 Cutason®	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie […]
Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome	
Cytarabin L01BC01 ARA-cell®	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphome […]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-109 (Ibrutinib)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	8. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche....4
3 Ergebnisse....5
3.1 G-BA-Beschlüsse 5
3.2 Cochrane Reviews 9
3.3 Systematische Reviews....9
3.4 Leitlinien....16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 27
Referenzen....29

Abkürzungsverzeichnis

A	Alemtuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHOP	cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone
Clad	Cladribine
CLB	Chlorambucil
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisone
ECRI	ECRI Guidelines Trust
F	Fludarabine
FC	fludarabine with cyclophosphamide
FCR	Fludarabine–cyclophosphamide–rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with obinutuzumab
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progressionsfreies Überleben
QoL	Quality of life
RClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with rituximab
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	small lymphocytic lymphoma
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Imbruvica® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 08.05.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 11.05.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 426 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 11 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse

G-BA, 2020 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) vom 20. Februar 2020

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) vom 16. Mai 2019

Anwendungsgebiet

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL),

- die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

a) Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [4].

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

Anwendungsgebiet

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

Hinweis:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

Best-Suppotive Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [6].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [5].

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

Anwendungsgebiet

(…) Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

Vergleichstherapie

(…) Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

(…) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2015 [3].

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

Anwendungsgebiet

Obinutuzumab (GazyvaroTM) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund

von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

Vergleichstherapie

Keine

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Vidal L et al., 2016 [11].

Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) – a systematic review and meta-analysis of randomized trials

Fragestellung

To evaluate the role of chlorambucil in the frontline treatment of patients with CLL/SLL with an emphasis on unfit patients, we performed a meta-analysis comparing chlorambucil to other therapeutic regimens.

Methodik

Population:

- untreated patients with CLL/SLL

Note: subgroup analysis by disease stage; treatment regimen; patient age (up to and>65 years); type of comparator protocol and decade of publication (2005–2015, 1994–2004, 1993 and earlier) were planned

Intervention:

- chlorambucil

Komparator:

- non-chlorambucil therapy

Endpunkte:

- OS (primary endpoint); PFS (as defined in each trial), quality of life, response rates and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Until 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

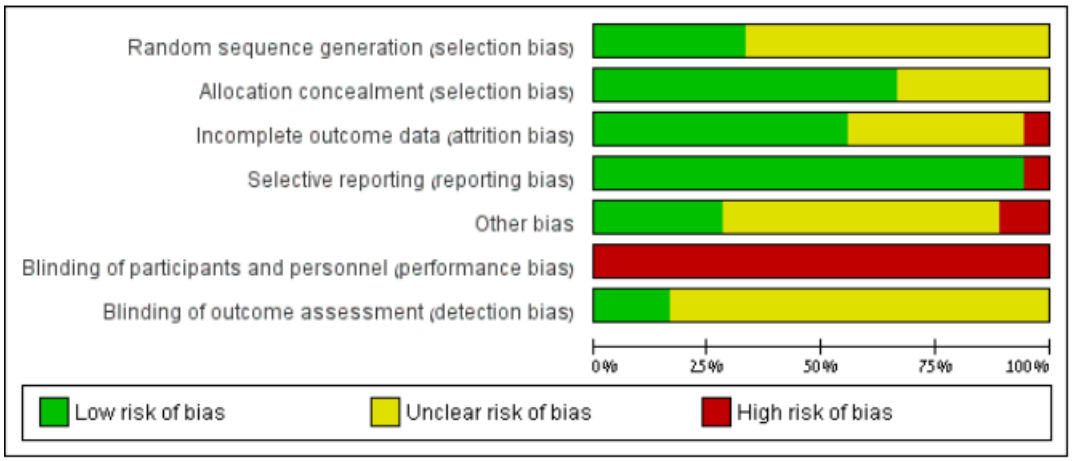
- Assessment of allocation concealment, generation of the allocation sequence, blinding and incomplete outcome reporting /GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 trials that compared purine analogs, alkylators, alemtuzumab and ibrutinib to chlorambucil (4869 patients)

Qualität der Studien:



Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of included trials.

Study (author, year)	CLL definition	Response definitions	Comparator	OS the primary outcome	Age	Number of randomized patients	Number of dropouts
Burger 2015	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Ibrutinib	No	CLB: 72 Ibrutinib: 73	239	All included in survival analysis
Catovsky 1988	lymphocytosis with different cutoff, morphology of peripheral blood smear and bone marrow aspiration	Lymphocyte count up to 3000×10^9/l; no signs or symptoms related to CLL	CVP	Yes	NR	238 analyzed, 121 eligible for systematic review	Undear
Catovsky 2007	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Fludarabine Fludarabine–cydophosphamide	Yes	65	777	0.003%
Eichhorst 2009	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Fludarabine	No	CLB: 70 B: 71	206	6%[a]
French cooperative 1990	IWCLL 1989	iwCLL 1989	CVP	Yes	63	289	5%[b]
French cooperative 1994	IWCLL 1989	iwCLL 1989	CHOP	Yes	61	287	3%[b]
Hansen 1991	NR	NR	CHOP	No	CLB: 61 mean CHOP: 59	157	All included in survival analysis
Hillmen 2007	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Alemtuzumab	No	CLB: 60 A: 59	297	1% all included in survival analysis
Jaksic 1997	NR	A score described in Jaksic 1981 [39]	CHOP	No	61 mean	228	3%[a]
Jaksic 2000	NCI-WG 1996	A score described in Jaksic 1981 [39]	Fludarabine	No	NR	88	Undear
Mulligan 2014	NR	NR	Cladribine Fludarabine	No	63 (range 56–70)	229 per abstract, 223 per full text	2%
Kimby 1991	lymphocytosis with different cutoff, morphology of peripheral blood smear and bone marrow aspiration	Lymphocyte count up to 5000×10^9/l; no signs or symptoms related to CLL	CHOP	No	64 mean	259, 113 eligible for systematic review	0
Knauf 2012	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Bendamustine	No	CLB: 63.6 B: 63.0	319	2% did not start treatment
Montserrat 1988	lymphocytosis with different cutoff, morphology of peripheral blood smear and bone marrow aspiration	Lymphocyte count up to 3000×10^9/l and no signs or symptoms related to CLL	Melphalan, cydophosphamide, prednisone	No	63 mean	96 analyzed	Undear
Rai 2009	NCI-WG 1988	NCI-WG 1988	Fludarabine	No	CLB: 62 F: 64 F + CLB: 63	544	6%[a]; 7% not included in survival analysis
Raphael 1991	NR	Lymphocyte count up to $15{,}000 \times 10^9$/l; no signs or symptoms related to CLL	CVP	Secondary outcome	NR	124	2%
Robak 2000	NCI-WG 1988	NCI-WG 1988	Cladribine	Secondary outcome	CLB: 62 Clad: 61	250	8%[b]
Spriano 2000	NR	NCI (year not specified)	Fludarabine	NR	NR	150	Undear

[a]Protocol violation.
[b]Lost to follow-up.

Studienergebnisse:

- Overall survival: No effect
  - Subgroup and sensitivity analyzes of OS: Hazard ratio of death was not affected by the type of comparator chemotherapy regimen (CVP, CHOP, fludarabine containing, anthracycline containing regimen) or by patients' median age.
  - When ibrutinib was compared with chlorambucil a clear OS benefit was shown.
  - When patients younger than 65 were treated with purine analogs compared with chlorambucil the HR of death was 0.84, 95% CI 0.7–1.01, p=0.06, and for CVP compared with chlorambucil the HR was 1.02, 95% CI 0.85–1.23, p=0.83.

    → It was not possible to pool data of unfit patients only as this data was not reported separately in the trials.

    → Results were not reported according to the disease stage, and patients' age in most trials except for one which indeed showed no difference of effect according to age or stage.

Table 2. Summary of outcomes.

	Sub-group	Relative effect (95% CI)	No. of patients (no. of studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Overall survival		0.99 (0.91–1.08)	4133 (16)	Moderate	
Overall survival, chemotherapy versus chlorambucil		1.01 (0.92–1.10)	3592 (15)	Moderate	
Overall survival by comparator (versus chlorambucil)	CVP	1.04 (0.88–1.24)	724 (4)	High	
	CHOP	1.17 (0.96–1.44)	636 or 747 (4)	Moderate	High risk of attrition bias
	Purine analogs	0.97 (0.86–1.09)	1803 (7)	High	
	Bendamustine	0.69 (0.43–1.11)	318 (1)	Moderate	Serious imprecision: wide CI
Overall survival, Ibrutinib versus Chlorambucil		0.16 (0.05–0.54)		Moderate	Serious imprecision: wide CI
OS by median age	65 years and above	1.05 (0.89–1.24)	3 trials	Moderate	Serious imprecision: wide CI
	<65 years	0.97 (0.87–1.08)	12 trials	Moderate	Significant difference between sub-groups by comparator
Toxicity					
Grade 3–4 adverse events	Purine analogs	1.46 (1.18–1.80)	1115 (2)	Moderate	
Infection	Purine analogs	1.39 (1.14–1.69)	1535 (5)	Moderate	
MDS	Fludarabine	2.27 (0.51–10.19)	1489 patients	Moderate	
Secondary malignancy or Richter transformation	Fludarabine	1.18 (0.76–1.83)	704 (3)	Moderate	

- Progression free survival (8 studies & additional data on PFS was obtained from an individual patient data meta-analysis):
  - A statistically significant PFS benefit was shown for treatment with purine analogs treatment, compared with chlorambucil (HR of progression or death 0.78, 95% CI 0.69–0.87, I^2 = 78%, p=0.0004), with bendamustine (HR 0.28, 95% CI 0.19–0.42),[14] with alemtuzumab: (HR 0.58, 95% CI 0.43–0.78) and with ibrutinib (HR 0.16, 95% CI 0.09–0.28).
  - We graded the quality of PFS estimates as low due to lack of blinding that may affect assessment of subjective outcomes (detection bias), and serious inconsistency in trials' results.
- Response rate (RR) (17 trials for complete response (CR): CR rate was statistically significantly higher with chemotherapy not containing chlorambucil compared with chlorambucil, RR 1.79, 95% CI 1.58–2.02, I^2 =90%, p<0.00001.
  - Due to high statistical heterogeneity, a post hoc sub-group analysis according to the type of comparator and also by the type of publication was performed: When CVP was compared with chlorambucil (3 trials, 498 patients) the RR was 1.12, (95% CI 0.88–1.43, I2=25%). The response rate was better with purine analogs, although statistical heterogeneity remained significantly high in analysis of purine analogs-containing regimens compared with chlorambucil (RR 2.55, 95% CI 2.06–3.15, I2 of heterogeneity= 89%, 6 trials, 1732 patients), and for bendamustine (RR 6.78, 95% CI 3.51–13.09, 2 trials, 445 patients).
  - Overall (partial and complete) response rate was statistically significantly higher with purine analogs compared with chlorambucil (RR 1.27, 95% CI 1.20–1.35, I2 of heterogeneity= 82%, seven trials), bendamustine (RR 2.22 95% CI 1.72–2.88), alemtuzumab (RR 1.50 95% CI 1.28–1.77) and ibrutinib (RR 2.33 95% CI 1.83–2.97), but were not statistically significantly different when CVP and CHOP were compared with chlorambucil.
- No pooled analyses regarding: QoL
- Safety: In all trials, the rate of infection was higher for treatment without chlorambucil than in the chlorambucil groups. Only a minority of the trials reported on grade 3 or 4 infections and

it was not possible to pool these results. Data allowed for meta-analysis of infections of purine analog treatment compared with chlorambucil [RR 1.31, 95% CI 1.07–1.59 (1535 patients, 5 trials) in favor of chlorambucil]

- The risk of secondary malignancies was not increased with chlorambucil.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Meta-analysis of OS that included 15 trials (4117 patients) demonstrated no advantage or disadvantage of chlorambucil treatment compared with any other treatment for CLL except for ibrutinib. The result did not change in subgroup analyzes by type of comparative chemotherapy, median age of patients and year of formal publication. Specifically, there was no statistically significant difference in OS with either chlorambucil or purine analogs. This evidence was graded as moderate to high for quality [Table 2].

PFS was longer with fludarabine or cladribine, bendamustine, alemtuzumab and ibrutinib compared with chlorambucil. The chance of achieving a response increased with purine analog-containing regimens, bendamustine and ibrutinib compared with chlorambucil and was unaffected when CVP, and CHOP regimens were compared with chlorambucil. Meta-analysis of PFS and response rate showed high statistical heterogeneity (unrelated to subgroup analysis by comparator regimen), which might reflect the variations in the definitions used, and timing of response and progression. The quality of these outcomes was therefore graded as low.

FCR regimen was the first combination regimen that has been shown to improve OS and became the standard of care for patients with CLL without high comorbidity burden or very high risk prognostic factors.[48–50] Nevertheless, a high proportion of patients with CLL/SLL are not eligible for FCR and alternative therapy is required. None of the included trials included specifically that population, and trials did not report the results of elderly patients with comorbidities in separate. Results of our meta-analysis show that no other chemotherapy regimen improves OS when compared with chlorambucil. Therefore, for unfit patients, if a chemotherapy-based regimen is chosen, chlorambucil should be preferred over more aggressive chemotherapy. Moreover, the addition of CD20 antibody obinutuzumab to chlorambucil was shown to improve OS compared with chlorambucil alone (HR 0.41; 95% CI, 0.23–0.74). This was shown in a randomized, multinational study that compared the efficacy of chlorambucil plus obinutuzumab, and chlorambucil plus rituximab with that of chlorambucil alone.[15]

To conclude based on our results and the study by Goede et al., for the unfit patients with CLL/SLL, the two evidence-based treatment alternatives are chlorambucil in combination with obinutuzumab or ibrutinib as these regimens showed improved OS of patients with CLL/SLL. Unfit patients are underrepresented in clinical trials. As unfit patients is a group of patients that needs special considerations, and treatment other than the conventional FCR given for fit patients, more studies focusing on this group are required.

Ladyzynski P et al., 2015 [8].

A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia

Fragestellung

to conduct a network meta-analysis to compare survival data of therapies for previously untreated CLL

Methodik

Population:

- previously untreated CLL patients

Note: two subgroups including younger/fit patients and older/unfit patients were analysed → The network meta-analysis was conducted using the whole group and these two subgroups of RCTs.

Intervention/Komparator:

- primary agents in CLL therapy (see results)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Until January 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- nine RCTs for PFS and six for OS

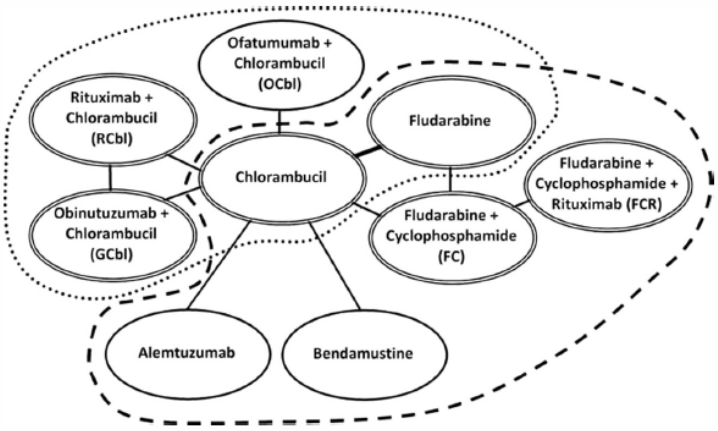


Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup of trials in older/unfit patients is surrounded by the dotted line.

Qualität der Studien:

- The Jadad Score ranged from 1-3. Relatively low scores resulted from the fact that none of the studies was double-blinded.

Studienergebnisse:

- In younger/fit patients
  - a median of projected mean PFS of: 19, 26, 31, 43, 51 and 75 months for chlorambucil, fludarabine, alemtuzumab, fludarabine with cyclophosphamide (FC), bendamustine and fludarabine with cyclophosphamide and rituximab (FCR), respectively were obtained.

  - A median OS of: 59, 66, 66, 70 months for FC, chlorambucil, FCR and fludarabine, respectively was noted.
- In older/unfit patients
  - A median PFS of: 16, 17, 24, 30, 60 months for chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab (OClb) or rituximab (RClb) or obinutuzumab (GClb), respectively was noted.
  - A median OS of: 44, 58, 59 and 90 months for fludarabine, RClb, chlorambucil and GClb, respectively was obtained.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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. 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.

3.4 Leitlinien

AWMF, 2017 [9].

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

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche bezüglich Erstlinientherapie im Juni / November 2014

LoE/GoR

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

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

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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen

4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C. Im Stadium Binet A und B gelten mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie: [2] • B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten; extreme Schwäche; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß), • rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (zunehmende Anämie und/oder Thrombozytopenie), • Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht, • Massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie, • Massive (> 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen, • Progrediente Lymphozytose mit > 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von > 30G/L.
	Konsens

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

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

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

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

4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie

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

4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

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

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

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

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

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

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre *soll* als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogon Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden. Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre *soll* als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Eichhorst 2016, Fischer 2016, Hallek 2010 [76, 77, 109] Gesamtüberleben PFS TRM Nebenwirkungen
	Konsens

4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Älteren oder komorbiden Patienten *sollen* weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20-Antikörper, angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Goede 2014, Goede 2015, Hillmen 2015, Michaellet 2015 [78-80, 110] Gesamtüberleben PFS TRM Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

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

Neue Substanzen in der Erstlinientherapie

Bezüglich des Einsatzes der bereits zugelassenen Substanzen Ibrutinib (als Monotherapie) und Idelalisib (in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit del(17p), die nicht Ibrutinib geeignet sind) in der Erstlinientherapie sei an dieser Stelle auf das Kapitel 4 Erstlinentherapie verwiesen.

Der Einsatz von weiteren neuen Substanzen als Monotherapie oder in Kombination in der Erstlinientherapie der CLL wird in zahlreichen klinischen Studien evaluiert. Die Studienergebnisse sind allerdings erst nach einem längerem Follow-up zu erwarten und in einigen Phase-III-Studien erfolgte kein Vergleich mit dem aktuellen Standard; somit ist eine Änderung des therapeutischen Vorgehens in der Erstlinie zunächst nicht zu erwarten. (…)

Schuh AH et al., 2018 [10].

A British Society for Haematology Guideline.

Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger aktueller Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence
The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	**Randomized trial = high (A)** **Observational study = low (C)** **Any other evidence = very low (D)**
Decrease* grade if	• Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias *Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels
Increase grade if	• Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

GoR

Strength of Recommendation

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

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

Front-line therapy

Initial treatment of fit patients without TP53 disruption

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

The pivotal German CLL8 study showed that the addition of rituximab (R) to the chemotherapy backbone (fludarabine and cyclophosphamide, FC) improved not just progressionfree survival (PFS) but also overall survival (OS) of fit patients with CLL (Hallek et al, 2010). Subsequently, both the UK’s ARCTIC and ADMIRE trials (Howard et al, 2017; Munir et al, 2017) and the German CLL10 trial (Eichhorst et al, 2016)

provided further evidence that FCR remains the treatment of choice for fit patients. In addition, the ARCTIC, ADMIRE and Cancer Trials Ireland studies demonstrated that rituximab with oral administration of FC yields high rates of response and rates of minimal residual disease (MRD) negativity compared to historical series using intravenous FC (Appleby et al, 2017; Howard et al, 2017; Munir et al, 2017).

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

Front-line treatment of less fit patients with CLL

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

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

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

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

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

Treatment of extremely frail patients

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

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

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

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

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

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

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

Maintenance therapy

- Consolidation and maintenance therapy is not routinely recommended in CLL as it is unclear to what extent the progression-free survival benefit is offset by long-term toxicity (GRADE IB).

Three prospective randomised trials of anti-CD20 antibody maintenance therapy in CLL have been published (Abrisqueta et al, 2013; van Oers et al, 2015; Greil et al, 2016). Lenalidomide maintenance has been studied following FCR and other chemoimmunotherapy regimes (Egle et al, 2011; Fink et al, 2016; Chanan-Khan et al, 2017). The data suggest that patients on maintenance therapy may benefit in terms of PFS, but no OS advantage has been presented. There remain concerns with regards to the potential toxicity of maintenance therapy in CLL and further follow-up and analysis of these trials are required. At present, maintenance therapy cannot be recommended in CLL.

Kharfan-Dabaja MA et al., 2016 [7].

American Society for Blood and Marrow Transplantation

Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitliniengremium bestehend aus Transplantation- und Nichttransplantationsexperten, keine Patientenbeteiligung beschrieben.
- Interessenkonflikte wurden dargelegt, Umgang mit Interessenkonflikten unklar.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse dargelegt, externes Begutachtungsverfahren nicht beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Verbindung zwischen Empfehlung und Evidenz lediglich in Diskussion.
- keine Überprüfung der Aktualität beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- until May 28, 2015

LoE/GoR

- GRADE methodology

Empfehlungen

Table 3
Summary of Indications for Allo-HCT in High-Risk CLL at Time of Transplant Evaluation

	Clinical Scenarios	Strength of Recommendation
High-risk CLL at time of transplant evaluation	The panel **does not recommend** offering an allogeneic HCT in the front-line consolidation setting	Strong
	The panel **does not recommend** offering an allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy and demonstrate sensitive disease after second line therapy (not BCR inhibitors)	Weak
	The panel **recommends** allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy, demonstrate refractory disease after second-line (not BCR inhibitors), but show an objective response to BCR inhibitors or to a clinical trial	Strong
	The panel **recommends** allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy, demonstrate refractory disease after second-line therapy including BCR inhibitors (not BCL-2 inhibitors), but show an objective response to BCL-2 inhibitors, namely venetoclax, or to a clinical trial	Strong
	The panel **recommends** allogeneic HCT when there is lack of response or there is progression after BCL-2 inhibitors, namely venetoclax	Strong
Richter transformation	The panel **recommends** allogeneic HCT for patients with Richter transformation after achieving an objective response to anthracycline-based chemotherapy	Strong
Purine analogue relapsed and/or refractory disease	The panel **considers** purine analogue relapsed and/or refractory disease high-risk disease but **not** an indication for immediate allogeneic HCT	Strong

High-risk is defined as the presence of Del17p and/or *TP53* mutations and/or complex karyotype.

Table 4
Recommendations for Allo-HCT–Specific Management (Based on Voting Limited to Predominantly Transplant Physicians and Physicians with Mixed Transplant/Nontransplant Practice)

	Recommendations	Strength of Recommendation
Donor eligibility and selection (also refer to Figure 1)	The panel **recommends** that siblings who are identified as suitable donors should be tested to rule out CLL or monoclonal B cell lymphocytosis*	Strong
	The panel **does not recommend** initiation of an unrelated donor search as first priority before testing siblings for suitability	Strong
Dose-intensity of the preparative regimen	The panel **recommends** RIC for allo-HCT whenever indicated	Strong
Preferred cell source	The panel **recommends** filgrastim mobilized PBSCs as a preferred cell source for allo-HCT for CLL	Weak
MRD assessment†	The panel **recommends** performing MRD assessment in patients planned for an allo-HCT	Strong
	The panel **does not recommend** considering the presence of MRD positivity (ie, persistent disease) a contraindication for proceeding with an allo-HCT	Strong
	The panel **recommends** to use MRD for monitoring disease after allo-HCT	Strong
	The panel **recommends** using MRD for disease monitoring after allo-HCT starting no earlier than 30 days and no later than 90 days	Weak

* According to published literature, the morbidity and mortality risks related to donor MBL appear to be exceedingly rare when compared with the usually known risks of allo-HCT, namely graft-versus-host disease and its associated complications as well as disease relapse or progression. This should be kept in mind when explaining the risks associated with MBL transmission to the patient.

† The prognostic value of MRD is mostly relevant to patients without radiologic and/or BM morphologic evidence of disease.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2020) am 11.05.2020

#	Suchfrage
1	[mh “Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell”]
2	(chronic OR b-cell):ti,ab,kw
3	(lymphocytic OR lymphoid* OR lymphatic* OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
4	(leuk*mia* OR leuc*mia*):ti,ab,kw
5	{AND #2-#4}
6	cll:ti,ab,kw
7	{OR #1, #5-#6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from May 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.05.2020

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]
2	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
3	((((lymphocytic[tiab]) OR lymphoid*[tiab]) OR lymphatic*[tiab]) OR lymphoblastic[tiab]) OR lymphoplasmacytoid[tiab]
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
5	cll[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]

	OR research*[tiab])))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
8	((#7) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.05.2020

#	**Suchfrage**
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]
2	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
3	((((lymphocytic[tiab]) OR lymphoid*[tiab]) OR lymphatic*[tiab]) OR lymphoblastic[tiab]) OR lymphoplasmacytoid[tiab]
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	Lymphoma, Non-Hodgkin[mh:noexp] OR Lymphoma, B-Cell[mh:noexp]
7	(Non-Hodgkin*[ti] OR NonHodgkin*[ti] OR "b-cell"[ti]) AND lymphoma*[ti]
8	#5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] *OR recommendation*[ti])*
10	(((#9) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf.

2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) vom 16. Mai 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3788/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan_D-415.pdf.

3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.pdf.

4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-249.pdf.

5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.

7. **Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, et al.** Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines committee of the American Society for blood and marrow transplantation Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(12):2117-2125.

8. **Ladyzynski 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. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).**

Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. 03.2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.

10. **Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al.** Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2018;182(3):344-359.

11. **Vidal L, 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):2047-2057.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-109

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 09.06.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

1. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung "*erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie*"?

Die Therapiestrategien zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie der B-Lymphozyten (B-CLL) haben sich in den letzten 5 Jahren deutlich verändert infolge der Entwicklung und Zulassung neuer Arzneimittel mit teilweise unterschiedlichen antineoplastischen Wirkprinzipien. Hierzu zählen vor allem Inhibitoren der Bruton Tyrosinkinase (BTK, z. B. Ibrutinib) bzw. der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110δ (Pi3Kδ, z. B. Idelalisib) sowie Venetoclax als Inhibitor des B-Zell-Lymphom (BCL-2) Proteins, das den programmierten Zelltod (Apoptose) in B-Lymphozyten hemmt. Die B-CLL ist jedoch weder durch konventionelle Chemotherapie plus monoklonale Antikörper (moAk) gerichtet gegen CD20 (s.u.) noch spezifische Inhibitoren gegen BTK, Pi3Kδ oder BCL2 heilbar. Die einzige kurative Therapieoption ist die allogene Stammzelltransplantation (1).

Eine Indikation zur medikamentösen Therapie wird in den aktuellen Leitlinien gesehen im Stadium Binet C (Hämoglobin < 10 g/dl und Thrombozyten < 100.000/µl) bzw. früheren Stadien nach Binet (A und B) bei Vorliegen folgender (konstitutioneller) Symptome und/oder Befunde: B-Symptome (ungewollter Gewichtsverlust, Fieber unklarer Ursache, Nachtschweiß), rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz, autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, massive Splenomegalie, massive oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen, progrediente Lymphozytose. (1-3)

Für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL stehen heute verschiedene medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung – teilweise auch als Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe. Die Auswahl der medikamentösen Therapie orientiert sich bei der B-CLL weniger am kalendarischen Alter (< oder ≥ 65 Jahre) als an der Komorbidität (ermittelt anhand des Allgemeinzustandes bzw. CIRS = „Cumulative Illness Rating Scale" Score (4)), an der möglicherweise eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min x 1,73 m²) und vor allem an den als prognostisch ungünstig geltenden (molekular-)genetischen Parametern (*TP53* Mutation, keine Mutation in der Immunglobulin-Schwerkettenregion/IGHV, *del(11q)* bzw. *del (17p)* und dem Nachweis eines komplexen Karyotyps). (1-3)

Als Erstlinientherapie der B-CLL stehen folgende medikamentöse Therapien zur Verfügung: Chemo-/Immuntherapie (z. B. Fludarabin, Cyclophosphamid plus moAk gegen CD20 oder Bendamustin plus moAk gegen CD20 oder Chlorambucil plus moAk gegen CD20; Ibrutinib (1;3)). In den USA wird für die Erstlinientherapie der B-CLL (ohne *del(17p)*/*TP53* Mutation) auch empfohlen: Acalabrutinib (in Europa noch nicht zugelassener Inhibitor der BTK) ± moAk gegen CD20 und Venetoclax + moAk gegen CD20 (2).

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 09.06.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

2. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „*erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie*“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Wie bereits in der Antwort zur Frage 1. beschrieben hängt die Behandlungsentscheidung bei **„*erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie*“** von folgenden Kriterien ab: Allgemeinzustand (schlechter Allgemeinzustand: gebrechlich bzw. „frail“: ja oder nein), Komorbiditäten vorhanden (ja oder nein), Kreatinin-Clearance und vor allem den bereits o. g. prognostisch relevanten (molekular-)genetischen Parametern. Auch das kalendarische Alter ≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre wird berücksichtigt, ist aber für die Therapieentscheidung von geringerer Bedeutung als beispielsweise der Allgemeinzustand und die (molekular-)genetischen Befunde.

Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (z. B. CIRS < 6 mit normaler Nierenfunktion und ohne klinisch relevante Komorbiditäten) werden heute folgende medikamentöse Therapien empfohlen: Chemo-/Immuntherapie (z. B. Bendamustin plus moAk gegen CD20 oder Fludarabin, Cyclophosphamid plus moAk gegen CD20) oder Ibrutinib (1) bzw. Ibrutinib oder Venetoclax plus moAk gegen CD20 (2). Für Patienten in gutem AZ und ohne klinisch relevante Komorbiditäten wird bei nicht mutierter IGHV als erste Therapie Ibrutinib empfohlen (1).

Für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand („unfit“) oder mit relevanten Komorbiditäten ohne *del17p13* oder *TP53* Mutation wird heute – unabhängig von dem Vorliegen einer Mutation in IGHV – in erster Linie Ibrutinib und alternativ bei Patienten mit verstärkter Blutungsneigung, dualer Plättchenaggregationshemmung bzw. kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Herzrhythmusstörungen) eine Kombination von Chlorambucil oder Bendamustin mit moAk gegen CD20 empfohlen oder Ibrutinib (1). Für Patienten mit *del(17p)*/*TP53* Mutation wird Ibrutinib empfohlen bzw. in den USA auch Venetoclax plus moAk gegen CD20 (2).

Für Patienten mit *del17p13 oder TP53* Mutation wird heute sowohl bei gutem als auch reduziertem Allgemeinzustand („unfit“ bzw. „frail“) als Erstlinientherapie Ibrutinib empfohlen (1). In den USA gelten für dieses Patientenkollektiv auch: Acalabrutinib ± CD20 Antikörper oder Venetoclax ± CD20 Antikörper als bevorzugte („preferred“) Therapieoptionen (2).

Bei Patienten mit einer „high-risk“ CLL (Resistenz gegenüber Chemo-/Immuntherapie infolge genetischer Aberrationen, z. B. *TP53* Mutationen) werden heute in erster Linie die o. g. Inhibitoren gegen BTK, Pi3Kδ und Bcl-2 eingesetzt. Zelluläre Therapien (vor allem allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation) kommen nur bei ausgewählten Patienten mit einem niedrigen Risiko für schwere Komplikationen unter/nach der Transplantation in Betracht (5;6).

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen:

Die o. g. Empfehlungen zur Chemo-/Immuntherapie basieren ganz überwiegend auf Phase-III-Studien, in denen die Überlegenheit einer Kombination aus Chemotherapie (z. B. Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Bendamustin) und Immuntherapie (moAk gegen CD20 auf B-Lymphozyten: z. B. Rituximab, Obinutuzumab Ofatumumab) gezeigt werden konnte (vgl. Quellen in den 3 zitierten Leitlinien). Die „Datengrundlage“ (Quellen) und Begründungen für die Therapieempfehlungen hinsichtlich der o. g. neuen

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 09.06.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

Wirkstoffe in Abhängigkeit vom Alter, Allgemeinzustand sowie zyto- bzw. molekulargenetischen Befunden finden sich ebenfalls in den zitierten Leitlinien sowie aktuellen Übersichtsarbeiten (5;6).

Hinsichtlich der Empfehlung zum Einsatz von Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL ist unbedingt zu berücksichtigen, dass neue Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“ Bedingungen (z. B. (7)) in den zuvor genannten Leitlinien noch nicht berücksichtigt werden konnten. Dies muss bei dem Einsatz dieses BTK-Inhibitors zur Behandlung der häufig älteren Patienten mit B-CLL und kardiovaskulären Risikofaktoren bedacht werden (8).

Literatur

1. Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst B et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html (letzter Zugriff: 5. Juni 2020). Onkopedia-Leitlinien, April 2019.

2. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS et al.: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/2/article-p185.xml. J Natl Compr Canc Netw 2020; 18: 185-217.

3. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/ (letzter Zugriff: 5. Juni 2020). AWMF-Register Nr. 018/032OL. Langversion 1.0, März 2018.

4. Nationaler Verein für Qualitätsentwicklung in Spitälern und Kliniken (ANQ): Nationaler Messplan Rehabilitation: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen): https://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/CIRS_V_201303_D.pdf (letzter Zugriff: 5. Juni 2020). März 2013.

5. Dreger P, Ghia P, Schetelig J et al.: High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood 2018; 132: 892-902.

6. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M et al.: Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood 2019; 133: 1205-1216.

7. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M et al.: Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1667-1678.

8. Ibrutinib: neue Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“-Bedingungen. Arzneimittelbrief 2020; 54: 1-3.