



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

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

Ibrutinib_CLL

Vom 20. Februar 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19
5. Beschluss	21
6. Anhang.....	33
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	33
B. Bewertungsverfahren	41
1. Bewertungsgrundlagen.....	41
2. Bewertungsentscheidung	41
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
2.2 Nutzenbewertung	41
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	41
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41
2.2.4 Therapiekosten.....	41
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	42
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	43
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	47
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	48
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	48
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50
5.1 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH.....	50
5.2 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	80

5.3	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH	90
5.4	Stellungnahme: Roche Pharma AG	98
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 101	
5.6	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	105
5.7	Sellungnahme: DGHO	123
D.	Anlagen	142
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	142
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	169

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 Deutschland in den Verkehr gebracht.

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.

Am 2. August 2019 hat Ibrutinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. August 2019, 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 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 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_CLL 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ibrutinib_CLL 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_CLL (Imbruvica®) gemäß Fachinformation

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).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- 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

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

- 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

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

- 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

Ibrutinib

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinientherapie von Patienten mit CLL die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax, Obinutuzumab, Rituximab, Prednisolon und Prednison zur Verfügung. Bei der CLL handelt es sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom, weshalb auch die Wirkstoffe Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin grundsätzlich zugelassen sind.
- 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 vor zu den Wirkstoffen Ibrutinib, Idelalisib, Obinutuzumab und Venetoclax.
- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

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. Ein eindeutiger Therapiestandard lässt sich für diese Patientengruppe auf Basis der Evidenz jedoch nicht festlegen. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. In der vorliegenden Evidenz finden sich teilweise

auch Empfehlungen für eine Monotherapie mit Ibrutinib. Für Ibrutinib konnte im Nutzenbewertungsverfahren jedoch kein Zusatznutzen in der hier relevanten Teilpopulation festgestellt werden. Die Monotherapie mit Chemotherapeutika wie Chlorambucil oder Bendamustin wird bei unbehandelten Patienten ebenso nicht empfohlen.

Patienten mit 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation weisen unter Behandlung mit Chemo-Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung auf. Mit den Wirkstoffen Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax existieren drei für diese Patientengruppe zugelassene Therapieoptionen. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Nutzenbewertungen nach § 35a, sowie auch 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 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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- 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

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

- 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

Bendamustin in Kombination mit Rituximab *oder* Ofatumumab
oder

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab *oder* Obinutuzumab *oder* Ofatumumab

- 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

Ibrutinib

Da für Ofatumumab im Februar 2019 die Zulassung zurückgezogen wurde, kommen die Kombinationstherapien Bendamustin bzw. Chlorambucil jeweils in Kombination Ofatumumab nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib_CLL wie folgt bewertet:

- 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

Für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) 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.

- 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

Für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der noch laufenden offenen, randomisierten Studie iLLUMINATE zugrunde, in welcher die Kombinationstherapie Ibrutinib + Obinutuzumab mit der Kombinationstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab verglichen wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit unbehandelter, gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien² behandlungsbedürftiger CLL / kleinzelligem lymphozytischen Lymphom. Bei den Patienten musste eine durch CT messbare Lymphknotenvergrößerung vorliegen. Weiterhin mussten die Patienten entweder ≥ 65 Jahre alt sein oder mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: Vorliegen von Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] > 6 , Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel), Vorliegen einer Deletion auf Chromosom 17 (del17p) oder einer Mutation des Tumor Proteins p53 (TP53). 113 Patienten wurden in den Prüf- sowie 116 Patienten in den Kontrollarm stratifiziert nach ECOG-PS (0-1 vs. 2) und den zytogenetischen Merkmalen (del17p vs. Deletion auf Chromosom 11 [del11q] ohne del17p vs. andere [weder del17p noch del11q]) randomisiert.

Da Patienten unabhängig von einer Eignung für eine FCR-Therapie in die Studie eingeschlossen wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation (sowie eine weitere Teilpopulation für Sensitivitätsanalysen) für Patienten gebildet, welche aus seiner Sicht nicht für eine FCR-Therapie in Frage kommen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt dabei verschiedene Kriterien, welche er aus Leitlinien sowie

² Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111(12): 5446-5456.

vorherigen Nutzenbewertungsverfahren entnommen hat. Diese Kriterien beinhalten Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, sowie 17p- und TP53-Mutationsstatus. Diese Kriterien werden als ausreichend angesehen, um die vorliegend betreffende Population adäquat abzubilden.

Durch die Bildung der Teilpopulation ergaben sich leichte Imbalancen in den beiden Studienarmen hinsichtlich der Patientencharakteristika Krankheitsdauer, Lymphknotendurchmesser und 11q-Deletion.

Im Prüfarm wurden die Patienten mit Ibrutinib gemäß Fachinformation bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten therapiert. Die Therapie mit Obinutuzumab im Prüfarm sowie die Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil im Vergleichsarm wurde über 6 Zyklen durchgeführt. Die Therapie erfolgte jeweils gemäß bzw. ohne relevante Abweichung von der Fachinformation.

Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie erhalten. Im Vergleichsarm konnten die Patienten eine Ibrutinib-Monotherapie anschließen.

Im Prüfarm war die mediane Behandlungsdauer 8-mal länger als im Vergleichsarm. Da die Erhebung der Nebenwirkungen bis 30 Tage nach der letzten Dosisapplikation erfolgte, ergab sich somit eine deutlich unterschiedliche mediane Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen von 40,5 Monaten im Ibrutinib-Arm vs. 6,1 Monaten. Auch die Beobachtungsdauer der Morbidität (EQ-5D VAS) divergierte mit 40,1 vs. 21,0 Monaten.

Zu der Studie iLLUMINATE wurden bisher 2 Datenschnitte erhoben. Der Nutzenbewertung liegen aufgrund des höheren Informationsgehaltes die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zugrunde. Es handelt sich hierbei um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt, welcher der EMA auf Nachforderung vorgelegt wurde.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist definiert in der iLLUMINATE-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Hinsichtlich des Endpunktes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Hazard Ratio (HR): 1,21; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,55; 2,68]; p-Wert = 0,638). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts lagen sowohl im Ibrutinib-Arm (n = 15 (20,5 %)) als auch im Vergleichsarm (n = 12 (16,7 %)) nur wenige Ereignisse vor. Es ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben insbesondere aufgrund der bisher geringen Ereignisraten in den Studienarmen und der relativ kurzen Beobachtungsdauer noch wenig aussagekräftig sind.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS IRC)

Das progressionsfreie Überleben erhoben durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) stellt den primären Endpunkt der Studie iLLUMINATE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression (gemäß IWCL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)-Kriterien) oder des Todes. Die Erhebung durch das IRC erfolgte nur bis zum ersten Datenschnitt. Unter Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (HR: 0,25; [95 %- KI: 0,14; 0,46]; p-Wert < 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.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wird in der Studie iLLUMINATE mittels EQ-5D VAS erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer stellte Auswertungen zur mittleren Änderung des Gesundheitszustandes zum jeweiligen Messzeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn dar. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab. Das 95% Konfidenzintervall liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie iLLUMINATE erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

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

Unter Therapie mit Ibrutinib + Obinutuzumab erlitten 98,6 % und unter Chlorambucil + Obinutuzumab 97,2 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab (HR: 0,52; [95 %- KI: 0,28; 0,97]; $p = 0,040$). Im Ibrutinib-Arm erlitten 42 Patienten (57,5 %) ein SUE gegenüber 27 Patienten (38,0 %) im Vergleichsarm. Es liegt eine Effektmodifikation in Bezug auf das Merkmal Geschlecht vor.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab in den Ereigniszeitanalysen vor (HR: 0,48; [95 %- KI: 0,31; 0,73]; $p < 0,001$). 58 Patienten (79,5 %) im Prüfarm und 55 Patienten (77,5 %) im Vergleichsarm wiesen ein Ereignis auf. Es liegen Effektmodifikationen in Bezug auf die Merkmale Geschlecht und Alter vor.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoff)

Hinsichtlich des Endpunktes Abbruch wegen UEs besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (HR: 0,51; [95 %- KI: 0,17; 1,50]; $p = 0,220$).

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 liegen für die spezifischen UEs „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)“, „Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Übelkeit (PT, UEs)“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab vor. Für den Endpunkt „Neutropenie“ liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) vor. In Bezug auf die spezifischen UEs „Herzkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ibrutinib +

Obinutuzumab vor. Hinsichtlich des Endpunktes „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.

Es liegen Effektmodifikationen in Bezug auf die schwerwiegenden UEs, die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und die schweren Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Für Frauen lag ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl in Bezug auf die schwerwiegenden UEs (HR: 0,24 [95 %- KI: 0,07; 0,87]; $p = 0,029$, die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR: 0,18; [95 %- KI: 0,07; 0,44]; $p < 0,001$) und die schweren Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR: 0,09; [95 %- KI: 0,02; 0,42]; $p = 0,002$) vor, wohingegen sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied für Männer zeigte.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen relevante Unsicherheiten ins Gewicht, die aus der geringen Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen resultieren.

Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ stellt im Rahmen der Nutzenbewertung ein relevantes Ergebnis dar, jedoch ist die bestehende Datenlage nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit separate Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen ergeben sich Vorteile unter Ibrutinib + Obinutuzumab hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail zeigen sich die Vorteile insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Der Vorteil hinsichtlich schwerer Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) geht nicht mit einem Vorteil hinsichtlich des Auftretens von Infektionen einher. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 6 Monate der Therapie ableiten. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden.

In der Gesamtbetrachtung der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich somit ein geringer Vorteil für die Kombination Ibrutinib + Obinutuzumab feststellen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung 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, liegen aus der Studie iLLUMINATE Daten zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab vor.

In Bezug auf das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist somit nicht belegt. Hierbei ist einschränkend zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben insbesondere aufgrund der bisher geringen Ereignisraten in den Studienarmen und der relativ kurzen Beobachtungsdauer noch wenig aussagekräftig sind.

Hinsichtlich der Kategorie Morbidität lässt sich für den Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab mit hinreichender Sicherheit ableiten.

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie iLLUMINATE nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile unter Ibrutinib + Obinutuzumab hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Die Vorteile zeigen sich im Detail insbesondere bei akut auftretenden Nebenwirkungen. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen jedoch nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 6 Monate der Therapie ableiten.

Insgesamt wird somit für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

In der Kategorie Nebenwirkungen, welche maßgeblich dem festgestellten Zusatznutzen zugrunde liegt, ist jedoch von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Dies beruht insbesondere auf den stark divergierenden Beobachtungsdauern von 40,5 Monaten im Prüfarm vs. 6,1 Monaten im Kontrollarm, welche dazu führen, dass ein Vergleich auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur für den Zeitraum von 6,1 Monaten möglich ist.

Demzufolge wird in der Gesamtbetrachtung die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

- 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

Für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener 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, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer stellte einen deskriptiven Vergleich einzelner Studienarme dar. Dafür zog er zum einen für die zu untersuchende Kombination Ibrutinib + Obinutuzumab die Studie iLLUMINATE heran. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ibrutinib-Monotherapie schloss er die Studien von Burger 2019, Woyach 2018 sowie Ahn 2018 ein.

Wie vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben, fehlt ein dramatischer Effekt um bei den gleichzeitig vorliegenden heterogenen Studiendesigns einen Zusatznutzen feststellen können.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab 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 Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

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

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

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

Patientengruppe a):

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

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie iLLUMINATE, in welcher ein Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab zu Chlorambucil + Obinutuzumab durchgeführt wird, vorgelegt.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen.

Ebenso lässt sich für die Kategorie Morbidität keine mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede feststellen.

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für SUEs und schwere UEs ((CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Auf Basis der Ereigniszeitanalysen lassen sich vergleichende Aussagen jedoch nur für die ersten 6 Monate der Therapie ableiten.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aufgrund der Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen fest.

Insbesondere aufgrund der stark abweichenden Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen kann in Bezug auf die Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Patientengruppe c):

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

- Ibrutinib

Der pharmazeutische Unternehmer stellte einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme der Studie iLLUMINATE sowie der Studien Burger 2019, Woyach 2018 sowie Ahn 2018 dar.

Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. 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 (Patientenpopulation 1, 2 und 3) sowie vom 21. Juli 2016 (Patientenpopulation 3)

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_CLL) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Januar 2020):

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 Obinutuzumab 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: 1. Februar 2020).

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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1 + 2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6	6 Zyklen	1	9
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Für Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab infrage kommt				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)				
Fludarabin	alle 28 Tage an Tag 1, 2 und 3	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage an Tag 1, 2 und 3	6 Zyklen	3	18
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6
b) Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:				
Bendamustin + Rituximab (BR) ³				
Bendamustin	alle 28 Tage an Tag 1 und 2	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1 (Zyklus 1 Tag 0)	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ⁴				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Obinutuzumab				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15	6 Zyklen	2	12

³ 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.

⁴ Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1 + 2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6	6 Zyklen	1	9
c) Für Patienten 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)⁵.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Obinutuzumab	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Für Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab infrage kommt					

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)⁶					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	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) Für Patienten, 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
Obinutuzumab	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) Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:					

⁶ Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5.978,75 €	1,77 €	0,00 €	5.976,98 €
Obinutuzumab 1.000 mg	1 IFK	3.489,34 €	1,77 €	0,00 €	3.487,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 25 mg	5 TSS	374,54 €	1,77 €	17,25 €	355,52 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	137,48 €	1,77 €	67,76 €	67,95 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 TSS	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 DFL	118,26 €	1,77 €	5,09 €	111,40 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5.978,75 €	1,77 €	0,00 €	5.976,98 €
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: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; IFK = Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2020

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	<u>HBV-Test</u> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Rituximab	<u>HBV-Test</u> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,88 €	6	44,64 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € ⁷	6	1,36 €
Obinutuzumab	<u>HBV-Test</u> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<u>Prämedikation</u> Kortikosteroid z.B. Dexamethason i.v. 5 x 4 mg	14,44 € ⁸	9	72,20 €
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,88 €	9	59,52 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € ⁶	9	1,36 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den

⁷ 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 pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

⁸ Auf Basis eines Festbetrags.

Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib_CLL beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. September 2019 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_CLL beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Januar 2020 22. Januar 2020 5. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. April 2020 (BAnz AT 18.05.2020 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib_CLL gemäß dem Beschluss vom 16. März 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ibrutinib_CLL

Beschluss vom: 20. Februar 2020
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020
BANz AT 04.06.2020 B2

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) (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 sowie vom 21. Juli 2016 entschieden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib_CLL in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib_CLL in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib_CLL in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁹

- 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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

- 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

Studie iLLUMINATE: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

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

⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-77) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	73	n.e. 15 (20,5)	72	n.e. 12 (16,7)	1,21 [0,55; 2,68] 0,638

Morbidität

Endpunkt							
Progressionsfreies Überleben (PFS) erhoben durch IRC^c							
	73	n.a. [n.a.; n.a.] 17 (23,3)		72	22,11 [18,43; 27,70] 43 (59,7)		0,26 [0,15; 0,47] < 0,0001 AD: n.b.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt ^e MW ^f (SE)	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt ^e MW ^f (SE)	MD [95%-KI] p-Wert ^f
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	70	75,78 (14,76)	1,89 (1,29)	65	70,33 (18,00)	5,62 (1,37)	-3,73[-7,43;-0,03], 0,048 Hedges' g: -0,34 [-0,68; 0,00]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt
Nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)^h					
	73	0,26 [0,13; 0,39] 72 (98,6)	71	0,03 [n. b.] 69 (97,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^h					
	73	18,79 [11,24; n. b.] 42 (57,5)	71	10,61 [n. b.] 27 (38,0)	0,52 [0,28; 0,97]; 0,040
<i>Subgruppen nach Geschlecht</i>					
Frauen	29	27,6 [15,0; n. b.] 14 (48,3)	22	n. e. [3,7; n. b.] 10 (45,5)	0,24 [0,07; 0,87]; 0,029
Männer	44	13,6 [6,9; 42,3] 28 (63,6)	49	10,6 [n. b.] 17 (34,7)	0,69 [0,32; 1,47]; 0,335
Interaktion: 0,031					
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^h					
	73	6,24 [3,22; 7,59] 58 (79,5)	71	2,79 [0,95; 4,04] 55 (77,5)	0,48 [0,31; 0,73]; < 0,001
<i>Subgruppen nach Geschlecht</i>					
Frauen	29	7,59 [1,9; 24,5] 23 (79,3)	22	1,41 [0,13; 3,71] 20 (90,9)	0,18 [0,07; 0,44]; < 0,001
Männer	44	3,99 [2,0; 7,4] 35 (79,5)	49	2,79 [1,0; 4,6] 35 (71,4)	0,65 [0,38; 1,10]; 0,108
Interaktion: 0,027					
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoff)^h					
	73	n. e. 19 (26,0)	71	n. e. 10 (14,1)	0,51 [0,17; 1,50]; 0,220

Spezifische UEs^h					
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)^h					
	73	n. e. 18 (24,7)	71	1,02 [0,03; n. b.] 37 (52,1)	0,43 [0,24; 0,76]; 0,004
Schwere Blutungen (modifizierte SMQ)^h					
	73	n. e. 1 (1,4)	71	n. e. 0 (0)	n. b.
Herzerkrankungen (SOC, UEs)^h					
	73	n. e. [22,64; n. b.] 30 (41,1)	71	n. e. 4 (5,6)	5,13 [1,75; 15,06]; 0,003
Schwere Herzerkrankungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)^h					
	73	n. e. 10 (13,7)	71	n. e. 0 (0)	n. b. 0,124 ^j
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)^h					
	73	7,46 [4,07; 12,58] 53 (72,6)	71	27,40 [5,19; 27,40] 28 (39,4)	1,19 [0,72; 1,98]; 0,498
Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)^h					
	73	n. e. [14,85; n. b.] 27 (37,0)	71	5,65 [4,04; n. b.] 35 (49,3)	0,44 [0,25; 0,76]; 0,003
<i>Subgruppen nach Geschlecht</i>					
Frauen	29	n. e. 7 (24,1)	22	4,63 [3,68; n. b.] 13 (59,1)	0,09 [0,02; 0,42]; 0,002
Männer	44	n. e. [5,59; n. b.] 20 (45,5)	49	n. e. [4,21; n. b.] 22 (44,9)	0,66 [0,34; 1,28]; 0,219
Interaktion: 0,018					
Übelkeit (PT, UEs)^h					
	73	n. e. [n. b.] 9 (12,3)	71	n. e. [n. b.] 18 (25,4)	0,25 [0,10; 0,64]; 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)^h					
	73	12,94 [5,52; n. b.] 38 (52,1)	71	n. e. [n. b.] 15 (21,1)	2,00 [1,07; 3,76]; 0,031

- ^a Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik
- ^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; 1. Datenschnitt
- ^d Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden (d. h. Werte zu Studienbeginn und mindestens einen post Baseline aufwiesen); die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- ^e Beobachtungsende bei Krankheitsprogression oder Studienende (mediane Beobachtungsdauer 40,1 Monate vs. 21,0 Monate)
- ^f MMRM mit Behandlung, Visite und Baselinewert als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt
- ^g Eine positive Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.
- ^h Beobachtung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (mediane Beobachtungsdauer 40,5 vs. 6,1 Monate)
- ⁱ modifizierte SMQ "Blutungsbegriffe": umfasst alle schwerwiegenden oder schweren (CTCAE-Grad \geq 3) Blutungen sowie Blutungen des zentralen Nervensystems jeglichen Schweregrads; Ereignisse, die auf Laborwerten basieren, sind nicht erfasst
- ^j p-Wert: Log-rank-Test

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR = Hazard Ratio; IRC = Independent Review Committee; KI = Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n.b.: nicht bewertbar

- 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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

- 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
ca. 1810 Patienten
- 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
ca. 810 Patienten
- 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
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_CLL) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Januar 2020):

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 Obinutuzumab 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 (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	77.914,20 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	105.959,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1.892,40 €
Cyclophosphamid	213,69 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,40 €
Gesamt:	21.963,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9	639 €
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 (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	77.914,20 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	105.959,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5.332,80 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,40 €
Gesamt:	25.190,26 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	339,75 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,40 €
Gesamt:	20.197,21 €
Chlorambucil + Obinutuzumab	
Chlorambucil	339,75 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	28.384,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	77.914,20 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	105.959,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Ibrutinib	77.914,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9	639 €

	Antikörpern				
--	-------------	--	--	--	--

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2020

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 Donnerstag, 4. Juni 2020
BANz AT 04.06.2020 B2
Seite 1 von 8

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. April 2020 (BANz AT 18.05.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 16. März 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ibrutinib

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) (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 sowie vom 21. Juli 2016 entschieden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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)

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

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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



- 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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- 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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

- 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

Studie iLLUMINATE: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

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

Mortalität

Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
	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 (%)	
Gesamtüberleben	73	n. e. 15 (20,5)	72	n. e. 12 (16,7)	1,21 [0,55; 2,68] 0,638

Morbidität

Endpunkt

Progressionsfreies Überleben (PFS) erhoben durch IRC^c

Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
	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 (%)	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	73	n. a. [n. a.; n. a.] 17 (23,3)	72	22,11 [18,43; 27,70] 43 (59,7)	0,26 [0,15; 0,47] < 0,0001 AD: n. b.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-77) sofern nicht anders indiziert.



Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungzeitpunkt ^e MW ^f (SE)	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungzeitpunkt ^e MW ^f (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	70	75,78 (14,76)	1,89 (1,29)	65	70,33 (18,00)	5,62 (1,37)	-3,73 [-7,43; -0,03], 0,048 Hedges ^g g: -0,34 [-0,68; 0,00]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt

Nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b

Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)^h

	73	0,26 [0,13; 0,39] 72 (98,6)	71	0,03 [n. b.] 69 (97,2)	-
--	----	--------------------------------	----	---------------------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^h

	73	18,79 [11,24; n. b.] 42 (57,5)	71	10,61 [n. b.] 27 (38,0)	0,52 [0,28; 0,97] 0,040
--	----	-----------------------------------	----	----------------------------	----------------------------

Subgruppen nach Geschlecht

Frauen	29	27,6 [15,0; n. b.] 14 (48,3)	22	n. e. [3,7; n. b.] 10 (45,5)	0,24 [0,07; 0,87] 0,029
Männer	44	13,6 [6,9; 42,3] 28 (63,6)	49	10,6 [n. b.] 17 (34,7)	0,69 [0,32; 1,47] 0,335

Interaktion: 0,031

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^h

	73	6,24 [3,22; 7,59] 58 (79,5)	71	2,79 [0,95; 4,04] 55 (77,5)	0,48 [0,31; 0,73] < 0,001
--	----	--------------------------------	----	--------------------------------	------------------------------

Subgruppen nach Geschlecht

Frauen	29	7,59 [1,9; 24,5] 23 (79,3)	22	1,41 [0,13; 3,71] 20 (90,9)	0,18 [0,07; 0,44] < 0,001
Männer	44	3,99 [2,0; 7,4] 35 (79,5)	49	2,79 [1,0; 4,6] 35 (71,4)	0,65 [0,38; 1,10] 0,108

Interaktion: 0,027

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoff)^h

	73	n. e. 19 (26,0)	71	n. e. 10 (14,1)	0,51 [0,17; 1,50] 0,220
--	----	-----------------	----	-----------------	----------------------------



Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Spezifische UEs^h					
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)^h					
	73	n. e. 18 (24,7)	71	1,02 [0,03; n. b.] 37 (52,1)	0,43 [0,24; 0,76] 0,004
Schwere Blutungen (modifizierte SMQ)^h					
	73	n. e. 1 (1,4)	71	n. e. 0 (0)	n. b.
Herzerkrankungen (SOC, UEs)^h					
	73	n. e. [22,64; n. b.] 30 (41,1)	71	n. e. 4 (5,6)	5,13 [1,75; 15,06] 0,003
Schwere Herzerkrankungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)^h					
	73	n. e. 10 (13,7)	71	n. e. 0 (0)	n. b. 0,124 ⁱ
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)^h					
	73	7,46 [4,07; 12,58] 53 (72,6)	71	27,40 [5,19; 27,40] 28 (39,4)	1,19 [0,72; 1,98] 0,498
Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)^h					
	73	n. e. [14,85; n. b.] 27 (37,0)	71	5,65 [4,04; n. b.] 35 (49,3)	0,44 [0,25; 0,76] 0,003
Subgruppen nach Geschlecht					
Frauen	29	n. e. 7 (24,1)	22	4,63 [3,68; n. b.] 13 (59,1)	0,09 [0,02; 0,42] 0,002
Männer	44	n. e. [5,59; n. b.] 20 (45,5)	49	n. e. [4,21; n. b.] 22 (44,9)	0,66 [0,34; 1,28] 0,219
Interaktion: 0,018					
Übelkeit (PT, UEs)^h					
	73	n. e. [n. b.] 9 (12,3)	71	n. e. [n. b.] 18 (25,4)	0,25 [0,10; 0,64] 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)^h					
	73	12,94 [5,52; n. b.] 38 (52,1)	71	n. e. [n. b.] 15 (21,1)	2,00 [1,07; 3,76] 0,031

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik

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

c: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; 1. Datenschnitt

d: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden (d. h. Werte zu Studienbeginn und mindestens einen post Baseline aufwiesen); die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

e: Beobachtungsende bei Krankheitsprogression oder Studienende (mediane Beobachtungsdauer 40,1 Monate vs. 21,0 Monate)

f: MMRM mit Behandlung, Visite und Baselinewert als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt



- g: Eine positive Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.
- h: Beobachtung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (mediane Beobachtungsdauer 40,5 vs. 6,1 Monate)
- i: Modifizierte SMQ "Blutungsbeurteilung": umfasst alle schwerwiegenden oder schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) Blutungen sowie Blutungen des zentralen Nervensystems jeglichen Schweregrads; Ereignisse, die auf Laborwerten basieren, sind nicht erfasst.
- j: p-Wert: Log-rank-Test

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR = Hazard Ratio; IRC = Independent Review Committee; KI = Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Erläuterungen:

- ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
 ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
 ↔: kein relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor
 n. b.: nicht bewertbar

- 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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

- ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
 ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
 ↔: kein relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine 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 (CLL), 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 (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt
ca. 810 Patienten
- 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
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: 2. Januar 2020):

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 Obinutuzumab 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 (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	77 914,20 €
Obinutuzumab	27 900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	105 959,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 892,40 €
Cyclophosphamid	213,69 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,40 €
Gesamt:	21 963,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2 – 6: 1	9	639 €
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 (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	77 914,20 €
Obinutuzumab	27 900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	105 959,24 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5 332,80 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,40 €
Gesamt:	25 190,26 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	339,75 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,40 €
Gesamt:	20 197,21 €
Chlorambucil + Obinutuzumab	
Chlorambucil	339,75 €
Obinutuzumab	27 900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	28 384,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	77 914,20 €
Obinutuzumab	27 900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	105 959,24 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib	77 914,20 €
-----------	-------------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

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



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. August 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Ibrutinib_CLL eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung 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 Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Er



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488)

Modul 1

(PDF 318.73 kB)

Modul 2

(PDF 312.60 kB)

Modul 3A

(PDF 867.59 kB)

Modul 3B

(PDF 654.82 kB)

Modul 4A

(PDF 9.66 MB)

Modul 4B

(PDF 4.53 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/>

02.12.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Er- informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1.16 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ibrutinib (IMBRUVICA®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, ist:

1. Für Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab infrage kommt:
 - Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
2. Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab
oder
 - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab
3. Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:
 - Ibrutinib

Stand der Information: November 2018

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 02.12.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 911.34 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2019
 - Mündliche Anhörung: 06.01.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 **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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.12.2019** 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 - 2019-09-01-D-488*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 06.01.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 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: Mitte Februar 2020). 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 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.01.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	20.12.2019
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	13.12.2019
AstraZeneca GmbH	16.12.2019
Roche Pharma AG	19.12.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.12.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	23.12.2019
Prof. Wörmann, DGHO	23.12.2019

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						
Goebel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Tomeczkowski, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sindern, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Heymann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Shuang Li, PhD	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Klee, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
AstraZeneca GmbH						
Ahrdorf, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Merens, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Simon, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Weiland, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Spehn, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Wörmann, DGHO						

Wendtner, Prpf. Dr.	Hr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Wörmann, Prof. Dr.	Hr.	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	20. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ibrutinib/Imbruvica®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 02. Dezember 2019 zu Ibrutinib (Handelsname Imbruvica®) in Kombination mit Obinutuzumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</p> <p>Janssen wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Bilanzierung des Zusatznutzens<ol style="list-style-type: none">a. Keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlechtb. Einschätzung zum Endpunkt Gesamtüberlebenc. Einschätzung zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)2) Berechnung der Arzneimittelkosten3) Spanne für die Patientenzahl in Teilpopulation 34) Nachreichung von Kaplan-Meier-Kurven5) Nachreichung von Subgruppenmerkmalen <p>Im Zusammenhang mit der Bilanzierung des Zusatznutzens wird Janssen-Cilag insbesondere auf die Anmerkungen des IQWiG zur Interaktion durch das Merkmal Geschlecht, sowie zur Einschätzung des Gesamtüberlebens und des Gesundheitszustands eingehen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43 Z. 4 ff.	<p>1. Bilanzierung des Zusatznutzens</p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p><i>„Insgesamt überwiegen die positiven Effekte. Alle positiven und negativen Effekte zeigen sich jedoch ausschließlich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere bzw. nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib liegen lediglich zu 2 weiteren Endpunkten (Gesamtüberleben sowie Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) Daten vor. Die Ergebnisse zu diesen 2 Endpunkten sind zwar nicht signifikant bzw. nicht relevant, jedoch fallen sie tendenziell zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab aus. Endpunkte zur patientenrelevanten Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie iLLUMINATE nicht erhoben.</i></p> <p><i>Zusammenfassend gibt es aus den genannten Gründen für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.“</i></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>In der Bewertung der Nebenwirkungen sieht das IQWiG für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für Frauen bei den SUEs und für alle FCR-ungeeigneten Patienten bei</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schweren Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3), bei Infusionsreaktionen und bei Übelkeit einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich. Für Frauen sieht das IQWiG darüber hinaus bei schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Dem steht laut IQWiG lediglich ein negativer Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden Herzerkrankungen gegenüber.</p> <p>In der Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens kommt das IQWiG lediglich zu einem geringen Zusatznutzen. Als Begründung dafür zieht das IQWiG Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (EQ-5D VAS) heran, die aus Sicht des IQWiG tendenziell zum Nachteil der Kombination mit Ibrutinib ausfallen. Darüber hinaus führt das IQWiG bei den Vorteilen von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht an, was ebenfalls in der Bilanzierung des Zusatznutzens berücksichtigt worden sein könnte.</p> <p>Aus Sicht von Janssen-Cilag liegt weder eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor, noch sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie in dem Endpunkt EQ-5D VAS derart, dass sie eine Herabstufung des insgesamt beträchtlichen Zusatznutzens rechtfertigen können.</p> <p>a. <u>Keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht</u></p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung</u></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36 Z. 1 ff.	<p>SUEs <i>„Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.</i></p> <p><i>Für Männer zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ist ein höherer oder geringerer Schaden somit nicht belegt.“</i></p> <p>Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>„Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und Alter.</i> <i>Bei schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) handelt es sich um einen ähnlichen Endpunkt wie SUEs. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen, dass das Merkmal Geschlecht bei beiden Endpunkten das vorrangige Merkmal darstellt. Aufgrund der Konsistenz zwischen den Ergebnissen der Subgruppenanalysen für die beiden Endpunkte wird für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) im Folgenden zur Ableitung des Zusatznutzens nur das Merkmal Geschlecht berücksichtigt.</i> <i>Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.</i> <i>Für Männer zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ist ein höherer oder geringerer Schaden somit nicht belegt.</i></p> <p><i>Der pU zieht für keinen Endpunkt die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.“</i></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass in den Subgruppenanalysen in der iLLUMINATE-Studie Effektmodifikationen mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen den Behandlungsarmen vorliegen.</p> <p>Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine signifikante Interaktion durch das Merkmal Geschlecht.</p> <p>Werden in Subgruppenanalysen Interaktionen festgestellt, so ist zur korrekten Interpretation entscheidend, dass sie als eine wiederkehrende Interaktion in einer bestimmten Endpunktkategorie auftreten, oder dass diese Subgruppenvariable auch über verschiedene Studien hinweg eine Interaktion zeigt. Letztendlich sollte sich ein konsistentes Muster auch durch eine klinische oder medizinisch-biologische Rationale erklären lassen. Erst dann kann begründet das Vorliegen einer Effektmodifikation angenommen werden.</p> <p>Für Ibrutinib gibt es keine bekannte medizinisch-biologische Grundlage für die Annahme einer solchen geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Verträglichkeit.</p>	<p>Es liegen Effektmodifikationen in Bezug auf die schwerwiegenden UEs, die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und die schweren Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Für Frauen lag ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl in Bezug auf die schwerwiegenden UEs (HR: 0,24 [95 %- KI: 0,07; 0,87]; $p = 0,029$, die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3; HR: 0,18; [95 %- KI: 0,07; 0,44]; $p < 0,001$) und die schweren Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3; HR: 0,09; [95 %- KI: 0,02; 0,42]; $p = 0,002$) vor, wohingegen sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied für Männer zeigte.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wird die Interaktion zwischen den Geschlechtern für die gesamte iLLUMINATE Studienpopulation betrachtet, so zeigt sich kein positiver Interaktions-p-Wert zwischen Männern und Frauen für <i>SUE</i> und <i>schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>. Ebenso tritt in der Sensitivitätsanalyse des (konservativen) Zuschnitts für die FCR-ungeeigneten Patienten kein positiver Interaktions-p-Wert zwischen Männern und Frauen auf. Zudem bleiben die gezeigten Effekte für die FCR-ungeeigneten Patienten sowohl in der gesamten iLLUMINATE Studienpopulation als auch in der Sensitivitätsbetrachtung des (konservativen) Zuschnitts erhalten.</p> <p>Darüber hinaus sind die Effekte sowohl für <i>SUE</i> als auch für <i>schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> für Männer und Frauen gleichgerichtet, sodass die Hazard Ratios für beide Gruppen einen Vorteil anzeigen. Die Hazard Ratios sind zwar nur für Frauen statistisch signifikant, zeigen jedoch auch für Männer jeweils einen Vorteil für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab. Einen Hinweis auf schlechtere Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei Männern gibt es nicht.</p> <p>Auch bei Betrachtung der Ergebnisse in der Ibrutinib-Monotherapie-Studie PCYC-1115-CA, die ebenfalls nicht vorbehandelte und für eine FCR Therapie ungeeignete CLL Patienten umfasst, sowie Chlorambucil als Komparator aufweist, zeigen sich zum Signifikanzniveau von $p < 0,05$ keine Interaktionen für das Merkmal Geschlecht, sodass nicht von einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht bei der Verträglichkeit auszugehen ist. (1)</p> <p>Aus den oben genannten Gründen ist daher anzunehmen, dass die Interaktion durch das</p>	<p>Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen relevante Unsicherheiten ins Gewicht, die aus der geringen Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen resultieren.</p> <p>Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ stellt im Rahmen der Nutzenbewertung ein relevantes Ergebnis dar, jedoch ist die bestehende Datenlage nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit separate Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Merkmal Geschlecht zufällig entstanden ist. Insgesamt ist somit nicht von einem geschlechterspezifischen Unterschied in der Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab auszugehen, sodass der Zusatznutzens für die gesamte Population der FCR-ungeeigneten Patienten abgeleitet werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Trotz eines positiven Interaktionswertes ist nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht auszugehen. Der Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei <i>SUE</i> und <i>schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> besteht für beide Geschlechter gleichermaßen.</p> <p>b. <u>Einschätzung zum Endpunkt Gesamtüberleben</u></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Sowohl bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen als auch der absoluten Ereignisse ergeben sich insgesamt keine Hinweise auf einen tendenziellen Nachteil von Ibrutinib. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes hatten insgesamt ca.18 % der Patienten ein Ereignis. Es ist vielmehr von zufälligen Unterschieden auszugehen.</p> <p>In der iLLUMINATE zeigt sich für das Gesamtüberleben im Zuschnitt für die FCR-ungeeigneten Patienten für den 2. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio: 1,21 [0,55; 2,68], p=0,638). In der</p>	<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist definiert in der iLLUMINATE-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Hazard Ratio (HR): 1,21; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,55; 2,68]; p-Wert = 0,638). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts lagen sowohl im Ibrutinib-Arm</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesamten Studienpopulation zeigt sich ein Hazard Ratio von nahezu 1 (Hazard Ratio: 1,03 [0,56; 1,93], p=0,914). Die Betrachtung der Sensitivitätsanalyse des (konservativen) Zuschnitts für die FCR-ungeeigneten Patienten (Hazard Ratio: 0,96 [0,39; 2,35], p=0,921) zeigt sich ein Hazard Ratio zugunsten der Kombination mit Ibrutinib.</p> <p>Aus Sicht von Janssen ergibt sich über die gesamte iLLUMINATE Studienpopulation und die beiden Zuschnitte ein konsistentes Bild, wobei leichte Unterschiede zwischen den Zuschnitten als zufällig anzunehmen sind und nicht als tendenzieller Effekt zum Vor- oder Nachteil einer Intervention angesehen werden können.</p> <p style="text-align: center;">c. <u>Einschätzung zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Für den Gesundheitszustand, gemessen über die EQ-5D VAS, zeigt sich in der MMRM-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Ibrutinib-Kombination. Da dieser jedoch klinisch nicht relevant ist, geht das IQWiG nicht von einem geringeren Nutzen in der Kategorie Morbidität aus.</p> <p>Tatsächlich zeigt sich im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm eine leichte numerische Verbesserung im Vergleich zur Baseline. Die patientenberichteten Ergebnisse zum Gesundheitszustand stehen damit nicht im Widerspruch zu den deutlichen Vorteilen, die sich im Bereich der Nebenwirkungen zugunsten der Ibrutinib-basierten Therapie zeigen.</p> <p>Die numerische Verbesserung des EQ-5D VAS für den Interventionsarm zeigt sich ebenfalls in der gesamten iLLUMINATE Studie, sowie in der Sensitivitätsanalyse des</p>	<p>(n = 15 (20,5 %)) als auch im Vergleichsarm (n = 12 (16,7 %)) nur wenige Ereignisse vor. Es ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben insbesondere aufgrund der bisher geringen Ereignisraten in den Studienarmen und der relativ kurzen Beobachtungsdauer noch wenig aussagekräftig sind.</p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie iLLUMINATE mittels EQ-5D VAS erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer stellte Auswertungen zur mittleren Änderung des Gesundheitszustandes zum jeweiligen Messzeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn dar.</p> <p>Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab. Das 95% Konfidenzintervall liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(konservativen) Zuschnitts für die FCR-ungeeigneten Patienten.</p> <p>Da sich der Gesundheitszustand der Patienten im Interventionsarm nicht verschlechtert, sondern eher verbessert, kann dieser tendenzielle Unterschied im Vergleich zum Kontrollarm nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens in der Kategorie Verträglichkeit herangezogen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für FCR-ungeeignete Patienten eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens mit dem Ausmaß beträchtlich.</p>	<p>Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ebenso lässt sich für die Kategorie Morbidität keine mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede feststellen.</p> <p>Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für SUEs und schwere UEs ((CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Auf Basis der Ereigniszeitanalysen lassen sich</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vergleichende Aussagen jedoch nur für die ersten 6 Monate der Therapie ableiten.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aufgrund der Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen fest.</p> <p>Insbesondere aufgrund der stark abweichenden Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen kann in Bezug auf die Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>
S. 70 Z. 19 ff.	<p>2. <u>Berechnung der Arzneimittelkosten</u></p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p><i>„Für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Ibrutinib setzt der pU Filmtabletten mit einer Wirkstoffstärke von 420 mg an. Die Hartkapseln mit jeweils 140 mg Ibrutinib und einer Packungsgröße von 120 Stück führen zu niedrigeren Jahrestherapiekosten.“</i></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Der Erstattungsbetrag (Herstellerabgabepreis) beträgt 0,4108 € pro mg. Auf Basis des</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Apothekenverkaufspreises ergeben sich durch die Handelsstufen unterschiedliche mg-Preise.</p> <p>Die Darreichungsform „Hartkapseln“ wurde zum 15.11.2019 außer Vertrieb gesetzt. Dies betrifft folgende Packungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imbruvica Hartkapseln 140 mg 120 Stück (PZN: 10271763) • Imbruvica Hartkapseln 140 mg 90 Stück (PZN: 10271757) <p>Zum Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2019 entspricht auf mg-Basis die günstigste Packung, die der 28 Filmtabletten mit einer Wirkstärke von 560 mg (2). Dies entspricht für CLL-Patienten keiner fachinformationskonformen Dosierung. Die Fachinformation sieht für Patienten mit einer CLL 420 mg Ibrutinib täglich vor (3). Somit muss zur Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels folgende Packung verwendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imbruvica 420 mg Filmtabletten 28 Stück (PZN: 14332898) <p>Dies wurde im Kostenteil korrekt ausgeführt.</p>	<p>werden zur Kenntnis genommen. Der Berechnung der Therapiekosten wurden die Filmtabletten mit der Wirkstärke 420 mg zugrunde gelegt.</p>
S. 67 Z. 20 ff.	3. <u>Spanne für die Patientenzahl in Teilpopulation 3</u>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p><i>„Bei der Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2019 ist nicht nachvollziehbar, aus welchem Grund der pU einen Mittelwert und nicht eine Spanne für Teilpopulation 3 zugrunde legt. Zudem wird die jährliche Steigerungsrate von 1 % zur Hochrechnung nicht begründet und ist daher unsicher.“</i></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Bei der Darstellung der Zielpopulation für die Teilpopulation 3 ist die bisher bekannte Evidenz in die Kalkulation eingegangen. Die Teilpopulation 3 setzt sich im vorliegenden Dossier aus zwei definierten Patientenanteilen zusammen. Zum einen n=220 <i>Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen (3a)</i> und zum anderen n=250 <i>Patienten mit einer 17p-Deletion/TP53-Mutation, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen (3b)</i>.</p> <p>Wie im Modul 3A des Dokuments auf Seite 35 ff. dargestellt, sind die Angaben zu den Patientenanteilen grundsätzlich aus den G-BA Beschlüssen 2016-07-01-D-249 für 3a und 2014-10-01-D-135 für 3b entnommen (4, 5). Für die Patienten mit einer 17p-Deletion/TP53-Mutation (3b) ist im Dossier eine Spanne von 200 – 300 Patienten angegeben. Der Einfachheit wegen wurde im Dossier mit dem Mittelwert gerechnet. Mit dieser Stellungnahme geben wir die Patientenanteile für die Teilpopulation 3 auch als Spanne an: Anzahl der GKV-Patienten laut G-BA Beschluss 420 – 520 bzw. Anzahl der GKV-Patienten unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 1% 433 – 536 (siehe <i>Tabelle 1</i>).</p>	<p>Die Patientenzahlen basieren auf den Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Die Zahlen lagen bereits den Beschlüssen zu Ibrutinib vom 15. Dezember 2016 (Patientenpopulation 1, 2 und 3) sowie vom 21. Juli 2016 (Patientenpopulation 3) 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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Tabelle 1: Patientenanteil in der Erstlinientherapie</p> <table border="1" data-bbox="300 639 1267 1137"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 639 701 874">Teilpopulation Charakteristika der Population</th> <th data-bbox="701 639 965 874">Anzahl der GKV- Patienten laut G- BA Beschluss^a</th> <th data-bbox="965 639 1267 874">Anzahl der GKV- Patienten unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 1 %^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 874 701 1137">Teilpopulation 3 Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo- Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="701 874 965 1137">200 - 300 220 420 – 520</td> <td data-bbox="965 874 1267 1137">206 - 309 227 433 – 536</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="300 1137 1267 1375"> a: vgl. G-BA Beschluss 2016-07-01-D-249 b: vgl. G-BA Beschluss 2016-02-01-D-212 c: unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % (insgesamt 3 % für die Jahre 2017, 2018 und 2019 angesetzt) Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; del.: Deletion; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumorprotein </p>			Teilpopulation Charakteristika der Population	Anzahl der GKV- Patienten laut G- BA Beschluss ^a	Anzahl der GKV- Patienten unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % ^c	Teilpopulation 3 Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo- Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	200 - 300 220 420 – 520	206 - 309 227 433 – 536
Teilpopulation Charakteristika der Population	Anzahl der GKV- Patienten laut G- BA Beschluss ^a	Anzahl der GKV- Patienten unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % ^c						
Teilpopulation 3 Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo- Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	200 - 300 220 420 – 520	206 - 309 227 433 – 536						

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="300 528 1267 611" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>53; vgl.: vergleichend. Quelle: (3-5)</p> </div> <p>Die Annahme einer Steigerungsrate von jährlich 1% entspricht grundsätzlich dem Vorgehen aus früheren Dossiers (2016-07-01-D-249) (4). Da es hinsichtlich der Steigerungsrate von 1% in der zugrunde liegenden Evidenz ebenfalls keine gesicherten Angaben gibt und ausgehend von der im IQWiG Bericht zitierten Quelle des Robert-Koch-Institutes (RKI) (7), kann je nach Berechnungsansatz von einer Steigerungsrate zwischen 0,59% und 1,44% ausgegangen werden. Somit ist die Annahme einer Steigerungsrate von 1% eine vorsichtige Annäherung vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheit.</p>	
S. 88 Z. 1 ff.	<p>4. <u>Nachreichung von Kaplan-Meier-Kurven</u></p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p><i>„Für die spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) sowie schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) liegen für die relevante Teilpopulation zum 2. Datenschnitt keine Kaplan-Meier-Kurven vor.“</i></p> <p><u>Anmerkung</u></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit der schriftlichen Stellungnahme präsentiert Janssen-Cilag die Kaplan-Meier-Kurve für <i>schwere Neutropenie</i> (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) für die relevante Teilpopulation zum 2. Datenschnitt. Diese Kaplan-Meier-Kurve findet sich zusätzlich in Modul 5 zu den Volltexten für Modul 4 unter der Referenznummer 41 (Janssen-Cilag GmbH 2019) auf der Seite 287. (8)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

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

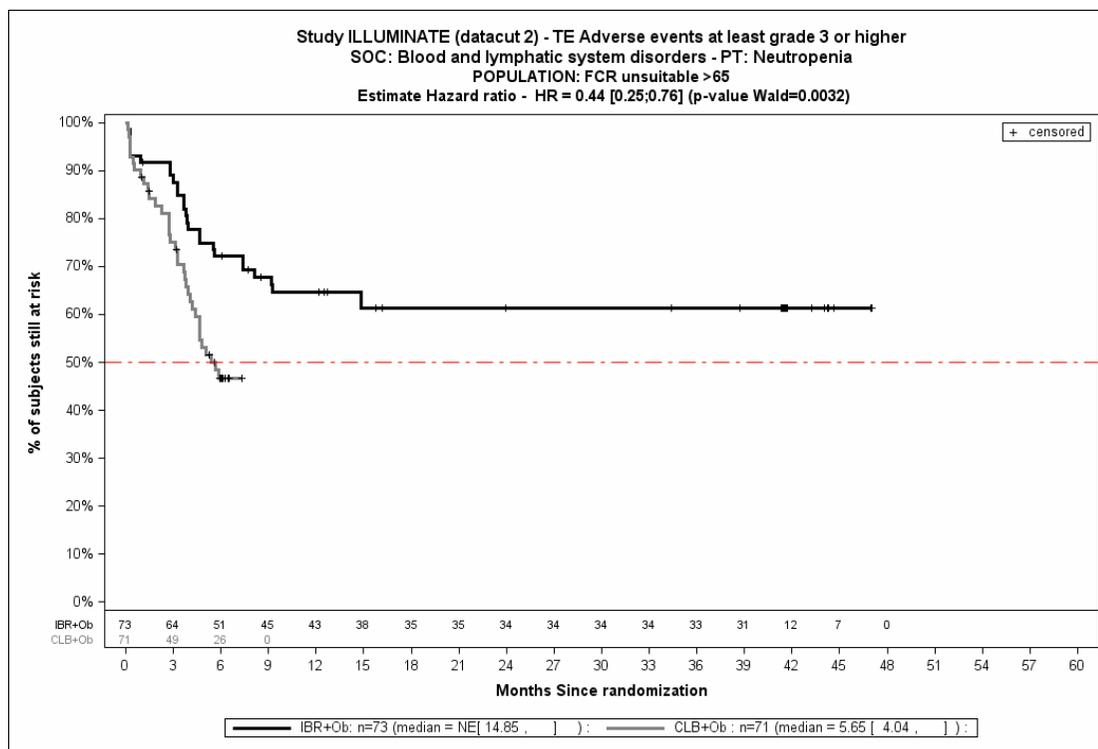


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für die PT Neutropenie – schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3), Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet zum 2.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurve für <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> (SOC, UEs) für die relevante Teilpopulation zum 2. Datenschnitt wurde im Dossier nicht berichtet, da es sich weder um ein AEOSI handelt, noch aus der Sicht von Janssen-Cilag aufgrund fehlender Signifikanz als ein spezifisches unerwünschtes Ereignis hergeleitet werden konnte. Im Folgenden reicht Janssen-Cilag die gewünschte Kaplan-Meier-Kurve ein.</p>	

Stellungnehmer:

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

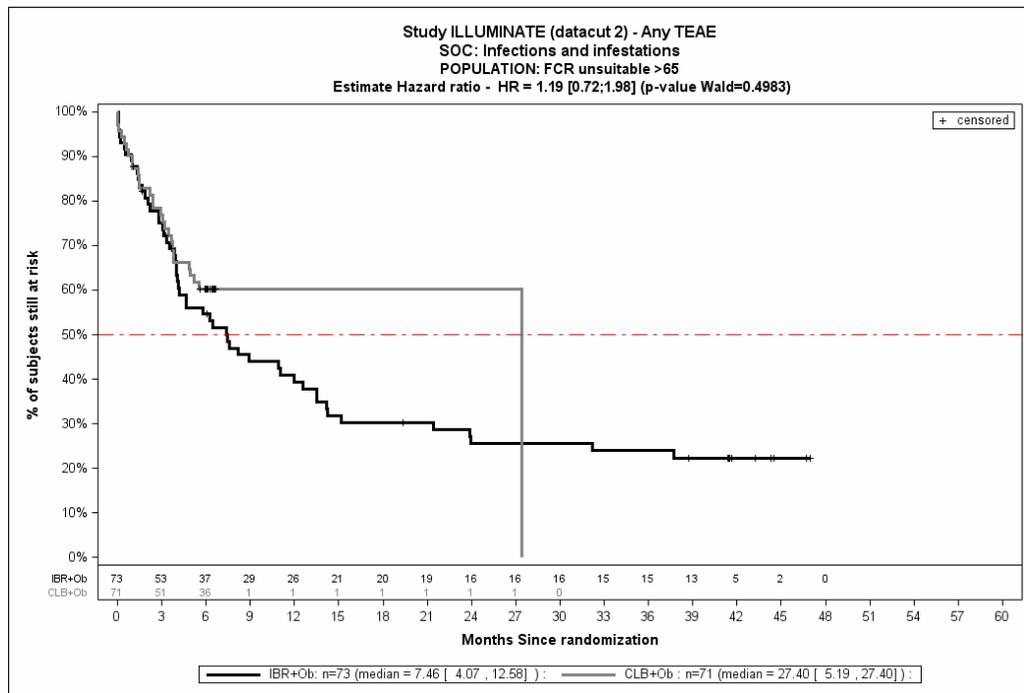


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – jegliche unerwünschten Ereignisse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet zum 2. Datenschnitt

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35 Z. 28 ff.	<p>5. <u>Nachreichung von Subgruppenmerkmalen</u></p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p><i>„Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen spezifischen UEs liegen mit Ausnahme der Endpunkte Herzerkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes keine Auswertungen zu Subgruppenmerkmalen für den relevanten 2. Datenschnitt vor.“</i></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Vom IQWiG wurden folgende UEs als spezifische UEs identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs) • Schwere Blutungen (modifizierte SMQ) • Herzerkrankungen (SOC, UEs) • Schwere Herzerkrankungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3): <i>ergänzend dargestellt</i> • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs): <i>ergänzend dargestellt</i> • Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) • Übelkeit (PT, UEs) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs) 	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für folgende spezifische UEs liegen bereits alle Auswertungen zu Subgruppenmerkmalen für den 2. Datenschnitt vor. Diese finden sich für die relevante Teilpopulation zum 2. Datenschnitt in Modul 5 zu den Volltexten für Modul 4 unter der Referenznummer 41 (Janssen-Cilag GmbH 2019) (8) die entsprechenden Auswertungen zu den Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Blutungen (modifizierte SMQ), S. 524 • Herzerkrankungen (SOC, UEs), S. 236 • Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), S. 246 • Übelkeit (PT, UEs), S. 244 • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), S. 232 <p>Die nicht als AEOSI im Protokoll präspezifizierten UE Schwere <i>Herzerkrankungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)</i> und <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)</i> wurden erst durch das IQWiG als zusätzliche spezifische UEs identifiziert. Diese UEs waren somit nicht im Fokus bei der Erstellung des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung. Da auf der oberen Ebene für keines der beiden Unerwünschten Ereignisse statistisch signifikante Ergebnisse vorliegen, werden entsprechend keine Subgruppenmerkmale eingereicht.</p> <p>In untenstehender Anlage werden die Auswertungen zu den Subgruppenmerkmalen für die relevante Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für das UEs <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)</i> für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 2 und den Interaktions-p-Werten in der Tabelle 3 dargestellt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ibrutinib (IMBRUVICA®). Modul 4A. IMBRUVICA® als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).* 2016 [20.12.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1603/2016-06-23_Modul4A_Ibrutinib.pdf.
2. Lauer-Fischer GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0. Stand: 15.12.2019.* 2019 [16.12.2019].
3. Janssen-Cilag International N. V. *IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: September 2019.* 2019 [16.12.2019]. www.fachinfo.de.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet).* 2016 [17.12.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib. Beschluss vom: 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017. In Kraft getreten am: 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017. BAnz AT 23.04.2015 B2 / BAnz AT 17.10.2016 B3 / BAnz AT 06.04.2017 B1.* 2017. 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). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. Vom 21. Juli 2016.* 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
7. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland für 2013/2014.* 2017 [20.12.2019]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=65B9D1A17E9A699A9D8598E8ABB0FF0B.2_cid372?_blob=publicationFile.
8. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen iLLUMINATE study PCYC-1130-CA.* 2019.

Anlage

Tabelle 2: Subgruppenmerkmale – UE Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusionsreaktion (PT, Jegliches UE) für die FCR-ungeeigneten Patienten (2. Datenschnitt)

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	n/N ^a	Median [95%-KI]	n/N ^a	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
iLLUMINATE	18/73 (24,7%)	NA [NA ;NA]	37/71 (52,1%)	1,018 [0,033;NA]	0,31 [0,15; 0,63]; p=0,0016	0,49 [0,31; 0,76];p=0,0009	-26,7% [-41,9%;-1,4%]; p=0,0006	0,429[0,243; 0,759]; p=0,0036
Jegliches UE, Subgruppe: Alter (< 65 vs. ≥ 65)								
< 65	5/14 (35,7%)	NA [0,033;NA]	8/11 (72,7%)	0,033 [0,033;NA]	0,17 [0,03; 1,10]; p=0,1243	0,45 [0,20; 1,05]; p=0,0586	-40,0% [-75,4%; -4,6%]; p=0,0266	0,401[0,129; 1,250]; p=0,1152
≥ 65	13/59 (22,0%)	NA [NA ;NA]	29/60 (48,3%)	NA [0,033;NA]	0,32 [0,14; 0,71]; p=0,0069	0,48 [0,28; 0,81]; p=0,0041	-25,1% [-41,7%; -8,5%]; p=0,0031	0,423[0,218; 0,821]; p=0,0110
Jegliches UE, Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	12/44 (27,3%)	NA [NA ;NA]	27/49 (55,1%)	0,066 [0,033;NA]	0,28 [0,11; 0,69]; p=0,0087	0,48 [0,28; 0,83]; p=0,0051	-28,4% [-47,2%; -9,7%]; p=0,0029	0,445[0,224; 0,885]; p=0,0209
Weiblich	6/29 (20,7%)	NA [NA ;NA]	10/22 (45,5%)	NA [0,033;NA]	0,33 [0,09; 1,22]; p=0,1698	0,48 [0,19; 1,18]; p=0,0953	-23,7% [-50,5%; 3,1%]; p=0,0826	0,411[0,140; 1,207]; p=0,1059
Jegliches UE, Subgruppe: RAI Stadium								

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	n/N ^a	Median [95%-KI]	n/N ^a	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
0/III	8/31 (25,8%)	NA [NA ;NA]	17/32 (53,1%)	0,542 [0,033;NA]	0,33 [0,11; 0,93]; p=0,0661	0,50 [0,25; 0,99]; p=0,0388	-26,6% [-50,2%; -3,0%]; p=0,0274	0,443[0,191; 1,031]; p=0,0588
III/IV	10/42 (23,8%)	NA [NA ;NA]	20/39 (51,3%)	4,665 [0,033;NA]	0,31 [0,12; 0,81]; p=0,0264	0,49 [0,26; 0,90]; p=0,0149	-26,2% [-46,6%; -5,7%]; p=0,0121	0,446[0,207; 0,962]; p=0,0395
Jegliches UE, Subgruppe: ECOG Status								
0	7/26 (26,9%)	NA [NA ;NA]	13/22 (59,1%)	0,033 [0,033;NA]	0,28 [0,08; 0,98]; p=0,0819	0,50 [0,24; 1,01]; p=0,0442	-29,6% [-57,0%; -2,3%]; p=0,0336	0,386[0,146; 1,021]; p=0,0551
1-2	11/47 (23,4%)	NA [NA ;NA]	24/49 (49,0%)	NA [0,033;NA]	0,31 [0,13; 0,78]; p=0,0196	0,49 [0,28; 0,88]; p=0,0116	-24,4% [-42,5%; -6,3%]; p=0,0084	0,446[0,217; 0,917]; p=0,0282
Jegliches UE, Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	14/52 (26,9%)	NA [NA ;NA]	25/44 (56,8%)	0,049 [0,033;NA]	0,28 [0,12; 0,66]; p=0,0054	0,48 [0,29; 0,79]; p=0,0030	-30,0% [-49,1%; -10,9%]; p=0,0021	0,411[0,211; 0,798]; p=0,0086
≥ 5 cm	4/21 (19,0%)	NA [NA ;NA]	12/27 (44,4%)	NA [0,033;NA]	0,32 [0,08; 1,29]; p=0,1906	0,47 [0,17; 1,26]; p=0,1079	-22,4% [-47,5%; 2,8%]; p=0,0811	0,435[0,138; 1,370]; p=0,1550
Jegliches UE, Subgruppe: High Risk								
Ja	10/43 (23,3%)	NA [NA ;NA]	22/39 (56,4%)	0,066 [0,033;NA]	0,25 [0,09; 0,69]; p=0,0095	0,43 [0,22; 0,81]; p=0,0053	-30,5% [-51,0%; -10,0%]; p=0,0035	0,398[0,185; 0,855]; p=0,0181

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	n/N ^a	Median [95%-KI]	n/N ^a	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Nein	8/30 (26,7%)	NA [NA ;NA]	15/32 (46,9%)	NA [0,033;NA]	0,38 [0,12; 1,20]; p=0,1669	0,56 [0,28; 1,15]; p=0,1003	-21,3% [-45,6%; 2,9%]; p=0,0845	0,498[0,202; 1,227]; p=0,1294
Jegliches UE, Subgruppe: DEL17p/TP53 mut/DEL11q								
Ja	0/11 (0,0%)	NA [NA ;NA]	10/17 (58,8%)	0,066 [0,033;NA]	NE	NE	NE	NE
Nein	18/62 (29,0%)	NA [NA ;NA]	27/54 (50,0%)	4,665 [0,033;NA]	0,40 [0,18; 0,90]; p=0,0400	0,59 [0,37; 0,95]; p=0,0253	-20,3% [-37,7%; -3,0%]; p=0,0219	0,533[0,290; 0,980]; p=0,0428
Jegliches UE, Subgruppe: DEL17p/TP53 mut								
Ja	0		0		NE	NE	NE	NE
Nein	18/73 (24,7%)	NA [NA ;NA]	37/71 (52,1%)	1,018 [0,033;NA]	0,31 [0,15; 0,63]; p=0,0016	0,49 [0,31; 0,76]; p=0,0009	-26,7% [-41,9%; -11,4%]; p=0,0006	0,429[0,243; 0,759]; p=0,0036
Jegliches UE, Subgruppe: FISH								
Del17p	0		0		NE	NE	NE	NE
Del11q	0/11 (0,0%)	NA [NA ;NA]	10/17 (58,8%)	0,066 [0,033;NA]	NE	NE	NE	NE
Andere	18/62 (29,0%)	NA [NA ;NA]	27/54 (50,0%)	4,665 [0,033;NA]	0,40 [0,18; 0,90]; p=0,0400	0,59 [0,37; 0,95]; p=0,0253	-20,3% [-37,7%; -3,0%]; p=0,0219	0,533[0,290; 0,980]; p=0,0428
Jegliches UE, Subgruppe: IGVH								

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	n/N ^a	Median [95%-KI]	n/N ^a	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Unmutiert	10/43 (23,3%)	NA [NA ;NA]	16/32 (50,0%)	4,665 [0,033;NA]	0,31 [0,11; 0,88]; p=0,0462	0,49 [0,26; 0,93]; p=0,0256	-24,4% [-45,4%; -3,3%]; p=0,0231	0,450[0,202; 1,004]; p=0,0513
Mutiert	7/25 (28,0%)	NA [NA ;NA]	17/34 (50,0%)	NA [0,033;NA]	0,34 [0,10; 1,08]; p=0,1143	0,55 [0,27; 1,08]; p=0,0667	-23,8% [-47,6%; -0,1%]; p=0,0494	0,431[0,169; 1,097]; p=0,0774
Jegliches UE, Subgruppe: Creatinine Clearance(mL/min)								
< 60 mL/min	5/24 (20,8%)	NA [NA ;NA]	13/30 (43,3%)	NA [0,033;NA]	0,34 [0,10; 1,15]; p=0,1360	0,49 [0,21; 1,12]; p=0,0780	-23,3% [-48,0%; 1,4%]; p=0,0645	0,397[0,138; 1,143]; p=0,0869
≥ 60 mL/min	13/49 (26,5%)	NA [NA ;NA]	24/41 (58,5%)	0,033 [0,033;NA]	0,23 [0,09; 0,60]; p=0,0036	0,45 [0,26; 0,76]; p=0,0020	-32,1% [-51,1%; -13,0%]; p=0,0009	0,402[0,202; 0,799]; p=0,0093
Jegliches UE, Subgruppe: CIRS Score								
≤ 6	10/42 (23,8%)	NA [NA ;NA]	23/45 (51,1%)	1,018 [0,033;NA]	0,28 [0,11; 0,70]; p=0,0102	0,45 [0,25; 0,82]; p=0,0058	-29,3% [-48,9%; -9,6%]; p=0,0035	0,404[0,191; 0,854]; p=0,0176
> 6	8/29 (27,6%)	NA [NA ;NA]	14/25 (56,0%)	0,066 [0,033;NA]	0,34 [0,10; 1,13]; p=0,1360	0,55 [0,28; 1,09]; p=0,0784	-24,1% [-49,8%; 1,6%]; p=0,0659	0,477[0,196; 1,158]; p=0,1019
Jegliches UE, Subgruppe: geografische Region								
USA	2/6 (33,3%)	NA [0,066;NA]	3/6 (50,0%)	NA [0,033;NA]	0,33 [0,02; 6,65]; p=1,0000	0,67 [0,22; 2,07]; p=0,4945	-16,7% [-60,9%; 27,6%]; p=0,4602	0,532[0,087; 3,238]; p=0,4930

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	n/N ^a	Median [95%-KI]	n/N ^a	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Nicht-USA	16/67 (23,9%)	NA [NA ;NA]	34/65 (52,3%)	0,066 [0,033;NA]	0,30 [0,14; 0,63]; p=0,0018	0,47 [0,29; 0,76]; p=0,0011	-27,5% [-43,5%;-11,5%]; p=0,0007	0,416[0,228; 0,760]; p=0,0043
Jegliches UE, Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	18/72 (25,0%)	NA [NA ;NA]	37/68 (54,4%)	0,066 [0,033;NA]	0,28 [0,14; 0,57]; p=0,0007	0,46 [0,30; 0,73]; p=0,0004	-29,2% [-44,8%;-13,7%]; p=0,0002	0,405[0,229; 0,717]; p=0,0019
Nicht-Kaukasier	0/1 (0,0%)	NA [NA ;NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA ;NA]	NE	NE	NE	NE

a: Analyse-Population: Safety-Population FCR-ungeeignete Patienten.
b: *Odds Ratio*, relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl, 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik, Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl, 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an, p-Wert berechnet mittels *Wald- Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 3: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit in den Unerwünschten Ereignisse Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs) der FCR-ungeeigneten Patienten zum 2. Datenschnitt der iLLUMINATE Studie

Endpunkt Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit
	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs) ^{a, b}
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,8085
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8026
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	NA
Geographische Region (USA vs. Nicht-USA)	0,6219
Rai Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,8454
ECOG PS bei Randomisierung (0 vs. 1-2)	0,7506
Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,8714

Endpunkt Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit
	<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)^{a, b}</i>
Cumulative Illness Rating (≤ 6 vs. > 6)	0,7236
Baseline Kreatinin-Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	0,6605
Del 17p oder TP53 mutiert (ja vs. nein)	NA
Del 17p oder TP53 mutiert, Del 11q (ja vs. nein)	0,9892
Hohes Risiko (del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IGHV unmutiert) (ja vs. nein)	0,6087
IGHV (nicht mutiert vs. mutiert)	0,9892

Endpunkt Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit
	<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)^{a, b}</i>
FISH (del 17p vs. del 11q vs. andere)	0,9892
<p>a: Analyse Population: Safety-Population der FCR-ungeeigneten Patienten. b: 2. Datenschnitt (26,02,2019).</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; Del 17p: Chromosom Deletion 17p13; dL: Deziliter; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; FISH: <i>Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung</i>; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy chain variable region</i>; IgM: <i>Imunglobulin M</i>; L: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; NA: nicht abschätzbar; TP53: <i>Tumor Protein p53</i>; UE: unerwünschte Ereignisse; vs: <i>versus</i></p>	

5.2 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	13. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Dossierbewertung A19-77) von Imbruvica® (Ibrutinib) in der Indikation chronische lymphatische Leukämie durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Ibrutinib ist in Deutschland seit dem 13.08.2019 in Kombination mit Obinutuzumab zugelassen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 02. Dezember 2019 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2). Das Ergebnis beruht ausschließlich auf der Abwägung der positiven und negativen Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere bzw. nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, wobei die positiven Effekte überwiegen. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab liegen nach IQWiG lediglich zu 2 weiteren Endpunkten (Gesamtüberleben (OS) sowie Gesundheitszustand [EQ-5D-VAS]) nicht signifikante Ergebnisse vor. Endpunkte zur patientenrelevanten Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie iLLUMINATE nicht erhoben.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Patienten der Fragestellung 1, erwachsene Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter Patienten mit 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.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt 2. Einbezug aller patientenrelevanter Endpunkte 3. Auswahl der spezifischen unerwünschten Ereignisse 4. <i>IGHV</i> Mutationsstatus als Entscheidungskriterium der Therapieoptionen für Patienten mit unbehandelter CLL 	
<p>1) PFS als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>AbbVie ist der Meinung, dass das PFS ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, und betont folgende Punkte:</p> <p>Bei der Therapie der CLL stellt ein zentrales Ziel neben der Verlängerung der Überlebenszeit die Verbesserung der tumorassoziierten Symptome dar. Diese Symptome umfassen beispielsweise Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz oder sehr schmerzhaftes Lymphadenopathie. Eine Verbesserung dieser Symptome</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben erhoben durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) stellt den primären Endpunkt der Studie iLLUMINATE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression (gemäß IWCL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)-Kriterien) oder des Todes. Die Erhebung durch das IRC erfolgte nur bis zum ersten Datenschnitt. Unter Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>steht in direkter Beziehung mit einer Therapieantwort, die einerseits objektiv durch das PFS sowie andererseits subjektiv durch Patientenfragebögen erfasst werden kann.</p> <p>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. Das IQWiG hingegen sieht das PFS als nicht patientenrelevant an. Es beschreibt, dass sich das Therapieziel Progressionsfreiheit in Symptomatik und Nebenwirkungen widerspiegelt und somit durch patientenrelevante Endpunkte dieser Endpunktkategorien erfasst und der Krankheitsverlauf beurteilt werden kann. Hierzu 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 Phase-III-Studie von Ibrutinib+Obinutuzumab im Vergleich mit Chlorambucil+Obinutuzumab (Studie iLLUMINATE) verwendeten IWCLL 2008 Kriterien, fordert (1-3). Die IWCLL 2008-Kriterien umfassen u.a. patientenrelevante Symptome wie für Patientinnen und Patienten sehr schmerzhafte Lymphadenopathie, Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten, Zytopenie, Hepato- und/oder Splenomegalie, Übergang in eine aggressivere Form und Lymphozytose (4). Aus Sicht von AbbVie sind diese unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Ein zusätzlicher Vorteil der Messung des PFS ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zudem, dass dieser Endpunkt nicht durch den Therapiewechsel (sog. Crossover) oder Nachfolgetherapien, die in der seriellen CLL-Behandlung eingesetzt werden, beeinflusst wird. Klinische Endpunkte wie das PFS werden daher in diesem Setting zur</p>	<p>im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (HR: 0,25; [95 %- KI: 0,14; 0,46]; p-Wert < 0,0001).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCLL-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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen (5). Dies ist wichtig für die onkologischen Studien, da den teilnehmenden Patienten andere, erfolgsversprechende Folgetherapien nach der Therapie mit der Prüfsubstanz aus ethischen Gründen nicht vorenthalten werden dürfen.</p> <p>Zusammenfassend ist das PFS in diesem Setting der beste und anerkannteste Endpunkt, um die Effektivität einer Therapie zu messen. Dadurch werden die Ergebnisse zu den subjektiven Endpunkten wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) und Symptome gut ergänzt. Eine signifikante Verlängerung des PFS ist für die Patienten von unmittelbarer Relevanz.</p>	
<p>2) Einbezug aller patientenrelevanter Endpunkte</p> <p>§ 1 AbbVie ist der Ansicht, dass alle patientenrelevanten Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten. Daher sollte auch beispielsweise die Endpunkte Gesamtansprechen und Zeit bis zur nächsten antileukämischen Folgetherapie bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Durch einen Einbezug aller Endpunkte kann ein umfassendes Bild zum Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab dargestellt werden.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung 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, liegen aus der Studie iLLUMINATE Daten zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab vor.</p>
<p>3) Auswahl der spezifischen unerwünschten Ereignisse</p> <p>§ 2 Das IQWiG schließt in seine Bewertung eine Reihe spezifischer unerwünschter Ereignisse ein. Die Auswahl der ausgewählten Endpunkte ist nicht hinreichend nachvollziehbar. Aufgrund einer aktuell fehlenden klaren Methodik der Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse wäre eine nähere Beschreibung des</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Ibrutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorgehens innerhalb des Methodenpapiers gewünscht.	
<p>4) <i>IGHV</i> Mutationsstatus als Entscheidungskriterium der Therapieoptionen für Patienten mit unbehandelter CLL</p> <p>Der Mutationsstatus in den Genen für die variablen Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls (immunoglobulin heavy chain variable region, <i>IGHV</i>) unterteilt CLL in zwei verschiedene Unterformen mit verschiedenen biologischen und klinischen Eigenschaften (6, 7).</p> <p>Klinisch ist ein unmutierter <i>IGHV</i>-Status (<i>IGHV</i>unmut) mit einer aggressiveren Form der CLL assoziiert (8, 9). In unterschiedlichen Studien konnte gezeigt werden, dass unter Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie Patienten mit <i>IGHV</i>unmut eine schlechtere Prognose mit einem kürzeren PFS und einem kürzeren OS haben als Patienten mit einem mutierten <i>IGHV</i>-Status (<i>IGHV</i>mut) (7, 10, 11).</p> <p>Diese prognostische Bedeutung vom <i>IGHV</i>-Mutationsstatus wird im CLL International Prognostic Index (CLL-IPI) reflektiert und hervorgehoben. Der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus gehört mit <i>TP53</i>-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 (12).</p> <p>Im Gegensatz zu Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien führt die Behandlung mit den neuen, zielgerichteten Therapien wie Ibrutinib unabhängig vom <i>IGHV</i>-Mutationsstatus zu ähnlich guten Therapieerfolgen und zeigt eine signifikante Verlängerung des</p>	<p>Aus der vorliegenden Evidenz geht für Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder <i>TP53</i>-Mutation eine deutliche Empfehlung für die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (FCR) hervor.</p> <p>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. Ein eindeutiger Therapiestandard lässt sich für diese Patientengruppe auf Basis der Evidenz jedoch nicht festlegen. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit 5 Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. In der vorliegenden Evidenz finden sich teilweise auch Empfehlungen für eine Monotherapie mit Ibrutinib. Für Ibrutinib konnte im Nutzenbewertungsverfahren jedoch kein Zusatznutzen in der hier relevanten Teilpopulation festgestellt werden. Die Monotherapie mit Chemotherapeutika wie Chlorambucil oder Bendamustin wird bei unbehandelten Patienten ebenso nicht empfohlen.</p> <p>Patienten mit 17p-Deletion und/oder eine <i>TP53</i>-Mutation weisen unter Behandlung mit Chemo-Immutherapien im Allgemeinen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>progressionsfreien Überlebens insbesondere bei Patienten mit <i>IGHV</i>unmut im Vergleich zu Chemo- und Chemoimmuntherapien (2, 13-16).</p> <p>Auf Ergebnis dieser Erkenntnisse wurde bei der jüngsten Aktualisierung der DGHO-Leitlinie der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus neben dem <i>TP53</i>-Status als relevantes Kriterium für die Therapieentscheidung bei unvorbehandelten Patienten mit CLL aufgenommen. Die DGHO-Leitlinie empfiehlt bei unvorbehandelten Patienten mit <i>IGHV</i>unmut eine Therapie mit Ibrutinib als 1. Therapiewahl, während eine Chemoimmuntherapie als untergeordnete, alternative Therapieoption empfohlen wird. Bei <i>IGHV</i>mut Patienten hingegen kann neben Ibrutinib mit gleichwertigem Empfehlungsgrad auch eine Chemoimmuntherapie wie FCR, Chlorambucil/Obinutuzumab bzw. Bendamustin/Rituximab (BR) eingesetzt werden (je nach Alter bzw. Fitness der Patienten) (5). In Übereinstimmung mit der DGHO-Leitlinie, wird der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus ebenfalls als Therapieentscheidungskriterium bei dem aktualisierten Behandlungsalgorithmus für Patienten mit CLL in der Primärtherapie von der Deutschen CLL Studiengruppe integriert (17). Daher wird vor Einleitung einer Therapie neben der Untersuchung auf del(17p) und <i>TP53</i>mut die Bestimmung des <i>IGHV</i>-Mutationsstatus außerhalb von klinischen Studien zur Bestimmung einer angemessenen Therapieentscheidung immer empfohlen (4, 5, 18, 19).</p> <p>Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass ein unmutierter <i>IGHV</i>-Status ein sehr ungünstiger Prognosefaktor für CLL-Patienten ist und bei der Auswahl der Therapieentscheidung eine entscheidende Rolle spielen sollte. Die Wirksamkeit von Chemoimmuntherapien ist bei unmutiertem <i>IGHV</i>-Status deutlich eingeschränkt. Zielgerichtete Therapien wirken im Gegensatz zu Chemoimmuntherapien unabhängig vom <i>IGHV</i>-Mutationsstatus</p>	<p>eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung auf. Mit den Wirkstoffen Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax existieren drei für diese Patientengruppe zugelassene Therapieoptionen. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Nutzenbewertungen nach § 35a, sowie auch 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 <i>TP53</i>-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 Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und stellen somit – auch gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen – für Patienten mit unmutiertem <i>IGHV</i>-Status die maßgebliche Therapieoption der Wahl dar. Neuartige zielgerichtete Therapien stellen somit einen großen Fortschritt bei der Therapie der Patienten mit diesem Risikofaktor dar.	

Literaturverzeichnis

1. EMA. 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 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf. [Zugriffsdatum: 22.10.2019].
2. Moreno C, Greil R, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
3. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriffsdatum: 24.09.2019].
4. Hallek M, Cheson BD, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-60.
5. Clemens-Martin Wendtner PD, Barbara Eichhorst, Michael Gregor, Richard Greil, Michael Hallek, Wolfgang Ulrich Knauf, Ron Pritzkeleit, Johannes Schetelig, Stephan Stilgenbauer, Bernhard Wörmann, Thorsten Zenz. Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) 2019: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO); 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 13.12.2019].
6. Zenz T, Mertens D, et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(1):37-50.
7. Stilgenbauer S, Schnaiter A, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014;123(21):3247-54.
8. Hamblin TJ, Davis Z, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94(6):1848-54.
9. Damle RN, Wasil T, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94(6):1840-7.
10. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV-mutated CLL. *Blood.* 2017;130(21):2278-82.
11. Eichhorst B, Fink AM, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-42.
12. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779-90.
13. Woyach JA, Ruppert AS, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-28.
14. Shanafelt TD, Wang XV, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-43.
15. Burger JA, Tedeschi A, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-37.

16. Barr P, Robak T, et al. 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 Lymphoma. *Blood*. 2016(128):Abstract 234.
17. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1266-87.
18. Eichhorst B, Robak T, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v78-84.
19. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 - März 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL CLL Langversion 1.0.pdf. [Zugriffsdatum: 07.08.2019].

5.3 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	23. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ibrutinib / Imbruvica®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ibrutinib zieht das IQWiG den Endpunkt PFS zur Herleitung des Zusatznutzens nicht heran, da dieser, der Ansicht des Instituts nach, nicht als patientenrelevant eingestuft wird (2).</p> <p>AstraZeneca vertritt die Meinung, dass PFS ein patientenrelevanter Endpunkt ist und somit in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.</p> <p>Die Operationalisierung von PFS gemäß der Definition der IWCL 2008-Kriterien (in der iLLUMINATE Studie für den primären Datenschnitt: beurteilt durch ein Independent Review Committee) ist international anerkannt und in der klinischen Praxis etabliert (3, 4). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) erkennt das PFS als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht (5).</p> <p>Diese Auffassung wird auch von der European Medicines Agency (EMA) vertreten, die die Heilungsrate, das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie/progressionsfreie Überleben als primäre Endpunkte in onkologischen Studien akzeptiert. Auch wenn positive Ergebnisse für das Gesamtüberleben das überzeugendste Ergebnis einer klinischen Studie darstellen, wird von der EMA auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens grundsätzlich als patientenrelevant in onkologischen Studien angesehen (6).</p>	<p>Chronic Lymphocytic Leukemia)-Kriterien) oder des Todes. Die Erhebung durch das IRC erfolgte nur bis zum ersten Datenschnitt. Unter Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (HR: 0,25; [95 %- KI: 0,14; 0,46]; p-Wert < 0,0001).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt 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.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verzerrungspotenzial bei Nebenwirkungen</p> <p>Das IQWiG fordert in der Nutzenbewertung eine Erhebung der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen über den gesamten Zeitraum, demnach – korrespondierend zum Endpunkt Gesamtüberleben – bis zum Studienende bzw. Versterben der Patientinnen und Patienten. Nach Auffassung des IQWiG wären die Beobachtungszeiten anderenfalls systematisch verkürzt. Nur eine Erfassung über den gesamten Zeitraum ermögliche eine verlässliche Aussage.</p> <p>AstraZeneca ist der Ansicht, dass die Aussagekraft der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen durch eine Erfassung ausschließlich im Zeitraum der randomisierten Behandlung (zuzüglich 30 Tage) hinreichend gegeben ist und valide Schlussfolgerungen – unter Berücksichtigung des offenen Studiendesigns – im Rahmen der Nutzenbewertung zulässt.</p> <p>Die vom IQWiG vorgeschlagene Erhebung über das Absetzen der Medikation hinaus erscheint wenig zielführend, da hierbei einige Limitationen ignoriert werden, die sich vor allem aus der Interpretation der Ergebnisse ergeben.</p> <p>Grundsätzlich würde eine Erfassung der unerwünschten Ereignisse über die festgelegten 30 Tage nach Therapieende hinaus zu einer systematischen Verzerrung führen, da durch das Einleiten weiterer Folgetherapien ebenfalls unerwünschte Ereignisse auftreten würden, die jedoch für gewöhnlich in</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird als niedrig eingeordnet.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen, welche maßgeblich dem festgestellten Zusatznutzen zugrunde liegt, ist jedoch von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Dies beruht insbesondere auf den stark divergierenden Beobachtungsdauern von 40,5 Monaten im Prüfarm vs. 6,1 Monaten im Kontrollarm, welche dazu führen, dass ein Vergleich auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur für den Zeitraum von 6,1 Monaten möglich ist.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keinerlei Zusammenhang mehr mit der ursprünglich betrachteten Behandlung stehen. Die zusätzliche Betrachtung dieser Ereignisse würde daher den Vergleich des Sicherheitsprofils von Prüfsubstanz und zVT verwässern, unabhängig davon ob diese in beiden Armen aufgrund ähnlicher Folgetherapien mit gleicher Häufigkeit auftreten. Des Weiteren ist in der Regel nicht davon auszugehen, dass selbst 30 Tage nach Absetzen der Medikation und später noch eine relevante Anzahl damit zusammenhängender unerwünschter Ereignisse neu auftreten, welche die Ergebnisse zur Sicherheit bzw. die Grundaussage in relevantem Umfang ändern. Insofern wäre durch dieses vom IQWiG vorgeschlagene Vorgehen eine valide Aussage über die Überlegenheit einer einzelnen Behandlung kaum mehr möglich. Es würde sich bei der allumfassenden Betrachtung vielmehr um ein ganzes Therapieensemble handeln, welches jedoch nicht Gegenstand der Nutzenbewertung sein kann. Zudem würden spätere Ereignisse, die unabhängig von zukünftigen Behandlungen im natürlichen Krankheitsverlauf auftreten, zu weiterem statistischen Hintergrundrauschen führen und vorhandene Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen verschleiern. Auch dies kann nicht Ziel der Nutzenbewertung sein.</p> <p>Ein Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen ist im Einklang mit den für internationale klinische Studien in der Regel relevanten ‚Good Review Practices‘ der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA. Selbst zur Feststellung von Todesfällen, die im Zusammenhang mit dem Sicherheitsprofil</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eines Arzneimittels stehen könnten, wird für jene mit raschem Wirkeintritt und relativ kurzer Eliminationshalbwertszeit eine Beobachtung nach Behandlungsende von 4 Wochen empfohlen (7).	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH. Modul 4A, IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 2019 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3219/2019-08-30_Modul4A_Ibrutinib.pdf].
2. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 848, Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2019 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3221/2019-09-01_Ibrutinib_Nutzenbewertung-IQWiG_D-488.pdf].
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie eV. Onkopedia Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2019:1-28.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie eV. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
6. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party. 22 September. 2017.
7. Food and Drug Administration (FDA). Good Review Practice: Clinical Review Template 2010 [Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM080121.pdf>].

5.4 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	19. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ibrutinib / Imbruvica®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teilpopulation Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt</p> <p><i>Seite 21/22: Das IQWiG bewertet die vom pU angelegten Kriterien für die Teilpopulation der Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, als nachvollziehbar und ausreichend.</i></p> <p>Der pU hatte im Dossier verschiedene Kriterien herangezogen, die eine Nichteignung für eine FCR-Therapie bedingen können.</p> <p>Als hinreichendes Kriterium hatte der pU u.a. das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) aufgeführt.</p> <p>Wenn keines der hinreichenden Kriterien erfüllt ist, muss der Patient gemäß Angaben des pU mindestens zwei von vier Kriterien erfüllen, damit eine Therapie mit FCR nicht angezeigt ist. Dazu gehören Komorbiditäten (gemessen mit der Cumulative Illness Rating Scale, CIRS >6) und das Alter (> 65 Jahre).</p> <p>Die Roche Pharma AG begrüßt, dass das IQWiG eine Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) bzw. alternativ den CIRS-Score > 6 oder das Alter > 65 Jahre in Kombination mit einem weiteren, für die Behandlungsentscheidung relevanten Kriterium zur Bildung der o.g. Teilpopulation bestätigt.</p>	<p>Da Patienten unabhängig von einer Eignung für eine FCR-Therapie in die Studie eingeschlossen wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation (sowie eine weitere Teilpopulation für Sensitivitätsanalysen) für Patienten gebildet, welche aus seiner Sicht nicht für eine FCR-Therapie in Frage kommen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt dabei verschiedene Kriterien, welche er aus Leitlinien sowie vorherigen Nutzenbewertungsverfahren entnommen hat. Diese Kriterien beinhalten Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, sowie 17p- und TP53-Mutationsstatus. Diese Kriterien werden als ausreichend angesehen, um die vorliegend betreffende Population adäquat abzubilden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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

Datum	23.12.2019
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2019 eine vom IQWiG veröffentlichte Nutzenbewertung zu Ibrutinib (Imbruvica®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ibrutinib im weiteren neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen.</p> <p>Für (A) Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab infrage kommt, legt der G-BA Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) fest.</p> <p>Für (B) Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, legt der G-BA Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab fest.</p> <p>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.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für (B) einen Anhaltspunkt</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für einen geringen Zusatznutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus überwiegend positiven Effekten bei Nebenwirkungen. Für die Patientengruppen (A) und (C) sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Ibrutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

**5.6 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,
Fachausschuss der Bundesärztekammer**

Datum	23. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie), Nr. 848, A19-77, Version 1.0, Stand: 28.11.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>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 hiermit häufig vergesellschafteten TP53-Mutation. Ein Schwereketten-Immunglobulin-Gen (IGHV-gene) vom Wildtyp ist ebenfalls ein negativer Prognosemarker (2;3).</p> <p>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 6 Monaten, extreme Schwäche, 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</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Thrombozyten < 100 G/l infolge einer zunehmenden Insuffizienz des Knochenmarks durch Verdrängung der normalen Hämatopoese) sowie der Verdopplungszeit der malignen B-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).</p> <p>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 (3). 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 Therapiemorbidity und -mortality nur in Ausnahmefällen.</p> <p>Die Behandlung basierte lange auf der Therapie mit Alkylanzien (z. B. Chlorambucil, Cyclophosphamid, 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 (RB), Chlorambucil/Rituximab (RC) oder Chlorambucil/Obinutuzumab (OC) wurde therapeutischer Standard vor allem für jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand (4).</p> <p>Die Therapieoptionen wurden durch die Einführung der Inhibitoren des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B-Zell-Rezeptor-Signalwegs Ibrutinib (Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)) (2014) und Idelalisib (Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110δ (PI3Kδ)) (2015) erweitert; Ende 2016 kam mit Venetoclax, einem Inhibitor des B-Zell-Lymphom(BCL-2)-Proteins, das den programmierten Zelltod (Apoptose) hemmt, ein Arzneimittel mit neuem Wirkprinzip hinzu (3).</p> <p>Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung soll die Kombination von Ibrutinib mit Obinutuzumab (IbO) bewertet werden.</p> <p>IbO ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (5).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. 3–4, 11– 12	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 600 1189 1185"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 600 439 667">Fragestellung</th> <th data-bbox="439 600 813 667">Indikation^a</th> <th data-bbox="813 600 1189 667">ZVT^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 667 439 762">1</td> <td data-bbox="439 667 813 762">erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt</td> <td data-bbox="813 667 1189 762">Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 762 439 979">2</td> <td data-bbox="439 762 813 979">erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt</td> <td data-bbox="813 762 1189 979">Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 979 439 1185">3</td> <td data-bbox="439 979 813 1185">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 data-bbox="813 979 1189 1185">Ibrutinib</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1185 1189 1398"> a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige 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 (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; </p>	Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^b	1	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab	2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab	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	<p>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.</p> <p>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. Ein eindeutiger Therapiestandard lässt sich für diese Patientengruppe auf Basis der Evidenz jedoch nicht festlegen. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. In der vorliegenden Evidenz finden sich teilweise auch Empfehlungen für eine Monotherapie mit Ibrutinib. Für Ibrutinib konnte im Nutzenbewertungsverfahren jedoch kein Zusatznutzen in der hier relevanten Teilpopulation festgestellt werden. Die</p>
Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^b												
1	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab												
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab												
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												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p data-bbox="322 395 1182 443">FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; TP53: Gen des Tumor-suppressorproteins 53</p> <p data-bbox="322 469 819 501">Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	<p data-bbox="1218 395 2069 501">Monotherapie mit Chemotherapeutika wie Chlorambucil oder Bendamustin wird bei unbehandelten Patienten ebenso nicht empfohlen.</p> <p data-bbox="1218 523 2069 1251">Patienten mit 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation weisen unter Behandlung mit Chemo-Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrates, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung auf. Mit den Wirkstoffen Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax existieren drei für diese Patientengruppe zugelassene Therapieoptionen. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Nutzenbewertungen nach § 35a, sowie auch 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 Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 4–5, 13– 26</p>	<p><u>Kritik an den Studien</u></p> <p>Fragestellung 1 Es wurden keine Daten eingereicht.</p> <p>Fragestellung 2 Es wurden Daten aus der zulassungsrelevanten iLLUMINATE-Studie eingereicht (6;7). Es handelt sich um eine noch laufende, multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III zum direkten Vergleich von IbO mit OC.</p> <p>Es liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten vor. Der erste Datenschnitt war präspezifiziert und erfolgte am 26.03.2018. Der zweite Datenschnitt stammt vom 26.02.2019 und war nicht präspezifiziert, was die Verzerrung erhöht. Trotzdem wird aufgrund des höheren Informationsgehalts für die vorliegende Nutzenbewertung der zweite Datenschnitt herangezogen</p> <p>Ibrutinib wurde im Interventionsarm bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten (ansonsten unbegrenzt) in einer Dosierung von 420 mg/d oral verabreicht. Obinutuzumab wurde in beiden Studienarmen über jeweils 6 Zyklen (à 28 Tage) in einer Dosierung von je 1000 mg intravenös pro Tag verabreicht.</p> <p>Im Kontrollarm wurde Chlorambucil in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht (4).</p> <p>Laut Fachinformation und gängiger klinischer Praxis soll Chlorambucil wie folgt gegeben werden: „Die anfängliche Dosierung beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht [KG];</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 23, Tab. 9</p>	<p>sie wird ab dem 2. Behandlungskurs stufenweise um 0,1 mg/kg Körpergewicht bis zum Wirkungseintritt oder zum Auftreten toxischer Wirkungen gesteigert.“ (8).</p> <p>In der iLLUMINATE-Studie wurde das Chlorambucil im Vergleichsarm ohne Dosisescalation und dadurch deutlich niedriger dosiert als in der historischen Studie von Knospe et al., in der die Eskalation zu einer medianen Dosis von 0,9 mg/kg KG führte (9). In einer anderen aktuellen Studie wurde Chlorambucil kombiniert mit Ofatumumab ebenfalls ohne Dosisescalation angewandt, die Dosis entsprach dabei jedoch mit 10 mg/m² Körperoberfläche über 7 Tage alle 4 Wochen in etwa der bei Dosisescalation erzielten Maximaldosis (10).</p> <p>Die reduzierte Chlorambucil-Dosierung in der Obinutuzumab-Zulassungsstudie wurde bereits 2014 kritisch hinterfragt (11).</p> <p>Weiterhin wurden auch Patienten in diese Studie eingeschlossen, die für eine FCR-Therapie infrage gekommen wären. Das bedeutet, dass nur eine Subgruppe der Studie für dieses Verfahren relevant ist, was die hohe Verzerrung durch das offene Studiendesign noch weiter erhöht. Es handelt sich hierbei um nur 64,6 % (73 von 113 eingeschlossenen) Patienten im Interventionsarm und 62 % (72 von 116 eingeschlossenen) Patienten im Kontrollarm.</p> <p>Bei der Teilpopulation ist es nicht klar, ob nicht zusätzlich das Verzerrungspotenzial durch eine ungleiche Geschlechterverteilung erhöht wurde. In Tabelle 9 der IQWiG Dossierbewertung (S. 23) ist dargestellt, dass im Ibrutinib-Arm 40 % der Patienten weiblich waren, im Chlorambucil-Arm aber nur 31 %. Da Frauen in der Nebenwirkungsbetrachtung des IQWiG tendenziell einen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geringeren Schaden zeigten, ist hier ein Verzerrungspotenzial zugunsten von IbO gegeben. Darüber hinaus ist die mediane Krankheitsdauer bei IbO 32,4 Monate, bei OC jedoch 45,6 Monate. Die Patienten in der OC-Gruppe sind somit tendenziell länger krank, daher vermutlich schwerer betroffen. Daher ist auch diesbezüglich von einem Verzerrungspotenzial zugunsten von IbO auszugehen.</p> <p>Bei diesen kleinen Patientenzahlen ist dann zusätzlich zu diskutieren, inwiefern überhaupt noch valide statistische Aussagen getroffen werden können, insbesondere zu den sekundären Endpunkten.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Das PFS ist für die frühe Nutzenbewertung nicht als primärer Endpunkt geeignet, da es kein patientenrelevanter Endpunkt ist. Im Fall der CLL kann das PFS jedoch, wegen der – insbesondere in der Erstlinie – relativ guten Prognose der Patienten, einen hilfreichen Parameter darstellen, vorausgesetzt es wurden gleichzeitig Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) erhoben. In der iLLUMINATE-Studie wurden jedoch keine Daten zur HRQoL erhoben. Dies stellt auch unabhängig vom PFS einen gravierenden Mangel dar.</p> <p>Die Nachbeobachtungszeit für Nebenwirkungen war nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und somit deutlich zu kurz. Später eintretende Nebenwirkungen können somit nicht erfasst und mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden.</p> <p>Es wurde bei den Nebenwirkungen die mediane Zeit bis zum</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 79</p>	<p>Auftreten der Nebenwirkung operationalisiert. Diese Operationalisierung hat aus Sicht der AkdÄ keine klinische Relevanz. Es ist unklar, ob sich die Berechnungen des IQWiG zu den Effektmodifikationen bei dem Endpunkt Nebenwirkungen auf diese zeitliche Operationalisierung beziehen. Allein relevant für die aggregierte Beurteilung der Toxizität (im Gegensatz zur Beurteilung auf Einzelfallebene) sind die kumulativen Inzidenzen und die Schweregrade der Nebenwirkungen, so wie sie auch standardmäßig bei der Zulassung aufgeführt werden und im European Public Assessment Report (EPAR) zu finden sind. Dies gilt insbesondere bei <i>a priori</i> deutlich unterschiedlichen Therapiezeiten – hier 24 Wochen im Kontrollarm und Dauerbehandlung im Interventionsarm. Nach einem Jahr auftretendes Vorhofflimmern im Interventionsarm ist nicht irrelevant, nur weil für Patienten im Kontrollarm die Studientherapie zu diesem Zeitpunkt bereits beendet ist.</p> <p>Eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungszeiten zwischen den Therapiearmen, wie vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier Modul 4A (S. 79) beschrieben, ist also hier nicht zielführend.</p> <p>Fragestellung 3</p> <p>Zu dieser Fragestellung wurden keine geeigneten Daten eingereicht. Der pU führt einen deskriptiven Vergleich der einzelnen Therapiearme aus drei unterschiedlichen Studien (12-14) durch.</p> <p>Dieses Vorgehen ist methodologisch unzureichend, insbesondere für die frühe Nutzenbewertung.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 6–8, 26– 37	<p><u>Durch das IQWiG eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Es wird im Folgenden nur auf die relevanten Daten zu Fragestellung 2 eingegangen. Bei allen eingeschlossenen Endpunkten handelt es sich um sekundäre Endpunkte.</p> <p>Mortalität: Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IbO nicht erreicht (n. e.) vs. OC n. e. (Hazard Ratio (HR) 1,21 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,55–2,68); p = 0,638). <p>Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Morbidität</p> <p>Die Morbidität wurde mit der European Quality of Life – 5 Dimensions – Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) erhoben.</p> <p>Es wurde die Änderung zwischen der Baseline-Erhebung und dem Auswertungszeitpunkt berechnet und als Mittelwert (MW) mit Standardfehler (SE) dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • IbO 1,89 MW (1,29 SE) vs. OC 5,62 MW (1,37 SE) (Mittelwertdifferenz –3,73 (95 % CI –7,43 bis –0,03); p = 0,048; Hedges' g –0,34 (95 % CI –0,68 bis 0)). <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von IbO. Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von –0,2 bis 0,2. Damit lässt sich laut IQWiG nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 159</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p><u>SUE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulative Inzidenz IbO 57,5 % (42/73) vs. OC 38 % (27/71) <p><u>Schwere UE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulative Inzidenz IbO 79,5 % (58/73) vs. OC 77,5 % (55/71) <p><u>Therapieabbruch wegen UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulative Inzidenz IbO 26 % (19/73) vs. OC 14,1 % (10/71) <p><u>Schwere Blutungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulative Inzidenz IbO 1,4 % (1/73) vs. OC 0 % (0/71) <p>Der pU schreibt hierzu (Modul 4A, S. 159):</p> <p>„<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> treten in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation zum 2. Datenschnitt im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm häufiger auf als im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.“</p> <p>„<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> zeigen zum 2. Datenschnitt keine Unterschiede in einem der beiden Studienarme der FCR-ungeeigneten Teilpopulation auf.“</p> <p>„<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen,</i> zeigen in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation zum 2. Datenschnitt im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm keine Unterschiede im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.“</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG hat weiterhin folgende Nebenwirkungen berücksichtigt:</p> <p><u>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulative Inzidenz IbO 24,7 % (18/73) vs. OC 14,1 % (10/71) <p><u>Schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulative Inzidenz IbO 37 % (27/73) vs. OC 49,3 % (35/71) <p><u>Übelkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulative Inzidenz IbO 12,3 % (9/73) vs. OC 25,4 % (18/71) <p><u>Herzerkrankungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulative Inzidenz IbO 41,1 % (30/73) vs. OC 5,6 % (4/71) <p><u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulative Inzidenz IbO 72,6 % (53/73) vs. OC 39,4 % (28/71) <p><u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulative Inzidenz IbO 52,1 % (38/73) vs. OC 21,1 % (15/71) <p>Bei den Nebenwirkungen wurde vom IQWiG der Endpunkt „Tod aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ nicht einbezogen und diese Daten sind auch im Dossier des pU nicht enthalten.</p> <p>Die Daten sind im EPAR publiziert, allerdings nur für die gesamte Studienpopulation. Die Rate an UE mit Todesfolge liegt für IbO bei 8,8 % und für OC bei 2,6 %, allerdings unter einer wesentlich längeren Expositionsdauer (MW in Monaten IbO 24,4 vs. OC 4,9).</p> <p>Insbesondere die hohe kumulative Inzidenz an kardialer Toxizität</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter IbO ist sehr problematisch. Im EPAR wird aufgeführt, dass in der Gesamtpopulation unter IbO 12,4 % (14/113) vs. 0 % unter OC der Patienten supraventrikuläre Arrhythmien entwickelten. Diese Patienten benötigen eine orale Antikoagulation und haben damit verbunden auch ein erhöhtes Blutungsrisiko.</p> <p>In der Zusammenschau lässt sich festhalten, dass sich das Nebenwirkungsprofil unterscheidet. OC führt häufiger zu Zytopenien (auch mit CTCAE Grad ≥ 3), die jedoch häufig lediglich eine Laborabnormalität darstellen. Hingegen kommt es unter IbO zu Nebenwirkungen am Herzen, ebenfalls teilweise schwerwiegend, die einen eigenen Krankheitswert haben, sowie auch zu etwas mehr Infekten.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für die Fragestellungen 1 und 3 wurden vom pU keine relevanten Daten eingereicht, somit ist ein Zusatznutzen für IbO nicht belegt.</p> <p>Für Fragestellung 2 standen Daten der Zulassungsstudie zur Verfügung. Die Behandlung der Patienten erfolgte aus Sicht der AkdÄ aber nicht zulassungskonform. Zudem weisen die Daten weitere methodische Schwächen auf (nur Teilpopulation relevant, heterogene Patientenkohorten, nicht-prädefinierter Datenschnitt, nicht aussagekräftiger primärer Endpunkt bei Fehlen von Daten zur HRQoL, zu kurze Nachbeobachtung für UE, keine Darstellung kritischer Daten wie Todesfälle aufgrund von UEs etc.), die bereits angemerkt wurden. Auch bei Analyse der vorliegenden Daten liegt nach Einschätzung der AkdÄ kein belegter Zusatznutzen für IbO vor.</p> <p>Für die Endpunkte Mortalität und Morbidität besteht kein Vorteil für</p>	<p>Zu Fragestellung 1 (Patientengruppe a)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Zu Fragestellung 3 (Patientengruppe c)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme der Studie iLLUMINATE sowie der Studien Burger 2019, Woyach 2018 sowie Ahn 2018 dar. Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Zu Fragestellung 2 (Patientengruppe b)</p> <p><i>Zur Studie iLLUMINATE</i></p> <p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der noch laufenden offenen, randomisierten Studie iLLUMINATE zugrunde, in</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 628 286 735">IQWiG Dossier- bewertung S. 23, Tab. 9</p> <p data-bbox="147 799 264 935">IQWiG Dossier- bewertung S. 42, Tab. 18</p>	<p data-bbox="315 397 629 424">IbO im Vergleich zu OC.</p> <p data-bbox="315 445 1193 847">Bei den Nebenwirkungen besteht aus Sicht der AkdÄ ebenfalls kein Vorteil für IbO im Vergleich zu OC. Die mit längerer Therapiedauer unter Ibrutinib kontinuierlich zunehmenden kardiovaskulären Nebenwirkungen (insbesondere Vorhofflimmern und Hypertonie), ebenso wie die berichteten bedrohlichen ventrikuläre Arrhythmien (15) erfordern ein langfristiges Monitoring der Toxizität. Die Effektmodifikation durch das Geschlecht für SUEs und schwere UEs, die das IQWiG demonstriert, sind bezüglich der kumulativen Inzidenz der UEs nicht plausibel. Es kann hier auch eine weitere Verzerrung vorliegen, da im IbO-Arm 40 % der Patienten weiblich waren, im OC-Arm aber nur 31 % (Tabelle 9, IQWiG Dossierbewertung S. 23).</p> <p data-bbox="315 868 1193 967">Die AkdÄ teilt nicht die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes eines geringeren Schadens für IbO (Tabelle 18, IQWiG Dossierbewertung S. 42).</p> <p data-bbox="315 987 1193 1286">Weniger Infusionsreaktionen, Übelkeit oder schwere Neutropenien sind nicht gleichbedeutend wie die erhöht auftretenden und vermutlich sogar teils tödlich verlaufenden ((4), S. 56, Tabelle 41) kardialen Nebenwirkungen. Die ersten drei Nebenwirkungen treten akut auf und sind gut behandelbar, wohingegen kardiale Nebenwirkungen mitunter nur schwer oder sogar gar nicht (siehe Todesfälle) beherrschbar sind. Die letztgenannten Nebenwirkungen können auch nach Ende der Nachbeobachtung noch auftreten und würden dann aufgrund des Studiendesigns nicht erfasst.</p> <p data-bbox="315 1307 1193 1366">Der wichtige Endpunkt „Tod aufgrund von UEs“ sollte immer Bestandteil der frühen Nutzenbewertung sein und leicht auffindbar</p>	<p data-bbox="1216 397 2067 493">welcher die Kombinationstherapie Ibrutinib + Obinutuzumab mit der Kombinationstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab verglichen wird.</p> <p data-bbox="1216 513 1267 541">[...]</p> <p data-bbox="1216 561 2067 1035">Da Patienten unabhängig von einer Eignung für eine FCR-Therapie in die Studie eingeschlossen wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation (sowie eine weitere Teilpopulation für Sensitivitätsanalysen) für Patienten gebildet, welche aus seiner Sicht nicht für eine FCR-Therapie in Frage kommen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt dabei verschiedene Kriterien, welche er aus Leitlinien sowie vorherigen Nutzenbewertungsverfahren entnommen hat. Diese Kriterien beinhalten Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, sowie 17p- und TP53-Mutationsstatus. Diese Kriterien werden als ausreichend angesehen, um die vorliegend betreffende Population adäquat abzubilden.</p> <p data-bbox="1216 1056 2067 1187">Durch die Bildung der Teilpopulation ergaben sich leichte Imbalancen in den beiden Studienarmen hinsichtlich der Patientencharakteristika Krankheitsdauer, Lymphknotendurchmesser und 11q-Deletion.</p> <p data-bbox="1216 1208 2067 1366">Im Prüfarm wurden die Patienten mit Ibrutinib gemäß Fachinformation bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten therapiert. Die Therapie mit Obinutuzumab im Prüfarm sowie die Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil im Vergleichsarm wurde über 6 Zyklen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Dossier dargestellt werden.</p> <p>Zusammenfassend kann somit auch für die Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber Chlorambucil, jeweils in der Kombination mit Obinutuzumab, festgestellt werden. Zudem müsste der Zusatznutzen hier deutlich erkennbar sein, um diese neuartige Therapie bereits in der Erstlinie zu rechtfertigen.</p> <p>Insbesondere kann die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG für einen geringen Zusatznutzen für IbO (Fragestellung 2) nicht folgen. Dieser Zusatznutzen wird vom IQWiG wegen der Annahme eines geringeren Schadens bei IbO abgeleitet, die auf dem Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen“ basierte. Diese Annahme teilt die AkdÄ nicht.</p> <p>Der Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen (klinisch weniger relevant als die kumulative Inzidenz) könnte an dem ungleichen Geschlechterverhältnis zwischen den Therapiearmen liegen. Die Auffassung der AkdÄ ist, dass kein Vorteil von IbO bezüglich der Nebenwirkungen vorliegt, sondern sogar ein höherer Schaden möglich erscheint, wenn man die hohen Raten an Kardiotoxizität und die im Dossier nicht berücksichtigten Todesfälle durch UE betrachtet. Die OS-Daten sind bei einer Ereignisrate von 20,5 % (IbO) bzw. 16,7 % (OC) noch unreif, die aktuelle HR von 1,21 spricht aber nicht dafür, dass eine höhere Langzeittoxizität durch eine bessere Wirksamkeit ausgeglichen wird. Insbesondere für Patienten mit Niedrigrisiko-CLL und/oder erhöhtem kardiovaskulärem Risiko entsteht aus Sicht der AkdÄ bei zu frühem Einsatz von Ibrutinib das Risiko eines höheren Schadens.</p>	<p>durchgeführt. Die Therapie erfolgte jeweils gemäß bzw. ohne relevante Abweichung von der Fachinformation.</p> <p>Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie erhalten. Im Vergleichsarm konnten die Patienten eine Ibrutinib-Monotherapie anschließen. Im Prüfarm war die mediane Behandlungsdauer 8-mal länger als im Vergleichsarm. Da die Erhebung der Nebenwirkungen bis 30 Tage nach der letzten Dosisapplikation erfolgte, ergab sich somit eine deutlich unterschiedliche mediane Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen von 40,5 Monaten im Ibrutinib-Arm vs. 6,1 Monaten. Auch die Beobachtungsdauer der Morbidität (EQ-5D VAS) divergierte mit 40,1 vs. 21,0 Monaten.</p> <p>Zu der Studie iLLUMINATE wurden bisher 2 Datenschnitte erhoben. Der Nutzenbewertung liegen aufgrund des höheren Informationsgehaltes die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zugrunde. Es handelt sich hierbei um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt, welcher der EMA auf Nachforderung vorgelegt wurde.</p> <p><i>Zu den Nebenwirkungen</i></p> <p>In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen ergeben sich Vorteile unter Ibrutinib + Obinutuzumab hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail zeigen sich die Vorteile insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Der Vorteil hinsichtlich schwerer Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) geht nicht mit einem Vorteil hinsichtlich des Auftretens von Infektionen einher. Aufgrund der kurzen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Beobachtungsdauer im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 6 Monate der Therapie ableiten. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden.</p>
	<p><u>Fazit</u> Für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ist aus Sicht der AkdÄ kein Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab belegt.</p>	<p>In der Kategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso lässt sich für die Kategorie Morbidität keine mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede feststellen. Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für SUEs und schwere UEs ((CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Auf Basis der Ereigniszeitanalysen lassen sich vergleichende Aussagen jedoch nur für die ersten 6 Monate der Therapie ableiten. In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aufgrund der Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen fest. Insbesondere aufgrund der stark abweichenden Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen kann in Bezug auf die Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>

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. 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.
3. Chronische lymphatische Leukämie: Erstlinientherapie mit neuen Wirkstoffen. *Der Arzneimittelbrief* 2019; 53.
4. 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.
5. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Imbruvica® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten". Stand: September 2019.
6. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial (supplementary appendix). *Lancet Oncol* 2019; 20: 43-56.
7. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 43-56.
8. Aspen Pharma Trading Limited: Fachinformation "Leukeran® 2 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2019.
9. Knospe WH, Loeb V, Jr., Huguley CM, Jr.: Proceedings: Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1974; 33: 555-562.
10. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al.: Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1873-1883.
11. Spehn J, Muhlbauer B: Chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 2348.
12. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al.: Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379: 2517-2528.
13. Burger JA, Sivina M, Jain N et al.: Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019; 133: 1011-1019.
14. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X et al.: Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood* 2018; 131: 2357-2366.
15. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ et al.: Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 2017; 129: 2581-2584.

5.7 Stellungnahme: DGHO

Datum	23. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®) CLL
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Dies ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz von Ibrutinib (Imbruvica®) bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), diesmal für die Erstlinientherapie und in Kombination mit Obinutuzumab. 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.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <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>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) infrage kommt</td> <td>FCR</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</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 Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) infrage kommt	FCR	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) infrage kommt	FCR	nicht belegt	-	nicht belegt	-																								
Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation <u>oder</u> Patienten, für die eine Immunchemotherapie aus anderen Gründen nicht indiziert ist	Ibrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Umfang der Zulassung von Ibrutinib/Obinutuzumab geht über die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie hinaus. Die Zulassungsstudie beschränkte sich auf Patienten mit nicht vorbehandelter CLL im Alter ≥ 65 Jahre und auf Patienten < 65 Jahre mit zusätzlichen Risikofaktoren. - Basis der frühen Nutzenbewertung ist iLLUMINATE, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich von Ibrutinib/Obinutuzumab vs Chlorambucil/Obinutuzumab. Der Kontrollarm gehört zu den empfohlenen Therapien in dieser Indikation und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. - Ibrutinib/Obinutuzumab führt gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer Steigerung der Remissionsraten und einer sehr deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,23), nicht der Gesamtüberlebenszeit. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes hatten bereits etwa 40% der Patienten im Kontrollarm Ibrutinib als Postprogressionstherapie erhalten. <p>Die Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab ist hochwirksam bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Die Zulassungsstudie bestätigt den Einsatz von Ibrutinib in der Erstlinientherapie. Unklar bleibt, ob die Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab einer Ibrutinib-Monotherapie überlegen ist.</p>						
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in</p>					Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	

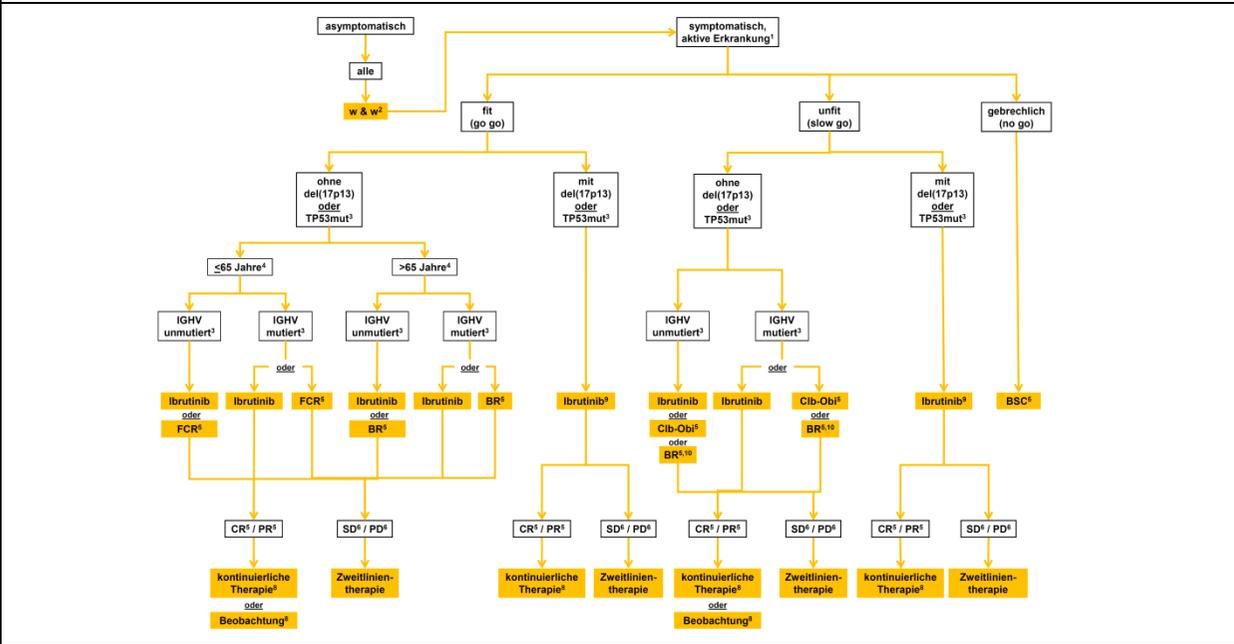
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [2].</p> <p>Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. Jährlich treten ungefähr 5.600 Neuerkrankungen in Deutschland auf [3]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsrate sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.</p> <p>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].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>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.</p> <p>Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie • massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und –gewicht • massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie • Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/μl, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose</p> <ul style="list-style-type: none">• auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie• eines der folgenden konstitutionellen Symptome<ul style="list-style-type: none">○ ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten○ Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen○ Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion○ schwerwiegende Fatigue <p>Die Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst.</p> <p>Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL</p>	

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



→ palliativer Therapieansatz;

¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 [13]; ² w & w – abwartendes Verhalten; ³ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; ⁴ Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; ⁵ Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best Supportive Care, Clb-Obi – Chlorambucil/Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, ⁶ CR – komplette Remission, NW – Nebenwirkungen, die eine Fortsetzung der Therapie nicht ermöglichen, PR – partielle Remission; ⁷ PD – Progress; SD – stabile Erkrankung; nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen; ⁸ kontinuierliche Therapie bei Ibrutinib, Beobachtung nach Chemotherapie; ⁹ bei Kontraindikationen gegen Ibrutinib ist Venetoclax, ggf. Idelalisib/Rituximab eine Alternative; ¹⁰ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m² (Tag 1+2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go);

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Tabelle 2: Ibrutinib in der Erstlinientherapie der CLL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shanafelt, 2019 [4, 5]</td> <td>≤70 Jahre Erstlinie keine del17p</td> <td>Fludarabin Cyclophosphamid Rituximab (FCR)</td> <td>Ibrutinib / Rituximab</td> <td>529</td> <td></td> <td>n.e. vs n.e.^{6,8} 0,39⁷ p < 0,0001</td> <td>n.e. vs n.e. 0,34 p = 0,010</td> </tr> <tr> <td>Moreno, 2019 [6], Dossier AMNOG</td> <td>≥65 Jahre <65 Jahre + Komorbidität Erstlinie</td> <td>Chlorambucil/ Obinutuzumab</td> <td>Ibrutinib / Obinutuzumab</td> <td>229</td> <td>81,0 vs 91,2 p = 0,0046</td> <td>22,2 vs n.e. 0,23 p < 0,0001</td> <td>n.e. vs n.e. n. s.⁸</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵	Shanafelt, 2019 [4, 5]	≤70 Jahre Erstlinie keine del17p	Fludarabin Cyclophosphamid Rituximab (FCR)	Ibrutinib / Rituximab	529		n.e. vs n.e. ^{6,8} 0,39 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,34 p = 0,010	Moreno, 2019 [6], Dossier AMNOG	≥65 Jahre <65 Jahre + Komorbidität Erstlinie	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Ibrutinib / Obinutuzumab	229	81,0 vs 91,2 p = 0,0046	22,2 vs n.e. 0,23 p < 0,0001	n.e. vs n.e. n. s. ⁸	
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵																		
Shanafelt, 2019 [4, 5]	≤70 Jahre Erstlinie keine del17p	Fludarabin Cyclophosphamid Rituximab (FCR)	Ibrutinib / Rituximab	529		n.e. vs n.e. ^{6,8} 0,39 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,34 p = 0,010																		
Moreno, 2019 [6], Dossier AMNOG	≥65 Jahre <65 Jahre + Komorbidität Erstlinie	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Ibrutinib / Obinutuzumab	229	81,0 vs 91,2 p = 0,0046	22,2 vs n.e. 0,23 p < 0,0001	n.e. vs n.e. n. s. ⁸																		
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio;</p>																									

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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. e. – Median nicht erreicht;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>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:</p> <p>Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <table border="1" data-bbox="277 991 1303 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 991 665 1038"></th> <th data-bbox="665 991 983 1038">G-BA</th> <th data-bbox="983 991 1303 1038">Onkopedia</th> </tr> <tr> <th data-bbox="277 1038 665 1118">Subpopulationen</th> <th data-bbox="665 1038 983 1118">ZVT</th> <th data-bbox="983 1038 1303 1118">Empfehlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1118 665 1230">Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) infrage kommt</td> <td data-bbox="665 1118 983 1230">FCR</td> <td data-bbox="983 1118 1303 1230">FCR oder Ibrutinib auch in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1230 665 1390">Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</td> <td data-bbox="665 1230 983 1390">Bendamustin in Kombination mit Rituximab <u>oder</u> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder</td> <td data-bbox="983 1230 1303 1390">Ibrutinib oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Obinutuzumab oder</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Onkopedia	Subpopulationen	ZVT	Empfehlung	Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) infrage kommt	FCR	FCR oder Ibrutinib auch in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab <u>oder</u> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder	Ibrutinib oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Obinutuzumab oder	<p>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.</p> <p>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. Ein eindeutiger Therapiestandard lässt sich für diese Patientengruppe auf Basis der Evidenz jedoch nicht festlegen. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. In der vorliegenden Evidenz finden sich teilweise auch Empfehlungen für eine Monotherapie mit Ibrutinib. Für Ibrutinib konnte im Nutzenbewertungsverfahren jedoch</p>
	G-BA	Onkopedia												
Subpopulationen	ZVT	Empfehlung												
Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) infrage kommt	FCR	FCR oder Ibrutinib auch in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus												
Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab <u>oder</u> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder	Ibrutinib oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Obinutuzumab oder												

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="277 528 1303 842"> <tr> <td data-bbox="277 528 667 639"></td> <td data-bbox="667 528 981 639">Obinutuzumab Ofatumumab</td> <td data-bbox="981 528 1303 639">oder Ibrutinib auch in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 639 667 842">Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation <u>oder</u> Patienten, für die eine Immunchemotherapie aus anderen Gründen nicht indiziert ist</td> <td data-bbox="667 639 981 842">Ibrutinib</td> <td data-bbox="981 639 1303 842">Ibrutinib</td> </tr> </table> <p data-bbox="277 906 1303 1217">In der ersten Subpopulation der für eine FCR-gesetzten Patienten halten wir auch die Ibrutinib-Monotherapie für eine geeignete Behandlung. Ibrutinib/Rituximab führt in der E1912-Studie gegenüber Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR) bei Patienten <70 Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio (HR) 0,39) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,34) [4, 5]. Die Subgruppenanalyse zeigt den Vorteil zugunsten von Ibrutinib/Rituximab insbesondere für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status. Der zusätzliche Wert der Kombination von Ibrutinib mit einem Anti-CD20-Antikörper gegenüber einer Ibrutinib-Monotherapie ist bisher nicht ausreichend belegt.</p> <p data-bbox="277 1241 1303 1305">In der zweiten Subpopulation ist Ofatumumab als ZVT benannt. Die Zulassung von Ofatumumab (Arzerra ®) ist in der EU zurückgezogen worden.</p>		Obinutuzumab Ofatumumab	oder Ibrutinib auch in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus	Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation <u>oder</u> Patienten, für die eine Immunchemotherapie aus anderen Gründen nicht indiziert ist	Ibrutinib	Ibrutinib	<p data-bbox="1330 528 2069 699">kein Zusatznutzen in der hier relevanten Teilpopulation festgestellt werden. Die Monotherapie mit Chemotherapeutika wie Chlorambucil oder Bendamustin wird bei unbehandelten Patienten ebenso nicht empfohlen.</p> <p data-bbox="1330 715 2069 1386">Patienten mit 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation weisen unter Behandlung mit Chemo-Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung auf. Mit den Wirkstoffen Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax existieren drei für diese Patientengruppe zugelassene Therapieoptionen. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Nutzenbewertungen nach § 35a, sowie auch 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 Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls</p>
	Obinutuzumab Ofatumumab	oder Ibrutinib auch in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus						
Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation <u>oder</u> Patienten, für die eine Immunchemotherapie aus anderen Gründen nicht indiziert ist	Ibrutinib	Ibrutinib						

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>Da für Ofatumumab im Februar 2019 die Zulassung zurückgezogen wurde, kommen die Kombinationstherapien Bendamustin bzw. Chlorambucil jeweils in Kombination Ofatumumab nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von iLLUMINATE, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten Phase-III-Studie zum Vergleich von Ibrutinib/Obinutuzumab versus Chlorambucil/Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und einem Alter ≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre und zusätzlichen Risikofaktoren. Zu den Risikofaktoren gehörten ein Critical Illness Rating Scale (CIRS) > 6, eine Kreatininclearance < 70 ml/min oder eine del(17p13) bzw. TP53-Mutation. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 26. Februar 2019.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt, auch in Studien bei Patienten mit CLL. Allerdings stehen bei diesen Patienten angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs oft andere Endpunkte im Vordergrund. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.</p> <p>Zum Datenschnitt, d. h. nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 40,7 Monaten zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zu diesem Zeitpunkt waren (erfreulicherweise) erst 17,9% der Patienten verstorben.</p> <p>Aus dem Bericht des IQWiG – nicht aus dem Dossier – geht hervor, dass zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts bereits 36,2% der Patienten aus dem Kontrollarm Ibrutinib als Postprogressionstherapie erhalten haben. Dazu kam ein kleiner Anteil von Patienten, die mit kommerziell verfügbarem Ibrutinib versorgt worden waren. Die hohe Rate von Switching-Patienten kann einen Einfluss auf die Auswertung der</p>	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 <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtüberlebenszeit haben.</p> <p>Etwas verwirrend ist, dass in der Kaplan-Meier-Kurve die Überlebensdaten von 231 Patienten aufgeführt wurden, obwohl nur 229 Patienten in die Studie aufgenommen wurden.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit</p> <p>In iLLUMINATE war der Median der progressionsfreien Überlebenszeit im Ibrutinib/Obinutuzumab-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 22 Monaten (HR 0,23). Die separate Auswertung von 145 Patienten, die nicht für FCR geeignet waren, ergab ein ähnliches Ergebnis mit einem HR von 0,28 zugunsten des Ibrutinib-Arms.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war im Ibrutinib-Arm mit 91% sehr hoch und lag signifikant höher als im Kontrollarm. Die Ansprechrate war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Für die Messung des Gesundheitszustands wurde die EQ-5D-Skala eingesetzt. Hier zeigten sich in beiden Studienarmen leichte Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsbefund, die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen waren nicht signifikant.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>In der Publikation der Ergebnisse im Januar 2019 wurden schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 68% der Patienten im Ibrutinib-Arm gegenüber 70% im Chlorambucil-Arm berichtet [6]. Das ist bemerkenswert angesichts der sehr unterschiedlichen Expositionszeiten. Zum Zeitpunkt des zugrundeliegenden, ersten Datenschnitts betrug die mittlere Behandlungszeit im Ibrutinib-Arm 29,3 Monate gegenüber 5,1 Monaten im Chlorambucil-Arm.</p> <p>Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Ibrutinib/Obinutuzumab-Arm auftraten, waren Neutropenie (37%), Thrombozytopenie (19%), Pneumonie (7%) und Vorhofflimmern (5%).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Im Wesentlichen stimmt er in seinen Bewertungsvorschlägen dem Vorgehen des pU zu. Patienten waren in die Erstellung des Berichtes nicht einbezogen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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 (jeweils in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zytostatika: Bendamustin, Cyclophosphamid, Fludarabin - Anti-CD20 Antikörper: Obinutuzumab, Rituximab - Gezielte, niedermolekulare Substanzen: Ibrutinib, Venetoclax <p>Im folgenden Verfahren zu diskutieren sind:</p> <p><u>Zulassung</u></p> <p>Die Zulassung geht über die Zulassungsstudie hinaus. Angesichts der Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber FCR [4, 5] ist diese „Großzügigkeit“ der Zulassungsbehörden</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.1.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachvollziehbar.</p> <p><u>Subgruppen</u></p> <p>Für zwei der drei festgelegten Subgruppen stehen keine vergleichenden Studiendaten zur Verfügung. Ein Zusatznutzen kann nur für die Subgruppe der Patienten diskutiert werden, die nicht für die Therapie mit FCR qualifizieren.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>In dieser Subgruppe wird häufig Bendamustin/Rituximab, aber auch Chlorambucil/Obinutuzumab eingesetzt. Das entspricht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Das von dem pharmazeutischen Unternehmer vom Markt zurückgezogene Ofatumumab sollte bei der ZVT nicht aufgeführt werden.</p> <p><u>Ibrutinib Monotherapie vs Kombinationstherapie</u></p> <p>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 diskutiert [7]. 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 [8].</p>	<p>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</p> <p>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</p> <p>Patientengruppe a): Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p>– Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Patientengruppe b): Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>– Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder – Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie iLLUMINATE, in welcher ein Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab zu Chlorambucil + Obinutuzumab durchgeführt wird, vorgelegt. In der Kategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso lässt sich für die Kategorie Morbidität keine mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede feststellen. Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für SUEs und schwere UEs ((CTCAE-Grad \geq 3) vor. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Auf Basis der Ereigniszeitanalysen lassen sich vergleichende</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aussagen jedoch nur für die ersten 6 Monate der Therapie ableiten. In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aufgrund der Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen fest. Insbesondere aufgrund der stark abweichenden Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen kann in Bezug auf die Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Patientengruppe c): Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: – Ibrutinib Der pharmazeutische Unternehmer stellte einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme der Studie iLLUMINATE sowie der Studien Burger 2019, Woyach 2018 sowie Ahn 2018 dar. Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2019. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@_@guideline/html/index.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. Shanafelt 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073)
5. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE et al.: Ibrutinib and Rituximab Provides Superior Clinical Outcome Compared to FCR in Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Extended Follow-up from the E1912 Trial. ASH Meeting 2019, Abstract 642, 2019. Blood, <https://ashpublications.org/blood/article-lookup/doi/10.1182/blood-2019-126824>
6. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:43-56, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5)
7. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al., Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med 379:2517-2528, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1812836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836)
8. <https://www.dgho.de/aktuelles/news/news/2019/download-news-2019/ash-2019-chronische-lymphatische-leukaemie.pdf>

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. 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 6. Januar 2020

von 11.09 Uhr bis 12.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Goebel
Frau Dr. Heymann
Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Tomeczkowski

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

Herr Dr. Klee
Frau PhD Shuang Li

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Ahrdorf
Frau Merens

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Simon
Herr Dr. Weiland

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Wendtner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.09 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute den 6. Januar, da kann man, glaube ich, noch ein frohes neues Jahr wünschen. Seien Sie uns herzlich willkommen! Wir haben jetzt eine Anhörung gemäß § 35a SGB V zu Ibrutinib – die erste von zwei, zunächst zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019. Zu dieser Dossierbewertung, bezogen auf die CLL, haben Stellung genommen Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, AstraZeneca GmbH, Roche Pharma AG und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, wie üblich, die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen, verbunden mit der herzlichen Bitte, dass Sie jeweils Ihren Namen und die entsendende Organisation nennen, wenn Sie das Wort ergreifen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Es sind da für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Goebel, Frau Dr. Heymann, Herr Dr. Sindern und Herr Dr. Tomeczkowski, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wendtner und Herr Professor Dr. Wörmann – er war eben auch schon da –, für den Verband forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch, für AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Herr Dr. Klee und Frau PhD Shuang Li, für Astra Frau Dr. Ahrdorf und Frau Merens, für Roche Frau Dr. Simon und Herr Dr. Weiland. Dann haben wir alle.

Wir würden jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen und auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Wir haben – das will ich an der Stelle schon sagen – vonseiten der medizinischen Fachgesellschaften unterschiedliche Einschätzungen dazu, wie der Nutzen und der Stellenwert von Ibrutinib in der hier in Rede stehenden Kombination in der Erstlinientherapie der CLL zu bewerten ist. Hier kommt es zu einer unterschiedlichen Einordnung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen aus der Studie iLLUMINATE. Das sind Punkte, die Sie vielleicht in Ihrem Einleitungsstatement schon berücksichtigen können. Ansonsten würde ich gleich auf der einen Seite die DGHO, auf der anderen Seite die AkdÄ dazu dann noch dezidiert befragen. Wer beginnt? – Bitte schön, Herr Dr. Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrte Damen und Herren! Herr Professor Hecken! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu den einleitenden Worten. Auch von unserer Seite wünschen wir Ihnen allen noch ein frohes neues Jahr.

Mit mir heute für Ihre Fragen da sind Frau Dr. Romy Heymann, die zuständig ist für die methodischen Fragen, Herr Dr. Jörg Tomeczkowski, verantwortlich für die Dossiererstellung im Bereich Hämatologie bei Janssen, sowie aus der Medizinabteilung Herr Dr. Benjamin Goebel, verantwortlich für den Fachbereich Lymphom und myeloische Erkrankungen. Mein Name ist Jörn Sindern. Ich bin verantwortlich für den Bereich der Nutzenbewertung in der Abteilung Marktzugang bei Janssen insgesamt.

Aus unserer Sicht ist der heute wichtigste Punkt die Bilanzierung des Zusatznutzens für die Kombination mit Ibrutinib. Genau geht es um den Zusatznutzen in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten, für die wir Evidenz aus der Studie iLLUMINATE vorgelegt haben. Ein deutlicher Vorteil für die Ibrutinib-Kombination ergibt sich zuvorderst aus dem Zusatznutzen bei den schwerwiegenden sowie den schweren Nebenwirkungen. Hier, in meinen einleitenden Worten, gehe ich vor allen Dingen auf den IQWiG-Bericht ein. Deshalb ist die Frage, die Sie, Herr Professor Hecken, angesprochen haben, vielleicht etwas für den weiteren Verlauf. Hier sieht das IQWiG ein beträchtliches bzw. erhebliches Ausmaß. Unter der Ibrutinib-Kombination ergibt sich jeweils etwa eine Halbierung des Risikos für schwerwiegende bzw. schwere unerwünschte Ereignisse. Das entspricht aus unserer Sicht einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen; denn insbesondere die schwerwiegenden Ereignisse sind mit der Einstufung als eine lebensbedrohliche Situation bzw. mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden.

Insgesamt sehen wir in den Details der Bewertung der Nebenwirkungen eine hohe Übereinstimmung zwischen unserer Bewertung und der durch das IQWiG. Das IQWiG kommt dann allerdings zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen besteht. Dabei hat das IQWiG insbesondere drei Punkte angemerkt, die bei der Zusammenfassung berücksichtigt wurden. Da ist zunächst eine mögliche Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, weshalb der beträchtliche bis erhebliche Zusatznutzen bei den schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen nur bei Frauen bestehen könnte. Aus unserer Sicht handelt es sich um eine zufällige positive Interaktion, die wir nur in unserem Zuschnitt sehen, jedoch nicht in der Gesamtstudie oder dem konservativen Zuschnitt der Sensitivitätsanalyse. Wir sehen auch weiter keinen konsistenten Geschlechtsunterschied in den Daten; die Effekte sind gleich gerichtet. Aus anderen Studien mit Ibrutinib liegen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation vor, und es gibt auch keine biologische Rationale für eine geschlechtsspezifische Verträglichkeit. Insofern sehen wir den Zusatznutzen für die gesamte Teilpopulation 2 als gegeben an. Weiter nennt das IQWiG tendenzielle Nachteile in den Endpunktkategorien Morbidität und Mortalität, die aus unserer Sicht nicht bestehen bzw. nicht derart sind, dass sie zu einer Abwertung des Gesamtergebnisses führen können.

Dazu im Einzelnen. Zunächst zur Mortalität: In unserem Zuschnitt haben wir drei Todesfälle mehr im Ibrutinib-Arm als im Kontrollarm. Der Unterschied ist nicht signifikant. Wenn man sich die Gesamtpopulation anschaut, dann sehen Sie ein Verhältnis von 20 zu 21 Todesfällen, also einen Todesfall weniger im Ibrutinib-Arm. Auch die Sensitivitätsanalyse mit dem konservativen Zuschnitt zeigt ein Verhältnis von 10 zu 11, also wieder einen Todesfall mehr im Kontrollarm. In der schriftlichen Stellungnahme haben wir auch die Zahlen für die Time-to-Event-Analysen für die drei Zuschnitte aufgeführt, die ein vergleichbares Ergebnis zeigen. Aus unserer Sicht gibt es hier keinen tendenziellen Unterschied, abgesehen von einer Zufallsschwankung. In der Kategorie Morbidität haben wir den patientenberichteten Gesundheitszustand über die visuelle Analogskala des EQ-5D erhoben, die einen signifikanten Unterschied zum Nachteil der Ibrutinib-Kombination zeigt. Da dieser jedoch klinisch nicht relevant ist, geht das IQWiG, wie wir auch, nicht von einem geringeren Nutzen in der Kategorie Morbidität aus. Aus unserer Sicht kann dieser tendenzielle Unterschied auch nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens insgesamt herangezogen werden, da dieses Ergebnis nicht im Widerspruch zu anderen Ergebnissen, insbesondere dem klaren Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen, steht. Tatsächlich geht es den

Patienten unter der Ibrutinib-Therapie im Zeitverlauf eher besser; denn es gibt zumindest einen numerischen Vorteil im Ibrutinib-Arm im Vergleich zum Ausgangswert.

Wir haben die B-Symptomatik nicht im Dossier dargestellt, weil das kein präspezifizierter Endpunkt war. Das ist auch im CSR nicht so dargestellt. Die B-Symptomatik wird allerdings im Zusammenhang mit dem Overall Response Assessment erhoben. Im Nachgang zur schriftlichen Stellungnahme haben wir uns diese Dokumentation der B-Symptomatik angeschaut. Hier kann man den Vergleich vornehmen, wie viele Patienten, die zu Studienbeginn eine B-Symptomatik gezeigt hatten, diese unter der jeweiligen Behandlung verlieren bzw. wie viele Patienten, die zu Behandlungsbeginn keine B-Symptomatik gezeigt haben, diese im Verlauf der Behandlung entwickelt haben. In beiden Vergleichen zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Häufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen. Damit ergibt sich auch in der Symptomatik kein Hinweis auf einen tendenziellen Nachteil der Ibrutinib-Kombination für die Kategorie Morbidität. Darüber hinaus wurden keine PRO-Instrumente verwendet, sodass wir keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlegen können. Es gibt aus unserer Sicht aber keinen Grund, davon auszugehen, dass sich die Lebensqualität unter Ibrutinib verschlechtert, woraus sich eine Herabstufung des Zusatznutzens ergeben könnte. Das ergibt sich auch aus den direkt vergleichenden Studien mit Ibrutinib, in denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen wurde. Für drei von vier Endpunktkategorien haben wir Ergebnisse vorgelegt, die aus unserer Sicht in der Gesamtschau für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination mit Ibrutinib sprechen; denn dem beträchtlichen Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen stehen keine Nachteile entgegen, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen oder diesen infrage stellen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Ich fange noch einmal an mit dem, was ich eben schon adressiert hatte. Wir sehen in den Stellungnahmen – auf der einen Seite der DGHO, auf der anderen Seite der AkdÄ – diskrepante Einschätzungen hinsichtlich der Kombination und ihres Stellenwerts in der Erstlinientherapie, die im Wesentlichen aus einer unterschiedlichen Einordnung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen aus der Studie iLLUMINATE resultieren. Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG nicht, dass hier ein geringerer Schaden gegeben sei, sondern sieht das Gegenteil als gegeben an und sagt deshalb: „Kein Platz in der Erstlinientherapie“, um das mal kurz zusammenzufassen. Die DGHO sieht das etwas anders. Fangen wir mit der AkdÄ an, und dann gebe ich der DGHO das Wort. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir haben in unserer Stellungnahme in der Tat eine andere Bewertung vorgenommen als der pharmazeutische Unternehmer und als das IQWiG. Ich will versuchen, das in wenigen Worten zu begründen.

Einleitend möchte ich sagen, dass ich als Kliniker gar keinen Zweifel daran habe, dass Ibrutinib ein wichtiger Wirkstoff zur Behandlung von B-Zell-Lymphomen und der chronisch lymphatischen Leukämie ist. Das große Problem ist zum einen, dass wir das Patientenkollektiv, das tatsächlich davon profitiert, derzeit nicht eindeutig identifizieren können, und zum anderen, dass dieser Wirkstoff erhebliche Nebenwirkungen hat, die in den klinischen Studien nicht so deutlich geworden sind wie in den kürzlich publizierten Auswertungen der WHO Global Pharmacovigilance Database und einer größeren monozentrischen retrospektiven Auswertung aus einem Zentrum in den USA, wo noch mal

ganz klar gezeigt wurde, wie erheblich die kardiovaskulären Nebenwirkungen – Auftreten einer Hypertonie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Arrhythmien bis hin zu Herzversagen, Blutungsereignissen – sind. Alle diese Nebenwirkungen haben eine biologische Rationale, die wir jetzt nicht diskutieren werden, die aber erklärbar ist. Vor diesem Hintergrund denken wir, dass die Nebenwirkungen keineswegs vernachlässigbar sind und schon gar nicht herangezogen werden können, um mit dieser Studie einen Zusatznutzen zu begründen.

Die Frage, wie das Studiendesign war, welche Parameter dort eigentlich gezeigt wurden hinsichtlich der Wirksamkeit, ist vorhin nicht so richtig zur Sprache gekommen. Deswegen möchte ich das doch noch einmal erwähnen. Das progressionsfreie Überleben ist kein harter Endpunkt bei einer chronisch lymphatischen Leukämie. Wir wissen alle, dass Patienten sowohl in der Erst- als auch in der Zweit- als auch in der Drittlinientherapie mitunter Jahre bis Jahrzehnte überleben können. Von daher ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens kein überzeugender Beleg für eine Wirksamkeit. Diese Studie – wir haben hier auch noch mal den statistischen Rat unserer Kommission hinzugezogen – hat auch ein erhebliches Verzerrungspotenzial. Zum einen gab es eine unterschiedliche Verteilung des Verhältnisses von Frauen und Männern in dieser Studie. Das ist ja festzumachen: In dem Ibrutinib/Obinutuzumab-Arm gab es 40 Prozent Frauen, im anderen Arm nur 31 Prozent. Wenn man sich die Daten aus den Real-World-Analysen anschaut, dann sieht man, dass die Frauen eindeutig weniger schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben. Von daher war da ein erstes Verzerrungspotenzial. Zum anderen sprechen die Daten dafür, dass Frauen in dieser Situation möglicherweise weniger schwere Nebenwirkungen haben und in der Studie unterrepräsentiert waren.

Das sind die wesentlichen Punkte. Herr Spehn wird noch etwas ausführlicher auf die kardiovaskulären Nebenwirkungen eingehen. Für mich ist es eigentlich wieder ein absolutes Musterbeispiel dafür, wie schwierig es sein kann, bei einem Wirkstoff, der ohne Zweifel in gewissen Situationen seinen Nutzen hat, anhand einer Studie, die zudem noch erhebliche Schwachpunkte und Verzerrungspotenzial aufweist, einen Zusatznutzen zu definieren, wenn gleichzeitig Real-World-Daten genau das Gegenteil zeigen, nämlich dass die kardiovaskulären Nebenwirkungen gravierend sind und keinesfalls, so wie es das IQWiG getan hat, herangezogen werden können, um einen geringen Zusatznutzen zu begründen. Aber Herr Spehn geht auf diese Nebenwirkungen noch etwas ausführlicher ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen sind wir auch über die therapieassoziierte Gesamtmortalität gekommen. Bei der Gesamtmortalität gibt es keinen signifikanten Unterschied, allerdings einen Trend zuungunsten von Ibrutinib. Die kardiovaskuläre Toxizität äußert sich im Wesentlichen – das war lange bekannt – in Form eines erhöhten Vorhofflimmerns mit der Folge, dass ein Patient, der Vorhofflimmern entwickelt, zur Schlaganfallprophylaxe Antikoagulantien braucht, also eine Koagulationshemmung, was dann mit der thrombozytenhemmenden Wirkung von Ibrutinib zusammentrifft, sodass eine doppelte Verstärkung der Blutungsneigung eintritt, auch mit der Konsequenz bedrohlicher Blutungen.

Die absolute Arrhythmie, also das Vorhofflimmern, war eigentlich lange das einzige Problem, das genannt wurde, oder das Hauptproblem. Deren Anteil nimmt mit Dauer der Therapie zu und liegt nach drei Jahren bei etwa 16 bis 20 Prozent. Die Kurven steigen kontinuierlich. Es

ist nicht so, dass es Patienten gibt, die das nie kriegen. Vielmehr steigt die Zahl der Erkrankungen kontinuierlich an. So viel zur absoluten Arrhythmie. Sie gefährdet die Patienten selten direkt vital – das gibt es –, sondern durch die Folge von Schlaganfällen und durch die Folge von Blutungen bei der notwendigen Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe.

Jetzt sind in den kardiologischen Untersuchungen aber noch andere Sachen herausgekommen: andere supraventrikuläre Arrhythmien, dann aber auch ventrikuläre Arrhythmien, die eben unmittelbar zum Tod führen können, also zum Sudden Death. Ein solcher plötzlicher Todesfall ist auch für dieses Patientenkollektiv genannt worden. Dann gibt es noch den Cardiac Arrest, also einen plötzlichen Herzstillstand. Somit hat das Medikament auch eine direkte Wirkung auf das Myokard. Das ist beim Menschen unseres Wissens bisher nicht systematisch untersucht. Im Tierversuch wird eine vermehrte Fibrosierung der Vorhofwand beschrieben. Aber, wie gesagt, das ist unklar. Nur: Bei Doxorubicin, vor 50 Jahren, war das auch erst unklar. Man hatte Tierversuche gemacht, und nach elektromikroskopischen Untersuchungen am Myokard merkte man dann, dass eine kumulative Toxizität besteht.

Das Ganze schlägt sich auch in der Therapiemortalität nieder. Wir haben für Ibrutinib im Ibrutinib-Arm eine therapiebedingte Mortalität von 8,8 Prozent im Gegensatz zu 2,6 Prozent im Kontrollarm. Vier dieser Patienten sind unmittelbar durch ein kardiales Ereignis verstorben, im Kontrollarm keiner. Von daher kommen wir eben zu einer anderen Wertung. Die hauptsächliche Nebenwirkung der Chlorambucil-Therapie ist die Blutbildsuppression, also die Zytopenie. Eine gravierende Zytopenie Grad 3 werden die meisten Patienten erleben, die Chlorambucil in ausreichender Dosis bekommen. Sie bekommen die sehr schnell: Nach zwei Wochen geht das los, und nach einem Monat ist der erste Therapiezyklus durchlaufen. Das heißt, die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses muss automatisch zuungunsten von Chlorambucil ausfallen. Die Nebenwirkungen bei Ibrutinib kommen später, die Qualität der Zytopenie ist eine ganz andere. Die meisten Zytopenien bleiben asymptomatisch. Die neutrophilen Leukozyten gehen runter. Einige Patienten kriegen Infekte, andere nicht. Die erholen sich wieder. Solange sie keine Infekte haben, merken die Patienten nichts davon. Die Infektmöglichkeit durch Zytopenien ist also da, aber Infekte sind insgesamt im Ibrutinib-Arm über einen anderen Mechanismus häufiger. Somit ist die Toxizität so unterschiedlich, dass wir dem IQWiG in seiner Argumentation, dass aufgrund des verspäteten Eintritts der Toxizität im Ibrutinib-Arm ein Zusatznutzen ableitbar ist, nicht folgen können. Die Toxizität bei Ibrutinib tritt später ein, aber gravierender; die Toxizität unter Chlorambucil tritt früher ein, aber weniger nachhaltig. Daher können wir den toxizitätsbedingten Zusatznutzen nicht nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Jetzt Herr Wörmann und Herr Wendtner, dann Herr Vervölgyi.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht sollte man darauf hinweisen, dass wir nicht heute mit Ibrutinib anfangen. Wir kennen Ibrutinib seit relativ langer Zeit. Die Deutsche CLL-Studiengruppe ist, glaube ich, weltweit am besten aufgestellt. Auch dort gibt es hohe Therapiestandards. Herr Professor Wendtner, der ja lange Zeit einer der Leiter der Studien gewesen und weiterhin aus München-Schwabing sehr aktiv ist, wird gleich zu den Nebenwirkungen noch etwas sagen. Der wichtige Punkt für uns ist: Ibrutinib ist

wahrscheinlich die wirksamste oder zusammen mit Venetoclax eine der beiden wirksamsten Substanzen bei der CLL; das ist die Kombination, die wir für die Zukunft sehen. Eine Hazard Ratio von 0,23 beim progressionsfreiem Überleben ist dramatisch. Ja, es gibt hier bisher keinen Überlebensvorteil. Wir müssen aber darauf hinweisen, dass im Sommer des vergangenen Jahres eine Studie im *New England Journal* publiziert wurde – Ibrutinib plus Rituximab verglichen mit FCR, also Chemotherapie –, die sogar einen Überlebensvorteil zugunsten von Ibrutinib/Rituximab gegenüber FCR, also Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab, gezeigt hat. Es ist möglich, dass wir den Überlebensvorteil in der Studie iLLUMINATE, die hier die Grundlage war, nicht sehen werden, weil allein zum Datenschnitt hier schon 36,2 Prozent einen Cross-over von Chlorambucil zu Ibrutinib gemacht hatten, das heißt, es wird möglich sein, dass der Cross-over-Effekt diesen Überlebensvorteil kaputt macht. Auf der anderen Seite spricht es schon dafür, dass auch die Ethikkommission der Überzeugung war, dass Cross-over oder Switching notwendig waren, um den Patienten die Chance zu geben, auf die Therapie anzusprechen. Deswegen ist jetzt unsere Empfehlung, sowohl bei Onkopedia als auch in der CLL-Leitlinie, dass Ibrutinib in die Erstlinientherapie hineingehört. Zur Frage, die hier diskutiert wurde, auch vom IQWiG: Ja, die Nebenwirkungen sind sehr ernst zu nehmen. Es gibt eine Gruppe von Patienten, die möglicherweise gefährdeter ist. Dann ist es eine Frage der klinischen Erfahrung, die Patienten entsprechend zu überwachen. Ich bin ganz stolz, weil einer meiner ersten Doktoranden heute Experte ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Genau, das war 1986. – Herr Wörmann hatte es angesprochen: Ich möchte kurz zu den Nebenwirkungen aus klinischer Sicht Stellung nehmen und spreche auch als Sekretär der Deutschen CLL-Studiengruppe, die in dem Bereich, was die Therapien angeht, Ibrutinib etc., über die Jahre auch gewisse Erfahrungen gesammelt hat.

Der Einwand bezog sich ja zunächst auf die kardiale Toxizität. In der iLLUMINATE-Studie, über deren Datenbasis wir ja heute primär diskutieren, betrug die Frequenz an Vorhofflimmern 5 Prozent. In den Zulassungsstudien, hier sei insbesondere RESONATE-2 genannt, für die Primärtherapie bei der CLL, also Ibrutinib vs. Chlorambucil, lag die Rate an Vorhofflimmern bei maximal 7 Prozent, davon 3 Prozent Grad 3/4 und 4 Prozent Grad 1/2. Es gibt Langzeitdaten der sogenannten PCYC-1102-Studie mit Sieben-Jahres-Follow-up, wo wir Vorhofflimmern im Bereich von 5 Prozent, 6 Prozent rapportiert bekommen. Das heißt, die Daten, die beim ASH 2019, den ich selbstverständlich auch besucht habe, rezipiert wurden, bezogen sich auf retrospektive Analysen – insbesondere von Herrn Mato vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center –, auf Community-based-Daten, die nicht kontrolliert sind. Wir müssen bedenken: Das mittlere Alter eines CLL-Patienten liegt auch in den USA im Bereich zwischen 72 und 75 Jahren, das heißt, die Patienten haben auch eine gewisse Frequenz an Vorhofflimmern. Es wird in diesen Analysen natürlich nicht kontrolliert, ob Patienten mit einem bereits bestehenden Vorhofflimmern Ibrutinib eingenommen haben. Das zu beurteilen, halte ich für schwierig. Wir sollten uns auf die Daten beziehen, die kontrolliert erhoben wurden. Im Fall des Vorhofflimmerns sprechen wir bei iLLUMINATE über einen Anteil von 5 Prozent

Um den Aspekt der kardialen Toxizität noch weiter auszuführen: Ja, es gibt sehr vereinzelt ventrikuläres Flimmern, das auch tödlich sein kann. Wir haben auch in unserer CLL12-Studie

einen Todesfall berichtet. Ich halte es aber für nicht angemessen, in diesem Kontext diese einzelnen Fälle heranzuziehen, um sozusagen eine kardiale Toxizität zu postulieren, die die breite Anwendung der Therapie mit Ibrutinib verbietet. Die ECOG-1912-Studie wurde bereits angesprochen, eine Primärstudie zum Vergleich Ibrutinib/Rituximab vs. FCR bei fitten Patienten. Diese Studie hat bei sehr jungen Patienten sogar einen Gesamtüberlebensvorteil gezeigt, und das im Vergleich zu einer sehr aggressiven Therapie. In der Summe: Die kardiale Toxizität würde ich hier nicht dramatisieren wollen. Sie ist für erfahrene Kliniker gut kontrollierbar. Wir setzen die Substanz seit vielen Jahren ein und können hier kein Danger-Signal sehen.

Der andere Punkt: Blutungen treten – korrekt – unter Ibrutinib auf. Die BTK-Inhibition bewirkt auch eine Blockade von Glycoprotein Ib und Glycoprotein VI. Das heißt, es liegt in der Natur der Substanz, der Substanzklasse, dass Blutungen auftreten können. 40 Prozent sind Grad-1/2-Blutungen. Das heißt, wir haben maximal 8 Prozent Grad-3/4-Blutungen. Der erfahrene Kliniker wird bei einem Patienten mit Vorhofflimmern, wenn sozusagen eine Antikoagulation notwendig ist, DOAKs anwenden. Da gibt es auch entsprechende Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie. Die werden dann dosisreduziert appliziert, das heißt, man gibt hier entsprechend geringere Dosen an DOAKs. Damit ist in erfahrener klinischer Hand das Blutungsrisiko auch kontrollierbar. Das würde hier jetzt nicht den prohibitiven Einsatz von Ibrutinib belegen. – So weit meine Anmerkungen zu den Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wendtner. – Ergänzend dazu Herr Ludwig, dann Herr Vervölgyi, Herr Jantschak, Herr Kuhn.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich muss das doch noch mal kommentieren, weil zunächst nicht die Studie zitiert wurde, die ich zitiert habe. Es gibt eine Arbeit in *Blood*, die vor Kurzem publiziert wurde, die monozentrisch ist – mit allen Einschränkungen. Auch randomisierte kontrollierte Studien haben methodische Einschränkungen; wir haben darauf hingewiesen. Bei dieser Studie wurden an einem Zentrum in Ohio 562 Patienten konsekutiv behandelt. Dort hat sich gezeigt, dass das Auftreten einer Art der Hypertonie, die bisher noch unerwähnt geblieben ist, die aber auch eine Rolle spielt, gerade bei älteren Leuten – die meisten von Ihnen werden wissen, dass CLL-Patienten in der Regel über 65 Jahre alt sind und möglicherweise weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen – deutlich gesteigert war. In dieser monozentrischen Studie war der Prozentsatz an schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen sowohl hinsichtlich der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie als auch der Dinge, über die wir schon gesprochen haben – Vorhofflimmern, ventrikuläre Arrhythmien, höhergradige AV-Blockierungen bis hin zu Herzversagen und Blutungsereignissen –, deutlich höher als in den Studien, über die wir hier diskutieren. Ich darf noch mal daran erinnern, dass die Zahl der Patienten, auf deren Basis diese Aussagen hier getroffen werden, im niedrigen dreistelligen Bereich liegt. Dort sind es sehr viel mehr Patienten gewesen.

Eine andere Analyse, die in einer führenden kardiologischen Zeitschrift publiziert wurde, im *JACC*, zeigt eindeutig, dass die Auswertung der Datenbank der WHO – dort sind immerhin 13 500 Patienten registriert, die mit Ibrutinib behandelt wurden – eine viel höhere kardiovaskuläre Toxizität ergibt als die, die uns hier suggeriert wird. Wir haben natürlich auch alle Erfahrung aus der klinischen Situation. Ich sagte schon: Selbstverständlich ist Ibrutinib

für spezielle Patienten, die wir allerdings noch nicht zu 100 Prozent identifizieren können, ein wichtiger Wirkstoff. Auf der anderen Seite wage ich sehr zu bezweifeln, dass, wenn wir diesen Wirkstoff in der Erstlinientherapie einsetzen, alle Ärzte über die Kenntnisse zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen verfügen und diese Nebenwirkungen im Gespräch mit den Patienten so offen ansprechen, dass die Patienten sie auch richtig einordnen können, und bei der Überwachung hinsichtlich eines arteriellen Hochdrucks, hinsichtlich des Auftretens einer absoluten Arrhythmie eine Verschlechterung so schnell registrieren, dass wir handeln können.

Ich kann Ihnen ausnahmsweise mal einen Case Report schildern: Eine Anfang 60-jährige Frau bekommt Ibrutinib von mir, weil sie auf die anderen Therapien nicht anspricht, macht eine vierwöchige Schiffsreise, kommt zurück. Als sie das Schiff verlässt, kann sie nicht mehr sprechen, hat Vorhofflimmern, hat eine TIA, eine klassische Nebenwirkung, die in diesen beiden Real-World-Analysen mit allen Einschränkungen aufgetreten ist. Von daher sollte man das nicht entdramatisieren. Das sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die auftreten. Ich habe Herrn Wörmann nicht ganz verstanden. Wenn wir uns jetzt den Zusatznutzen anschauen hinsichtlich eines geringeren Schadens, den das IQWiG konstatiert hat, und uns die Hazard Ratio für das Überleben anschauen, dann sehen wir sogar an der Hazard Ratio eine ganz klare Tendenz zu einem Überlebensnachteil anhand dieser sehr überschaubaren Daten aus der iLLUMINATE-Studie. Von daher finde ich es besonders problematisch, aufgrund dieses angeblich geringeren, aber durchaus vorhandenen Risikos für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen einen Zusatznutzen zu attestieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi, Herrn Jantschak, Herrn Kuhn.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte zunächst einen Schritt zurückgehen, indem ich auf das antworte, was der Hersteller zu Beginn gesagt hatte, und zwar geht es darum, wie wir bei der Abwägung des Zusatznutzens vorgegangen sind. Wir haben in der Dossierbewertung in der Tat beschrieben, dass einerseits die fehlenden Daten zur Lebensqualität ausschlaggebend sind dafür, den Zusatznutzen herabzustufen, andererseits die tendenziell negativen Daten zum Gesamtüberleben. Ich glaube, dass es da weniger um die Effektschätzung selber geht, sondern eher darum, wie unsicher die Daten eigentlich sind. Wenn man sich einmal die Konfidenzen anschaut, dann muss man sagen: Das reicht von einer Halbierung des Mortalitätsrisikos bis fast zu einer Verdreifachung. Wir sind hier in einer Situation, in der wir ausschließlich auf Nebenwirkungen basierende Aussagen treffen können, weil sich nur da Effekte zeigen. Auf der anderen Seite muss man natürlich schauen: Ist das Arzneimittel denn insgesamt geeignet, um hinsichtlich der intendierten Wirkungen tatsächlich Unterschiede zu zeigen oder zumindest nicht schlechter zu sein als der Standard? Ich glaube, dass das auf Basis der Daten einfach nicht geht, weil die Daten so unsicher sind und die Präzision der Schätzung für das Gesamtüberleben einfach zuungunsten sein kann, sodass wir das hier nicht sagen können. So sind wir zu der Einschätzung gekommen.

Noch eine Anmerkung zu den Herzerkrankungen: Herr Ludwig hat ja gesagt, wir würden insgesamt einen Vorteil sehen. Das stimmt. Bei den Herzerkrankungen sehen wir auch den Nachteil, und wir haben hier – da gebe ich Ihnen vollkommen recht – ein Riesenproblem bei den Daten zu den Nebenwirkungen, weil die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen im Vergleichsarm nicht weiter beobachtet worden sind nach den vier Zyklen. In der Tat ist es

so, dass man in der Überlebenszeitanalyse tatsächlich nur Aussagen für die ersten Wochen machen kann. Das haben wir in unserer Bewertung so geschrieben. Bei den Herzerkrankungen zeigt sich trotzdem ein Nachteil, auch schon in dieser kurzen Zeit; den kann man da schon sehen. Bei den schweren Herzerkrankungen ist das nicht signifikant. Da gibt es den p-Wert zum Log-Rank-Test. Der liegt bei ungefähr 0,12, null gegen 13 Ereignisse in der Studie. Wäre das weiter beobachtet worden im Vergleichsarm, hätte man das da wahrscheinlich schon sehen können. Aber es ist hier auf Basis der Daten einfach nicht möglich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich war zwar jetzt noch nicht an der Reihe, aber ich wollte darauf replizieren. – Ich hatte in den einleitenden Worten bei der Mortalität ja auch auf die Gesamtstudie und auf unsere Sensitivitätsanalyse verwiesen. Wir haben ja einen Zuschnitt gemacht. Ich glaube, das war wichtig, um die Teilpopulation 2 eindeutig identifizieren zu können. Da haben wir jetzt drei Todesfälle mehr als im Kontrollarm. Sowohl in der größeren Gruppe der Gesamtstudie als auch in dem konservativeren Zuschnitt mit etwas weniger Patienten ist es bei Ibrutinib ein Todesfall weniger. In keinem Fall besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität.

Was die unterschiedlichen Beobachtungsdauern angeht, ist zu sagen: Das liegt natürlich im Therapieregime begründet. Hier, denke ich, kann man jetzt nicht sagen, dass wir die Ereignisse, die nach den sechs Monaten stattfinden, nicht berücksichtigen. Ich glaube, es ist korrekt, zu sagen: Bei der Schätzung der Hazard Ratio werden die ersten sechs Monate stärker gewichtet, und das führt dann praktisch zu einem Informationsverlust. Allerdings: Auch die EMA hat ja, was die Sicherheit angeht, hier keine – ich glaube, das Wort war „dramatisch“ – dramatischen Signale gesehen.

Ich würde aber auch gerne die Kollegen aus der Medizin bitten, insgesamt eine Einordnung der Aussagen, die zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen gemacht worden sind, vorzunehmen, wenn es erlaubt ist, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte aus der Medizin? – Bitte schön, Herr Goebel.

Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag): Es ist für mich jetzt nicht ganz einfach, das alles zu sortieren; denn da sind sehr viele Punkte genannt worden. Ich fange mal mit den Publikationen an, die Sie genannt haben, Herr Ludwig. Sie haben es angesprochen: größeres monozentrisches Zentrum, einzelne Publikationen. Natürlich nehmen wir diese potenziellen Nebenwirkungen sehr ernst. Aus diesem Grund findet ja auch wiederholt eine Evaluation des Sicherheitsrisikoprofils von Ibrutinib statt. Da fließen diese Daten auch mit ein, also die systematische Literaturrecherche, alle gemeldeten Nebenwirkungen und dann auch die Daten zur Sicherheit, die wir aus unseren Studien haben. Aus denen resultierend sind ja in Absprache mit den Gesundheitsbehörden keine großen Bedenken gesehen worden.

Darüber hinaus würde ich gerne noch auf die Aussagen von Herrn Spehn Bezug nehmen. Sie hatten von einer kumulativen Toxizität gesprochen. Sie hatten gesagt, dass die

Nebenwirkungen bei Ibrutinib erst später auftreten. Das kann ich anhand der Daten, die wir aus den Studien haben, nicht nachvollziehen. Da ist es im Gegenteil so, dass wir eher mehr Nebenwirkungen zu Beginn der Behandlung sehen, was auch mit einer zunehmenden Krankheitskontrolle erklärbar wäre, durch die dann die unerwünschten Nebenwirkungen, die durch die CLL ausgelöst sein können, abnehmen. Außerdem ist wichtig, dass jetzt auch Daten zur Langzeitsicherheit mit in die Fachinformation aufgenommen wurden. Hier sind Langzeitsicherheitsdaten von insgesamt 1 177 Patienten über einen Zeitraum von vier Jahren eingeflossen. Die mediane Behandlungsdauer der Patienten mit CLL betrug in dieser Untersuchung 45 Monate. Insgesamt waren es 807 Patienten mit einer CLL. Da hat man nicht feststellen können, dass es eine Zunahme gab. Vielmehr konnte das bekannte allgemeine Sicherheitsprofil mit Imbruvica® bestätigt werden. Die einzige Ausnahme, was ich einschränkend zugeben muss, ist das vermehrte Auftreten der Hypertonie; aber sonst ist es konsistent, und es können keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goebel. – Herr Ludwig, Sie hatten sich noch mal dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich muss das doch noch mal kommentieren. Zum Ersten: Diese beiden Arbeiten, die ich zitiert habe, sind vor zwei bis drei Monaten als Vollpublikation veröffentlicht worden; vorher waren es Poster auf dem ASH-Kongress. Es wäre schön, wenn Sie mir kurz erklären, inwiefern diese Daten, die wirklich bedrohlich sind, aus diesen beiden Arbeiten – das sind keine Journallen, sondern führende Fachzeitschriften der Kardiologie und der Hämatologie – bereits bei Ihrer Pharmakovigilanzbetrachtung berücksichtigt wurden.

Zum Zweiten möchte ich, weil das bisher gar nicht zur Sprache gekommen ist, einfach noch mal darauf hinweisen, dass klinische Studien, auch in der Hämatologie, natürlich ein sehr selektiertes Patientenkollektiv untersuchen. Dort werden kaum Patienten eingeschlossen, die bereits eine schwere kardiovaskuläre Erkrankung haben. Von daher werden natürlich die Nebenwirkungen, was die kardiovaskulären Nebenwirkungen angeht, dort immer deutlich geringer sein als in der Real-World-Situation; das ist ja gerade das Beunruhigende. Ob diese Dinge danach, in der Real-World-Situation, genauso sorgfältig, ich würde fast sagen: handverlesen betrachtet werden wie in einer klinischen Studie, wage ich angesichts der wirklich dramatischen aktuellen Berichte zur kardiovaskulären Toxizität zu bezweifeln.

Zum Dritten noch eine Frage; denn ich möchte einfach die Zahlen verstehen. Im EPAR wurde von zehn Todesfällen vs. drei gesprochen, also zehn im Ibrutinib-Arm und drei im Vergleichsarm. Wie erklären Sie sich diese Zahlen? Das ist für jemanden, der keine anderen Quellen hat, nicht ohne Weiteres verständlich.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Wir haben ja hier die Auswertung des Zuschnitts, also für die Patienten, die für FCR ungeeignet sind, vorgelegt. Da sehen wir neun vs. zwei Todesfälle, die aufgrund von Nebenwirkungen eingetreten sind. Aus dem CSR geht hervor, dass wir für den ersten Datenschnitt nur sieben Todesfälle und einen im Kontrollarm beurteilen können. Von den sieben Toten im Ibrutinib-Arm ist nur einer als „possibly related to ibrutinib“ eingeschätzt worden.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Eine zweite Frage noch zur Berücksichtigung dieser Dinge, die Sie angesprochen haben, im Bereich der Pharmakovigilanz. Wenn Sie sich die klinischen

Studien anschauen, dann steht da eigentlich immer drin: Die erwarteten Nebenwirkungen sind aufgetreten. – Das ist nicht ganz befriedigend für den, der gerne ein bisschen was Genaueres wissen möchte. Wenn Sie sich die Fachinformation anschauen, dann sehen Sie, dass die meisten kardiovaskulären Nebenwirkungen, die in diesen Arbeiten, die ich jetzt wiederholt genannt habe, festgestellt wurden, da überhaupt nicht drinstehen. Da steht – natürlich – arterielle Hypertonie drin, da steht Vorhofflimmern drin. Ich darf daran erinnern: Wenn ein Patient unter Ibrutinib Vorhofflimmern bekommt, benötigt er eine Antikoagulation. Das sind Patienten, die von vornherein eine erhöhte Blutungsneigung haben; Herr Wendtner hat auf die Mechanismen hingewiesen. Wenn die dann noch zusätzlich ein NOAK bekommen oder einen Vitamin-K-Antagonisten, wird diese Blutungsneigung natürlich noch erheblich verstärkt. Von daher wäre es wirklich interessant, zu wissen, wann diese Dinge jetzt irgendwann mal in die Fachinformation einfließen. Das ist meine konkrete Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Goebel.

Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag): Man muss einmal feststellen, wie valide die Ergebnisse sind und ob sie auch wirklich im Zusammenhang mit Ibrutinib stehen. Sie hatten die monozentrischen Studien angesprochen. Wir haben eine viel größere Datenbasis, anhand derer wir die Nebenwirkungen dann gegebenenfalls berücksichtigen.

Die Aussage, dass beim Vorhofflimmern, wenn es mit einer Antikoagulationstherapie therapiert werden muss, die Blutungsneigung erhöht ist, ist richtig; das haben wir auch gesehen. Das sehen wir aber nicht nur für Ibrutinib, sondern auch bei Antikoagulantien generell. Daraus jetzt zu postulieren, dass aufgrund der Komedikation mit Ibrutinib ein drastisch erhöhtes Risiko für eine Blutung besteht, kann ich so nicht nachvollziehen.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich wollte direkt auf die Frage der kardialen Todesfälle antworten. Sie sagten, es sei nur ein Todesfall eindeutig gewesen. Im EPAR ist auf Seite 56/57 von zehn vs. drei therapiebedingten Todesfällen, einem Cardiac Arrest, also einem plötzlichen Herzstillstand, einem Sudden Death – mit Sicherheit gilt so was als ein Rhythmustod – und einem Myokardinfarkt die Rede, und einmal steht da „death“. Wenn wir einen Patienten tot im Bett finden, bei dem wir das nicht erwartet haben, und überlegen: „Was kann dazu geführt haben?“, dann muss man sagen: Es gibt erstens und zweitens und drittens auch einen kardiovaskulären Grund, sei es eine Lungenembolie, sei es ein Herzinfarkt, sei es ein Cardiac Arrest oder was auch immer. Wir kommen hier also auf vier Todesfälle, die kardialen Nebenwirkungen zugeordnet werden. Das ist die Situation im EPAR.

Das Nächste ist die Häufigkeit des Vorhofflimmerns. Klar, die differiert, je nachdem, wann man das bestimmt; Sie sprechen in der Studie von 5,3 Prozent. Herr Professor Dührsen hat dazu beim letzten Update, finde ich, eine schöne Folie gezeigt. Da gibt er 12,3 Prozent vs. 0 für die iLLUMINATE-Studie an. Ich meine, er hat auch an der CLL-Studiengruppe teilgenommen. Von daher ist das so, glaube ich, auch zu niedrig gegriffen. Das andere ist, dass in dieser Untersuchung aus Ohio eben die Kurve mit der Zeit konstant ansteigt. Diese Nebenwirkung kann also unter Ibrutinib früh, in den ersten Wochen auftreten, aber es kommt zu einer kontinuierlichen Zunahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Replik Herr Sindern, und dann machen wir mit Herrn Jantschak und Herrn Kuhn weiter.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich möchte einmal die Zahlen aus dem EPAR erwähnen und kurz darstellen, wie die Dokumentation der Nebenwirkungen erfolgt. Das sind ja die Treatment Emergent Adverse Events, die protokollgemäß erhoben werden im Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage. Dann wird festgestellt: Ist das „related“ oder „possibly related“? Sie finden hier also in unserem Zuschnitt neun zu zwei TEAEs, und bei einem war dann „possibly related“ vergeben. Bei diesem Unterschied müssen Sie natürlich die unterschiedlichen Behandlungsdauern berücksichtigen. Das ist dann der Grund, weshalb wir die zeitadjustierten Auswertungen vornehmen. Aber gerade diese deutlichen Unterschiede sind natürlich nur vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Jetzt Herr Jantschak, dann Herr Kuhn.

Herr Dr. Jantschak: Ich fange jetzt einfach mal an mit zwei Fragen, die sich im Laufe der Diskussion ergeben haben, und zwar zunächst konkret an Herrn Wendtner. Sie haben die Studie E1912 erwähnt und den OS-Vorteil, der sich in dieser Studie gezeigt hat. Ich muss gestehen, ich bin jetzt nicht so tief in die Daten eingestiegen. Mir ist nur aufgefallen, dass die Ereignisrate bei den OS im einstelligen Bereich lag. Da ist zunächst die Frage, wie aussagekräftig zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts die OS-Ereignisse tatsächlich sind.

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

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Nachdem ich direkt angesprochen wurde, muss ich sagen: Es gab ein Update der E1912-Studie beim diesjährigen ASH. Die Updates zeigen inzwischen schon zweistellige Ereignisraten. Die sind noch nicht voll publiziert, sondern nur in Abstract-Form. Zu bedenken ist, dass eine Eins-zu-Zwei-Randomisierung stattfand zugunsten von Ibrutinib. Es erhielten also im Rahmen der Randomisierung im Vergleich zu FCR doppelt so viele Patienten Ibrutinib. Ja, es sind trotzdem überschaubare Todesfälle – Gott sei Dank –, aber auch im Update hat sich das bestätigt, was wir bereits vor einem Jahr nach einem 31-monatigen Follow-up gesehen haben. Also, es gibt einen OS-Vorteil zugunsten von Ibrutinib vs. FCR.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch mal Herr Jantschak, dann Herr Kuhn direkt dazu. Oder will Herr Kuhn vorher?

Herr Kuhn: Wenn es gerade um die E1912-Studie geht, würde ich kurz direkt dazu noch eine Frage stellen, und zwar an den pharmazeutischen Unternehmer. In dieser E1912-Studie wurde ja die Kombination aus Ibrutinib und Rituximab untersucht, die meines Wissens bei CLL im Moment nicht zugelassen ist. Gibt es denn vom pharmazeutischen Unternehmer Bestrebungen, auf Basis dieser Studie oder eventuell weiterer Studien die Kombination bei der CLL zur Zulassung zu bringen, oder gibt es die nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja, die Bestrebungen gibt es. Wir gehen davon aus, dass zum Ende des Jahres eine Zulassung erfolgt. Dann würden wir natürlich die Studie auch hier zur Nutzenbewertung vorlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Dr. Jantschak: Diese Frage hat sich auch bei mir ergeben, aber ich habe ja hier eine ganze Liste. Dann setze ich einfach mal fort, und zwar mit folgender Frage: Wir vergleichen ja hier in dieser Studie faktisch eine Therapie, die begrenzt ist auf sechs Zyklen, sechs Monate mit einer Therapie, die sich über, so wie ich das verstanden habe, fast 40 Monate erstreckt. Es ergibt sich aus den Daten für die Chlorambucil-Patienten ja ein therapiefreies Intervall von fast zwei Jahren. Da stellt sich für uns die Frage – die geht an die Fachgesellschaftler –, welchen Wert für den Patienten dieses therapiefreie Intervall hat und wie die Patienten in diesem Intervall geführt bzw. monitoriert werden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das Monitoring ist bei diesen Patienten engmaschig. Das ist ja relativ einfach mithilfe des Blutbildes. Ich hatte bei der Schreierei vorhin so ein bisschen das Gefühl, als würden die Patienten nicht sorgfältig gemonitort. Ich glaube schon, dass wir sie sorgfältig aufklären, auch über die Nebenwirkungen. Ob eine Intervalltherapie besser als eine Dauertherapie ist, wissen wir nicht. Das ist, glaube ich, eine wichtige Frage für die neuen oralen Therapien. Wir haben ja bei vielen anderen Erkrankungen mit chronischem Verlauf durchaus die Erfahrung gemacht, dass Intervalltherapien auch wirksam sind. Da im Moment keine Daten vorliegen, kann man das so nicht beantworten. Es wäre sehr wünschenswert, wenn das im Rahmen von Erhebungen der Lebensqualität erfasst würde, die wir hier nicht haben. Wir haben allerdings durchaus Erfahrungen von anderen Erkrankungen, dass Patienten unter einer Erhaltungstherapie manchmal eine höhere Lebensqualität haben als die, die diese Erhaltungstherapie nicht bekommen. Das hat aber möglicherweise etwas mit der engmaschigeren Arzt-Patienten-Betreuung zu tun und damit, dass dieses Loch nicht da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen dazu? – Nein. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Herr Wörmann, ich vermute, dass das Wort „Geschrei“ sich auf meine Stellungnahme von vorhin bezog. Das möchte ich dann vehement zurückweisen. Wir wissen heute, dass diese kardiovaskulären Nebenwirkungen gerade erst in den letzten Jahren deutlich geworden sind, und jemand, der auch weiterhin klinisch tätig ist, weiß aus der eigenen Praxis, dass die Aufklärung über Ibrutinib, was arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Nebenwirkungen angeht, häufig unzureichend ist. Das kann ich durch die Erfahrung mit eigenen aufgeklärten Patienten bestätigen. Von daher halte ich die Formulierung für etwas unglücklich.

Zur Frage: Natürlich, es gibt im Augenblick überhaupt keine Daten, die zeigen, dass ein Patient, der eine „Erhaltungstherapie“ – in Anführungsstrichen; was immer das in dem Zusammenhang bedeuten mag – mit Ibrutinib bei der CLL bekommt, eine bessere Lebensqualität aufweist als jemand, der sechs Zyklen Chlorambucil und einen monoklonalen Antikörper gegen CD20 bekommt und dann nichts mehr. Wir wissen alle, dass es bei der CLL zwar klare Richtlinien gibt, wann man eine Behandlung beginnen sollte. Wir wissen aber auch alle aus dem klinischen Alltag und auch aus diesen Real-World-Daten, dass die Frage, wann man aufhört oder ob man mehrere Zyklen gibt, teilweise unterschiedlich gehandhabt wird. Von daher ist das aus meinem Blickwinkel, aus meiner doch relativ langjährigen

Erfahrung in der Behandlung der CLL durchaus ein Vorteil, wenn man nach sechs Gaben aufhört und am Ende möglicherweise dasselbe Therapieergebnis bekommt, aber gleichzeitig keine kardiovaskulären Nebenwirkungen hat. Das ist, glaube ich, relativ offensichtlich.

Ich will, weil das vorhin ein bisschen durcheinandergeraten ist, noch mal klar betonen: Die kardiovaskulären Nebenwirkungen, die in vielen Studien beschrieben wurden, treten vorwiegend in den ersten sechs Monaten auf, das Vorhofflimmern im Durchschnitt nach drei Monaten. Wenn ein Patient diese sechs Monate ohne schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen überstanden hat, heißt das nicht, dass später keine mehr auftreten, aber zumindest sinkt die Wahrscheinlichkeit nach diesen sechs Monaten deutlich, dass derartige kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten. Trotzdem ist es – ich hatte es eingangs gesagt – ein wichtiger Wirkstoff, gar keine Frage. Aber wir haben keine Parameter, anhand derer wir derzeit sagen können: Dieser Patient bekommt schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen, und dieser bekommt keine. Vor diesem Hintergrund muss man die Patienten sehr gründlich, sehr engmaschig überwachen. Man wird natürlich trotzdem Ereignisse wie das, das ich geschildert habe – Vorhofflimmern mit anschließender TIA –, nicht verhindern können; denn das Vorhofflimmern wird nicht gerade zu dem Zeitpunkt auftreten, wo sich der Patient bei der ärztlichen Vorstellung befindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Rückfrage zu dem Komplex Nebenwirkungen, bezogen auf dieses therapiefreie Intervall. Bei den Patienten normalisieren sich nach Chlorambucil/Obinutuzumab die Blutwerte relativ schnell. Dann ist die Frage dort: Haben die ein erhöhtes Hintergrundrisiko für bestimmte unerwünschte Ereignisse bezogen auf eine, sagen wir mal, normale Kontrollgruppe, oder haben die auch noch ein Backgroundrisiko für weitere Nebenwirkungen, die sich aus der Therapie ergeben? Die Frage hat folgenden Hintergrund: Sie haben darauf hingewiesen, dass sich in den Raten der Time-to-Event-Analyse Unterschiede zum Nachteil von Ibrutinib zeigen, die allerdings nicht klar auswertbar sind, weil die Erhebung nach sechs Monaten abgebrochen wurde. Da ist tatsächlich die Frage: Wie geht das mit diesen Patienten nach Chlorambucil/Obinutuzumab weiter?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Das Hauptrisiko bei einer Alkylanzien-Therapie – und Chlorambucil gehört dazu – ist eine sekundäre Leukämie, die allerdings meines Wissens sehr selten ist bei der doch niedrigen Dosis von Chlorambucil. Wenn man das in höheren Dosen über mehrere Jahre gibt, mag das anders aussehen; aber das ist eigentlich die gefürchtetste Langzeitnebenwirkung. Die Frage, die Sie hatten, war: Haben die Patienten etwas davon, wenn man die Therapie aussetzen kann? Dafür gibt es seit Langem dieses schöne Wort TWiST, „time without symptoms or toxicity“, also keine Symptome, keine Toxizität. Das gilt eigentlich als ein positives Lebensqualitätsmerkmal. Wenn Symptome wieder auftreten, spricht: Allgemeinsymptome, Nachtschweiß oder Abgeschlagenheit, dann ist natürlich die TWiST-Zeit vorbei, dann ist wieder zu behandeln. Aber ansonsten wird das von den Patienten als positiv empfunden, und das geht ja bei etlichen Patienten sogar über viele Jahre. Dann wäre die Alternative gewesen in diesen Jahren, die ganze Zeit Ibrutinib zu nehmen. Da ist also die Therapiefreiheit doch schon ein Gewinn für die Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern, dann Herr Wendtner. Wen hatte ich da vorne noch? – Dann machen wir mal die beiden. – Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Nur kurz zur Korrektur: Wir haben die Beobachtung nicht abgebrochen. Sie ging weiter, natürlich insbesondere im Ibrutinib-Arm, solange die Patienten unter Therapie standen, auch danach noch 30 Tage. Darüber hinaus gab es regelmäßige Dokumentationen. Deshalb: Es ist kein Abbruch der Dokumentation und der Erfassung der Nebenwirkungen. Sie finden im EPAR – ich glaube, das ist die Passage, die eben zitiert worden ist – auch Darstellungen, wo eine frühe mit einer späteren Phase hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen verglichen wird. Sie sehen also: Das ist in der Dokumentation enthalten, das ist ausgewertet und geht natürlich auch in die Safety-Bewertung der EMA ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi sofort dazu, dann Herr Jantschak, auch sofort dazu, dann Herr Wendtner.

Herr Dr. Vervölgyi: Weil Sie es jetzt schon zweimal gesagt hatten, Herr Sindern, weise ich darauf hin: Die Beobachtung im Vergleichsarm hört nach sechs Monaten auf. Das sieht man an den Kaplan-Meier-Kurven. Nach Monat IX ist kein Patient mehr unter Risiko, das heißt, die Beobachtung hört einfach auf. Das bedeutet für die Überlebenszeitanalyse auch, dass nicht die Zeit der ersten sechs Monate höher gewichtet wird, sondern dass die ausschließlich gewichtet wird; denn danach gibt es keinen Vergleich mehr. Das heißt, es gibt tatsächlich nur Auswertungen bis Monat IX. Das bedeutet aber auch, dass man sich dann in der Interpretation maßgeblich die Kaplan-Meier-Kurven anschauen muss und dann schauen muss, wie der weitere Verlauf im Ibrutinib-Arm ist. Aber trotzdem hört die Beobachtung – und das sieht man an den Kaplan-Meier-Kurven – im Vergleichsarm nach sechs Monaten auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Tomeczkowski.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Sie haben recht: Es war ein Patient im Kontrollarm bis Monat IX bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und noch einer bei den schweren bis Monat XXVII. Man muss erklären: Die Ärzte hatten die Möglichkeit, Adverse Events weiterhin als Treatment-related einzustufen, wenn sie der Meinung waren, dass das Ereignis, das sie sehen, im Zusammenhang mit der Behandlung steht. Deswegen sind auch im Kontrollarm nach diesen sechs Monaten, was richtig ist, noch zwei Ereignisse aufgetreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu noch mal Herr Jantschak, dann Herr Wendtner, und dann gehen wir in der normalen Liste weiter.

Herr Dr. Jantschak: Hat sich eigentlich erledigt. Herr Vervölgyi hatte ja schon ausgeführt, was im IQWiG-Bericht steht: 40 Monate vs. 6 Monate Beobachtungsdauer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Kurz als Response zu Herrn Jantschak. Ergänzend zu den Ausführungen von Herrn Ludwig, was sich nach der Therapie mit Chlorambucil/Obinutuzumab bei den Patienten beobachten lässt: Natürlich gibt es Patienten,

die noch eine gewisse Zytopenie aufweisen, auch nach Therapiebeendigung, das heißt, das Infektrisiko ist da. Wir wissen auch bezüglich der zwei Tumoren, dass das eher seltener myeloische Neoplasien sind. AML ist sehr selten in unseren großen Phase-III-Studien. Nebenbemerkung: iLLUMINATE war keine Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe. Wir wissen von Phase-III-Studien der DCLLSG, dass insbesondere SPM, sekundäre primäre Malignome, also Hauttumore, ein Thema darstellen. Das ist auch unter den neuen Substanzen zu beobachten, auch unter Ibrutinib, Venetoclax etc. In bisherigen Analysen sind die Unterschiede nicht signifikant; aber das sind Dinge, die wir eben auch bedenken müssen.

Noch zu Ihrer Anmerkung, Herr Jantschak, zur therapiefreien Zeit: Wir sprechen hier letztendlich nicht von Jahren, sondern, wenn wir die iLLUMINATE-Studie betrachten, von 22 Monaten medianem PFS. Gerade diese Studie zeigt ja, dass die Patienten unter Chlorambucil/Rituximab leider keinen Benefit haben, dass sie viele Jahre ohne Therapie laufen können. Das verschmälert sich leider auch noch für Patienten mit einem unmutierten IgHV-Status. Das sind nämlich die Risikopatienten, die auf die klassische Chemoimmuntherapie nicht so gut ansprechen. Ich kann Ihnen aus klinischer Erfahrung sagen: Ein Patient, der nach nicht einmal zwei Jahren ein Rezidiv erlebt, hat auch eine psychische Belastung, allein durch die Diagnosestellung eines Rezidivs. Es ist also nicht so, dass man sagt, er kann sorgenfrei in die Zukunft schauen. Ich stimme Herrn Wörmann zu: Es ist im Alltag einfacher, einen Patienten zu führen, der kontinuierlich Therapien bekommt. Es gibt eine hohe Arzt-Patienten-Bindung. Das kann auch, sage ich mal, zu einer Sicherung der Situation des Patienten, auch in psychologischer Hinsicht, führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, war das Ihr Katalog? Dann machen wir mit Herrn Kuhn weiter, dann Frau Müller.

Herr Kuhn: Ich hätte noch eine methodische Rückfrage zu den Nebenwirkungen, vor allem an die AkdÄ, die das ja in der Stellungnahme kritisch diskutiert hat. Wir haben jetzt schon zwei Punkte diskutiert. Der erste Punkt war, dass die Nebenwirkungen unter Chlorambucil typischerweise sehr früh auftreten – das sind die Infusionsreaktionen, das ist Übelkeit, das sind Neutropenien – und die wichtigen Nebenwirkungen unter Ibrutinib – das hatten Sie angesprochen, Herr Spehn – typischerweise eher im Verlauf, eher später. Auf der anderen Seite haben wir auch diskutiert, dass die Zyklenzahl von Chlorambucil/Obinutuzumab vorab begrenzt ist. Bei der Kaplan-Meier-Methodik, die hier verwendet wurde, gehen wir ja davon aus, dass sich das Nebenwirkungsrisiko, das unter der Behandlung auftritt, anschließend fortsetzt. Wir hatten aber – und so habe ich Sie schon verstanden – diskutiert, dass nach Absetzen oder nach Beendigung der vier oder sechs Zyklen Chlorambucil/Obinutuzumab in der Regel davon auszugehen ist, dass die Patienten weniger Nebenwirkungen bzw. keine Toxizität mehr haben. Vor dem Hintergrund – das hatten Sie ja auch in der Stellungnahme diskutiert – stellt sich für mich schon die Frage, inwieweit die Kaplan-Meier-Methodik in diesem konkreten Fall geeignet ist, um die Nebenwirkungen dieser beiden Therapieschemata oder Therapiearten zu vergleichen. Sie schreiben in der Stellungnahme, dass diese Methodik aus Ihrer Sicht nicht zielführend ist. Es wäre gut, wenn Sie das noch einmal ausführen könnten.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst zur ersten Frage: Unter Chlorambucil treten eher selten Infusionsreaktionen auf, weil das eine orale Therapie ist. Es ist der monoklonale Antikörper, der die Infusionsreaktionen verursacht. Die anderen Nebenwirkungen – da

stimme ich mit Herrn Wendtner vollkommen überein – sind ja genannt worden: Die Hämatotoxizität spielt keine große Rolle, klinisch gesehen, weil man sie überwacht und dementsprechend gegebenenfalls Zyklen verschiebt oder wartet, bis eine Regeneration eingetreten ist, und weil sie nach Absetzen von Chlorambucil sowieso nicht mehr auftritt; das ist der eine Punkt. Zu Ihrer Frage bezüglich der Kaplan-Meier-Methodik: Sie ist aufgrund dieser unterschiedlichen Dynamik unter einer Dauertherapie mit Ibrutinib und sechs Zyklen Chlorambucil plus monoklonalem Antikörper sicherlich nicht besonders gut geeignet, derartige Nebenwirkungen richtig zu erfassen.

Ich wollte eine Sache kurz noch richtigstellen, damit es auch im Protokoll vermerkt ist: Ich habe überhaupt keine Zweifel, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose eine ungünstige genetische Konstellation haben – nichtmutierter IgHV-Status, TP53-Mutationen usw. sind angesprochen worden –, geeignet sind, um von Ibrutinib zu profitieren, und ich würde diese Patienten, wenn ich die klinische Entscheidung treffe, auch behandeln, aber nicht alle Patienten; darum geht es mir und auch der AkdÄ letztlich. Das sind Patienten, die von vornherein einen eindeutigen prognostischen Faktor haben, der ungünstig ist, und mit der herkömmlichen Therapie nicht gut zu behandeln sind. Viele andere Patienten sind aber mit Chlorambucil plus monoklonalem Antikörper gut zu behandeln, profitieren davon und haben danach auch einen unterschiedlich langen Zeitraum der Therapiefreiheit, was für diese Patienten durchaus von Vorteil ist. – Wollen Sie noch etwas zur Kaplan-Meier-Kurve sagen, Herr Spehn?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nein, nur so viel, dass die kumulative Inzidenz bei diesen unterschiedlichen zeitlichen Abläufen der Toxizität unseres Erachtens einfach viel besser geeignet ist als die Zeit bis zum Auftreten einer Nebenwirkung. Das andere: Es geht um die Patienten, die dafür geeignet sind, Ibrutinib zu bekommen, und bei denen es sinnvoll ist. Wenn jetzt diese Patienten rezidivieren und früh rezidivieren, ist klar, dass sie ein hohes Risiko haben vonseiten der CLL. Dann kommt es nur darauf an, wie hoch das kardiovaskuläre Risiko ist. Das muss gegeneinander abgewogen werden. In der Studie der Primärtherapie gegen FCR von Scheinfeld waren das junge Patienten, ich vermute mal, mit deutlich weniger kardiovaskulären Problemen und zum Teil einer Hochrisiko-CLL mit vielen unmutierten Formen. Bei denen ergibt dann das Nutzen-Schaden-Verhältnis einen positiven Wert, einschließlich verlängertem Überleben. Bei der Population in iLLUMINATE sieht das eben nicht so aus. Das sind ältere Patienten. Hier sind auch Patienten dabei mit Chromosomenaberration, also der 17p-Deletion und der TP53-Mutation, und diesen kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei denen fällt das Ergebnis dann netto lange nicht so gut aus wie in der Arbeit von Scheinfeld mit den jungen Patienten. Im Falle eines Rezidivs nach einer Chlorambucil- und CD20-Therapie Ibrutinib oder Venetoclax zu geben, ist dann eine andere Frage. Das ist dann sicher sinnvoll. Wir haben unsere Probleme mit der Primärtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Herr Wörmann, Sie hatten sich gemeldet zur Frage der grundsätzlichen methodischen Geeignetheit der Kaplan-Meier-Systematik. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will nicht grundsätzlich in die Details gehen. Viele der Nebenwirkungen von Ibrutinib tauchen früh auf, gerade die Hautblutung. Insofern passt das,

glaube ich, nicht ganz von den Armen bezüglich der unterschiedlichen Verteilung der Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch einmal Herr Wendtner, dann Herr Tomeczkowski. Dann gehen wir der Reihe nach weiter: Frau Müller, Frau Holtkamp, Frau Groß, Herr Jantschak. – Bitte, Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Eine Anmerkung zu der Patientenpopulation von iLLUMINATE: Ich glaube, wir sind uns einig, dass Patienten mit einem unmutierten IgHV-Status einen Benefit von neuen Substanzen haben und heutzutage, so sagt es die DGHO auch in ihren Onkopedia-Leitlinien, primär nicht mit einer Chemoimmuntherapie behandelt werden sollten. In der iLLUMINATE-Studie lag der Anteil der Patienten mit einem unmutierten IgHV-Status im Bereich von 60 Prozent. Mehr als die Hälfte der Patienten hatten also dieses Risikokriterium. Von daher ist es keine Minorität, die außerhalb einer Studienfrage, eigentlich im Konsens, zumindest der DGHO, mit einer neuen Substanz primär in einer Erstlinientherapie heutzutage in Deutschland so behandelt werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Tomeczkowski.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Ich wollte noch einmal kurz auf Herrn Kuhn replizieren. Wir haben ja bei den schweren Nebenwirkungen Vorteile in der zeitadjustierten Analyse. Im Kontrollarm erleiden die Patienten im Median nach zwei Monaten ein schweres Adverse Event und im Ibrutinib-Arm nach sechs Monaten. Sie haben ja in den Raum gestellt, ob das nicht über die Neutropenien zu erklären ist, die typisch für Chlorambucil sind. Wir haben eine Sensitivitätsanalyse gemacht, in der wir die Neutropenien herausgerechnet haben. Die Vorteile bei der Zeit bis zum Erreichen eines schweren Ereignisses bleiben dann bestehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, jetzt können Sie weitermachen. Dann kommen Frau Müller – das rechne ich dann als eine Wortmeldung –, Frau Holtkamp, Frau Groß und noch einmal Herr Vervölgyi. Dann sollten wir zur nächsten Anhörung gehen; wir haben ja noch eine.

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage zum IgHV-Status: Wie viele IgHV-unmutierte Patienten waren in der hier relevanten Teilpopulation enthalten? Die Teilpopulation wurde ja primär gebildet auf Basis dieser Kriterien TP53-Mutation und 17p-negative Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Heymann.

Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag): Ich kann etwas zum IgHV-Status und zur Verteilung zwischen den beiden Armen sagen. Im Ibrutinib-Arm haben wir insgesamt 43 Patienten, was 58,9 Prozent entspricht, und im Chlorambucil-Arm haben wir 32 Patienten, was 44,4 Prozent entspricht, bei den IgHV-unmutierten und hinsichtlich der IgHV-mutierten Patienten sind wir im Ibrutinib-Arm bei 34,2 Prozent der Patienten und im Chlorambucil-Arm bei 47,2 Prozent der Patienten, was äquivalent 25 Patienten im Ibrutinib-Arm und 34 Patienten im Chlorambucil-Arm entspricht.

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

Herr Dr. Jantschak: Die Frage geht an die Fachgesellschaftler. Das ist doch dann eigentlich die Mehrzahl der Patienten, die Sie nicht mit Ibrutinib behandeln würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jetzt geht es wirklich durcheinander. – Die unmutierten Patienten werden behandelt.

(Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Hatte ich gesagt!)

Das waren 60 Prozent, hat Herr Wendtner gesagt. 58,9 Prozent kamen jetzt hier heraus. Wir halten die Daten für einigermaßen gleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eine Lanze für die Kaplan-Meier-Systematik brechen und das, was Herr Wörmann eben hier aus klinischer Sicht vorgetragen hat, noch einmal anhand der Kaplan-Meier-Kurven zu den SAEs kurz – das wollte ich eigentlich sagen – erläutern. Es stimmt tatsächlich: Unter Ibrutinib werden die Nebenwirkungen natürlich länger erfasst, weil die Erfassungsdauer deutlich länger ist. Aber man sieht eben auch in dieser schönen Kaplan-Meier-Kurve, dass wir bis zu dem Zeitraum zwischen Monat IX und Monat XII, wo die Zahl der „patients at risk“ im Vergleichsarm auf null runtergeht, wir also gar nichts mehr haben – Herr Vervölgyi hat es erläutert –, im Prinzip schon bei ungefähr 40 Prozent, Pi mal Daumen, der Patienten im Ibrutinib-Arm sind, die das erste SAE hatten, also in der Time-to-Event-Analyse. Man kann also sagen, dass der größere Teil der Ibrutinib-Ereignisse tatsächlich in dem Zeitraum aufgetreten ist, in dem man auch vom Vergleichsarm noch Daten hat; natürlich nicht alle, das ist richtig, aber darauf wollte ich noch einmal hinweisen.

Eine letzte Frage: Wir könnten uns ganz viele dieser Diskussionen, die wir jetzt hier führen, sparen, wenn Sie Lebensqualitätsdaten, die ja in der Indikation superwichtig sind, vorlegen würden, weil das OS, wenn es nicht toxizitätsbedingt schlechter wird – und darüber kann man hier nichts sagen –, einfach nicht den Stellenwert hat. Warum haben wir die nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hatte ich zwei Wortmeldungen von Herrn Ludwig, der den Kopf geschüttelt hat, als Frau Müller eben auf die zeitliche Verteilung der Nebenwirkungsereignisse hingewiesen hat, und Herrn Wörmann. Dann vom pU noch eine Antwort zur Frage: Wieso keine Lebensqualitätsdaten? – Herr Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe zunehmend den Kopf geschüttelt, also muss ich jetzt aufpassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ob das jetzt mit einer Steigerung versehen war, konnte ich von hier aus nicht sehen.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich hatte ja vorhin schon darauf hingewiesen, dass die kardiovaskulären Nebenwirkungen, die ich als besonders relevant für die Patienten ansehe, früh auftreten. Das ist in der Diskussion etwas durcheinandergegangen. Bei aller Kritik an Real-World-Daten: Das zeigen sehr deutlich auch die Real-World-Daten. Diese Nebenwirkungen treten in den ersten sechs Monaten auf und danach kaum noch. Das heißt,

wenn ein Patient, den Sie mit Ibrutinib behandeln, das zwei Jahre ohne große kardiovaskuläre Nebenwirkungen nimmt, dann können Sie relativ ruhig schlafen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wörmann zum guten Schlaf.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz, weil es mit der Mutation vielleicht ein bisschen durcheinandergangen war: Wir reden über verschiedene Arten von Mutationen. Wir reden einmal über genetische Aberration. Ein Beispiel dafür ist TP53. Das ist eine Mutation. Der Status der Immunglobin-Schwerketten-Gen-Umlagerung ist ein völlig anderer genetischer Status. Das ist ein Maß dafür, wie weit die initiale Zielzelle der malignen Transformation schon in der B-Zell-Proliferation, der B-Zell-Differenzierung fortgeschritten ist. Dann sind unmutiert und mutiert hochgradig diskriminierende Merkmale für gutes und schlechtes Ansprechen. Das hat nichts mit den genetischen Aberrationen wie TP53 zu tun. Die IgHV-unmutierten Patienten sind die, die besonders gut auf die Kinaseinhibitoren ansprechen. Das ging eben durcheinander, als wenn alles in einer Schublade wäre. Deswegen wollte ich das gleich klarstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt der pU zur Lebensqualität, also der Kritik von Frau Müller. – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja, es ist sicherlich korrekt: Über den EQ-5D hinaus haben wir kein PRO-Instrument. Historisch mag ja eine Rolle gespielt haben, dass zeitgleich bzw. zuvor auch Studien im Anwendungsgebiet durchgeführt worden sind, in denen Lebensqualität auch erfasst worden ist. Man hat sich darüber hinaus – das ist jetzt eine historische Erklärung – auch keinen Erkenntnisgewinn erwartet. Vielleicht war auch die Erfahrung, dass die Instrumente hier in der Frontline nicht so sensitiv sind. Ich will hier aber auch gar nicht den Eindruck erwecken, dass ich das rechtfertigen möchte. Wir bedauern das auch. An unserer klaren Aussage, dass Lebensqualitätsmessungen wichtig sind – wir wissen ja, welche Rolle das hier spielt –, gibt es keinen Zweifel; aber bei einer globalen Studie haben wir nicht immer das letzte Wort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, dann Frau Groß, dann Herr Vervölgyi.

Frau Holtkamp: Vorab: Aus Patientensicht hätte ich das natürlich auch sehr begrüßt, wenn Lebensqualität erhoben worden wäre, dann müssten wir hier nicht so viel spekulieren, was der Patient tatsächlich präferiert.

Meine Frage geht insbesondere an die Kliniker. Es geht ja hier nicht nur um Ibrutinib, sondern es geht insbesondere auch um die Kombination von Ibrutinib und Obinutuzumab. Da würde mich interessieren, bei welchen Patienten Sie denn jetzt diese Kombination einsetzen würden in der Erstlinientherapie – darum geht es ja hier –, gerade im Vergleich zur Ibrutinib-Monotherapie; denn die Zulassung ist ja sehr breit, breiter als die Kriterien in der Studie. Es gibt die Theorie, dass Ibrutinib möglicherweise die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität hemmt. Das betrifft ja die Frage: Ist das wirklich so sinnvoll, oder wäre vielleicht eine Monotherapie ausreichend oder vielleicht eine Kombination mit Venetoclax interessanter? Die zweite Frage ist: Der IgHV-Mutationsstatus ist ja jetzt schon mehrfach in

der Diskussion durchgeschienen. Ich habe sie jetzt so verstanden, dass das für Sie ein ganz klares Kriterium für die Therapieentscheidung ist. Ist das richtig?

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

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Zunächst zu Ihrer zweiten Frage; die ist schnell zu beantworten. Es ist korrekt: Der IgHV-Mutationsstatus ist ein Stratifikator für die Therapieentscheidung, auch für die Primärtherapie. Simpel zusammengefasst: Ein Patient mit einem unmutierten IgHV-Status würde heutzutage primär mit einem Kinaseinhibitor, also in der Regel mit Ibrutinib mono, so die Empfehlung der Onkopedia-Leitlinie, behandelt werden, unabhängig von Fitness, Alter etc.

Zu Ihrem erstgenannten Punkt. Ja, es gibt In-vitro-Daten, deren Erhebung schon ein paar Jahre zurückliegt und die gezeigt haben, dass ein primärer Einsatz von Ibrutinib die zelluläre Zytotoxizität von Rituximab – das war der Gegenstand der Versuche – minimieren könnte. Es gibt allerdings auch gegenläufige In-vitro-Daten, die klar belegen, dass additive bis synergistische Effekte durch den Einsatz von Obinutuzumab bestehen. Wir haben bei der iLLUMINATE-Studie, über die wir ja heute diskutieren, das große Dilemma, dass kein Ibrutinib-Monotherapie-Arm mitgeführt wurde. Von daher ist Ihre Rückfrage berechtigt. Wir können aus iLLUMINATE nicht den Rückschluss ziehen, ob Ibrutinib oder Ibrutinib/Obinutuzumab besser ist. Es sind nur indirekte Schlüsse möglich. Wir wissen, dass Obinutuzumab bei einer CLL – hier darf ich auf das CLL11-Protokoll der Deutschen CLL-Studiengruppe hinweisen – prinzipiell potenter ist als Rituximab. Chlorambucil/Obinutuzumab war der klare Sieger im Vergleich zu Chlorambucil/Rituximab, nicht nur PFS-, sondern auch OS-mäßig. Es gibt den sogenannten ELEVATE-Trial, eine Studie, die Acalabrutinib, also einen BTK-Inhibitor der zweiten Generation plus/minus Obinutuzumab getestet hat; die Studie wurde beim ASH gezeigt. Hier zeigte sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,49 zugunsten des Acalabrutinib/Obinutuzumab-Arms vs. Acalabrutinib alleine. Das heißt, wir können leider nur indirekte Analogieschlüsse ziehen.

Jetzt zu Ihrer eigentlichen Frage: Wann würden wir, wann würde ich es in der klinischen Situation einsetzen? Ich denke, Patienten mit einem hohen Tumorbulk, vielleicht auch sehr hohen Leukozytenzahlen, die eine schnelle Response benötigen, wären Patienten, die von dieser Kombination primär profitieren würden. Ich weiß natürlich nicht, ob eine Monotherapie mit Ibrutinib genauso gut wäre. Aber wenn ich schnell eine Response haben möchte, wäre der Antikörper von Nutzen. Also: Die Option würde der Kliniker gerne in der Hand haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Da die Zeit fortgeschritten ist, kann ich es kurz machen. Die Patienten, die Herr Wendtner eben genannt hat, würde ich auch behandeln plus die wiederholt genannten genetischen Probleme, also 17p-Deletion, TP53-Mutation und der Wildtyp des unmutierten Ig-Schwerkettengens. Bezüglich Obinutuzumab und Rituximab – das müssen wir heute nicht diskutieren – würde ich mich anders verhalten als Herr Wendtner, weil mich die Daten nicht überzeugen, weil ich sie eher als eine Strategie sehe, den Eintritt von Biosimilars in den Markt der CLL-Behandlung zu verzögern. Das ist aber ein anderes Thema; darauf muss man nicht eingehen. Aber ich glaube, die klinische

Einschätzung, wann man außerhalb dieser Studie mit Ibrutinib beginnt, ist relativ eindeutig. Und natürlich: Ich würde den Patienten – das geschieht ja schon im Alltag, wie wir gehört haben – sehr gründlich untersuchen hinsichtlich seiner kardiovaskulären Risikofaktoren, und bei älteren Patienten, deutlich über 65, wäre ich eher zurückhaltend und würde ganz genau überlegen, ob die klinische Situation aufgrund der bisher relativ dürftigen Daten den Ibrutinib-Einsatz rechtfertigt, unabhängig von den genetischen Veränderungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, Sie sind noch dran.

Frau Holtkamp: Einmal zu diesem Thema Acalabrutinib. Da scheint es ja offenbar nicht so zu sein, dass die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität beeinträchtigt wird. Das ist ja der große Unterschied. Frage an Herrn Ludwig: Sie würden zwischen Rituximab und Obinutuzumab nicht so einen großen Unterschied sehen, also der Stellenwert ist für Sie dann nicht gegeben?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde einen CD20-Antikörper nehmen, und ich würde Rituximab nehmen. Der andere Punkt ist sicherlich wichtig, dass man sich diese zweite Generation der BTK-Inhibitoren jetzt genau anschaut; denn wir haben ja die leise Hoffnung, dass sie möglicherweise nicht diese kardiovaskulären Nebenwirkungen haben, die wir deutlich dramatischer beurteilen als die DGHO. Von daher – das ist ja auch die Hoffnung, die in den Postern oder Beiträgen beim ASH übergekommen ist – haben die möglicherweise eine geringere kardiovaskuläre Toxizität und werden dann mittelfristig Ibrutinib ersetzen. Aber die Daten liegen noch nicht auf dem Tisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt habe ich Frau Groß, dann Herrn Vervölgyi und Herrn Jantschak. Dann würde ich Schluss machen wollen.

Frau Groß: Ich habe noch eine Frage zur Dosierung von Chlorambucil. Weil das ja auch eine Kritik vonseiten der AkdÄ war, dass es zu niedrig dosiert sei, wollte ich da noch mal nachfragen: Ist es tatsächlich so, dass man das so sagen kann, dass die Dosierung zu niedrig ist, insbesondere hier auch in Kombination mit Obinutuzumab? Würde man eine höhere Dosierung geben? Sind das gängige klinische Protokolle, dass man die Dosis steigert bis zum Auftreten der Toxizität, oder ist das Schema, das in der Studie verwendet wurde, ein gängiges?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wendtner und dann Herr Spehn.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Die Dosis mit 0,5 mg/kg Körpergewicht entspricht dem Standard, wie in CLL11, der Zulassungsstudie der Deutschen CLL-Studiengruppe, definiert. Man darf trefflich streiten über die Dauer der Therapie, hier sechs Monate. Wir kennen aus anderen Protokollen Therapien mit einer Dauer von bis zu zwölf Monaten. Fairerweise muss man sagen: Die mediane Behandlungszeit in der Zulassungsstudie CLL11 lag bei 7,5 Monaten, also leicht darüber.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, dann Herr Goebel.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Diese Dosis hat sich eingebürgert, aber nicht überall. Die Gruppe um Hillmann in Großbritannien hat eine höhere Dosis genommen, die der ursprünglichen,

früher empfohlenen Dosis entspricht, und hatte damit auch ein längeres – es ist natürlich schwer, die Studien zu vergleichen – PFS. Formal ist es so, dass die eskalierende Dosis in der Fachinformation empfohlen wird, sowohl in der Chlorambucil-Monotherapie als auch in der Kombination mit Prednison. Das galt bis 2011 oder 2012 oder 2013, dann kam diese CLL11-Studie. Die vorherige Studiengruppe hatte Probleme gehabt, zu organisieren, dass die Dosis kontinuierlich eskaliert wird, und hat dann den Durchschnitt der letzten Studie – 0,5 mg – als fixierte Dosis genommen. Die ist aber dann netto insgesamt niedriger als die frühere Dosis, mit der retrospektiv gearbeitet wurde. Die kam im Median auf etwa 0,8 bis 0,9 mg durch die Eskalation. Wirksam ist beides. Die höhere Dosis ist natürlich ein Stück wirksamer. Das Hochdosieren an die Toxizität heran hat natürlich auch einen besonderen Charme, ist aber mittlerweile von der Realität überholt. Es wird jetzt mittlerweile fix dosiert. Allerdings ist das nie gegeneinander getestet worden; das ist damals etwas willkürlich eingeführt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch mal Herr Wendtner. – Für mich ist jetzt die Frage: Sie kritisieren die Dosis von 0,5 mg, sagen aber, sie sei eigentlich der Standard. Den Standard stellen Sie infrage. Aber es ist der Standard?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es ist mittlerweile der Standard.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Kurze Anmerkung für die Personen im Raum, die nicht täglich mit Chlorambucil umgehen: Die Startdosis liegt bei 0,4 mg und wird auf maximal 0,8 mg eskaliert. Wie korrekt ausgeführt wurde: 0,5 mg war die mediane Dosis im Rahmen der CLL11-Studie. In allen weiteren Protokollen der Deutschen CLL-Studiengruppe wird deswegen mit einer Dosis von 0,5 mg, die ja nur leicht über der Ex-Studien-Startdosis liegt, gearbeitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch ergänzend Herrn Goebel und dann Herrn Vervölgyi und Herrn Jantschak.

Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag): Ich denke, man sollte noch mal festhalten, dass das die zugelassene Dosierung ist und wir uns natürlich in der Studie gegen eine zugelassene Dosierung vergleichen wollten. In Bezug auf die Wirksamkeit ist zu sagen: Mir sind keine randomisierten Studien bekannt, die zeigen, ob eine höhere Dosis an Chlorambucil wirklich mehr Wirksamkeit bringen würde. Das ist für mich spekulativ. Aber wichtig in dieser Studie ist: Wir haben in dem Vergleichsarm die zugelassene Dosis von Chlorambucil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi und dann Herr Jantschak.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine kurze Frage. Es geht um die Datenschnitte, vor allem den zweiten Datenschnitt der iLLUMINATE-Studie. Im EPAR ist eine Updateanalyse vom 28. Februar genannt. Sie hatten im Dossier einen Datenschnitt vom 26. Februar eingereicht. Meine Frage ist, ob das die gleichen sind und ob das der Datenschnitt ist, der von der EMA nachgefordert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Heymann.

Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag): Wir haben auch gesehen, dass da ein anderes Datum genannt worden ist; aber wir gehen davon aus, dass das definitiv der vom 26. Februar 2019 ist und dass es kurz danach nicht noch mal einen Datenschnitt gegeben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Jetzt Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Meine Frage bezieht sich auch auf diesen zweiten Datenschnitt. Das heißt, das ist ein Datenschnitt, der von der EMA angefordert wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Heymann.

Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag): Jein. Zum jährlich stattfindenden ASH gibt es immer einen Publikationsdatenschnitt. Das war der Grundtenor für diesen Datenschnitt. Die EMA hat in ihrem Bericht aber gewünscht, noch einmal Efficacy-Daten zu sehen, weil der erste Datenschnitt vom 28. März 2018 war, und in diesem Kontext erfolgte dann quasi die Vorlage der Daten bei der EMA, auch aus dem Datenschnitt vom 26. Februar 2019.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, also nicht willkürlich? Er ist gemacht worden für den ASH, aber die EMA wollte auch Daten?

Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine.

Kurze Zusammenfassung der letzten anderthalb Stunden, Herr Sindern. Dann geht es sofort fließend über zu Morbus Waldenström. Dazwischen muss ich aber noch mal die Anwesenheit feststellen, weil ein paar Teilnehmer gehen dürfen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Prima, vielen Dank. – Wir haben hier heute insbesondere über die Sicherheit der Kombination von Ibrutinib und Obinutuzumab gesprochen und deutlich unterschiedliche Positionen, wie man diesen Unterschied bzw. das Ausmaß des Zusatznutzens bemessen soll, gehört. Wir sehen vor allen Dingen in übergeordneten Kategorien bei den schwerwiegenden und den schweren unerwünschten Ereignissen einen deutlichen Unterschied in den zeitadjustierten Auswertungen. Ich glaube, aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern führt auch kein Weg an diesen zeitadjustierten Auswertungen vorbei, die so auch korrekt und aussagekräftig sind. Die Frage ist dann: Gibt es einen Grund für eine Herabstufung des Zusatznutzens? Hier haben wir insbesondere über die Mortalität gesprochen. In dieser Studie, die zum jetzigen Zeitpunkt sicher als unreif zu bezeichnen ist, besteht aus unserer Sicht kein Grund dafür. Da muss ich sagen: Wenn Sie sich die Mortalitätszahlen anschauen – sie sind ja nicht abhängig von der unterschiedlichen Behandlungsdauer; hier haben Sie den Vergleich –, dann sehen Sie in der Gesamtstudie ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis mit einem leichten Vorteil zu Ibrutinib und in den beiden Zuschnitten einmal eine Tendenz zum Nachteil und einmal eine Tendenz zum Vorteil. Also kurzum: Das ist aus unserer Sicht eine Zufallsschwankung. In der Studie, die heute häufig genannt worden ist, aber auch in anderen Studien sehen wir keine Hinweise auf eine erhöhte Mortalität, eher im Gegenteil. Die EMA hat ja auf der Basis aller Studien – dazu gehört auch die, die in der nächsten Anhörung eine Rolle spielt – die

Gesamtsicherheitsdatenbank aktualisiert. Anhand dieser Langzeitdaten sehen wir, dass Ibrutinib eine sichere Substanz ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die jetzt hier umfänglich Fragen beantwortet haben. Wir werden das zu bewerten haben und in unsere Entscheidung mit einfließen lassen. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12.43 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

Vorgang: 2018-B-211 Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Stand: November 2018

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

Ibrutinib

In Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung der nicht-vorbehandelten CLL

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
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 und 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib Beschluss vom 15. Juni 2017 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.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	<u>Zu bewertendes Anwendungsgebiet:</u> Imbruvica® in Kombination mit Obinutuzumab 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 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. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4), oder • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]
BCL-2-Inhibitoren	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto 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)
Ofatumumab L01XC10 Arzerra®	Nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie (CLL): Arzerra in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind. Für weitere Informationen 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 [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 [...]
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

Inhaltsverzeichnis

<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	7
<u>1 Indikation</u>	9
<u>2 Systematische Recherche</u>	9
<u>3 Ergebnisse</u>	10
<u>3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte</u>	10
<u>3.2 Cochrane Reviews</u>	12
<u>3.3 Systematische Reviews</u>	13
<u>3.4 Leitlinien</u>	20
<u>4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</u>	35
<u>Referenzen</u>	37

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	bendamustine + rituximab
Chl	Chlorambucil
CHOP	Cyclophosphamid/Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin)/Vincristin/ Predniso(lo)n
CLB-Ob	chlorambucil + obinutuzumab
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CR	Complete Response
CVP	cyclophosphamide/vincristine/prednisolone
DAEs	due to adverse events
FC	Fludarabine + cyclophosphamide
FCR	fludarabine + cyclophosphamide + rituximab
FR	fludarabine + rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GURU	Guideline Resource Unit
HR	Hazard Ratio
HSCT	haematopoietic stem-cell transplantation
INV	Investigator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	independent review committee
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MRD	minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival

PFS	progression-free survival
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
RR	Response Rate
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	Small lymphocytic lymphoma
SLR	systematic literature review
TDs	total discontinuations
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

Indikation

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

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronischer lymphatischer Leukämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.09.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 364 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 13 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Ergebnisse

G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2015 [6].

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

Anwendungsgebiet

(...) Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassungen vom 21.10.2014 und 03.07.2015): IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2015 [5].

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

Anwendungsgebiet

Obinutuzumab (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.

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

G-BA, 2016 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 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, 2017 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Juni 2017 – Venetoclax

Anwendungsgebiet

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Dezember 2016):

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.

Vergleichstherapie

Keine

Venetoclax 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 1. Halbs. SGB V 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

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: Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat: Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

Xu et al., 2018 [13].

Siehe auch: Andradiak et al. 2017 [2].

Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

The objectives of the presented systematic literature review (SLR) and network meta-analyses (NMAs) were therefore to determine the relative efficacy and safety of interventions for the front-line treatment of patients with CLL, and for the subgroup considered ineligible to receive full-dose fludarabine-based treatment.

Methodik

Population:

patients with CLL

Intervention/Komparator:

front-line therapy for CLL (siehe Ergebnisteil)

Note: Studies were categorized into one of the two groups: those conducted in patients eligible for full-dose fludarabine treatment and those conducted in patients ineligible for full-dose fludarabine treatment (typically elderly or unfit patients, per comorbidity status). → base-case analyses

Endpunkt:

OS, independent review committee (IRC)-assessed progression-free survival (PFS), investigator (INV)-assessed PFS and safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

Literature searches were conducted on 19 October 2015 in MEDLINE (via PubMed), Medline In-Process (via PubMed), Embase, Embase In-Process, the Cochrane Collection Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) and the Database of Abstracts of Reviews of Effects, with no temporal or language limits. An update of this search was conducted in April 2017 to check whether any additional relevant studies or updated data had been published since the original search.

Qualitätsbewertung der Studien:

Quality assessment of RCTs was evaluated using a tool based on the NICE quality assessment summary tables.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

58 primary studies that investigated the front-line treatments of interest. Five RCTs had investigated front-line treatment in CLL patients ineligible for full-dose fludarabine and ten RCTs had investigated fludarabine or fludarabine-based regimens as front-line treatment in treatment-naïve patients with CLL, and which had reported outcomes of interest. Collectively, the 15 RCTs included over 5300 patients and provided adequate evidence to support an NMA to estimate the comparative efficacy and safety of treatments of interest in

the front-line setting. Of note, the updated search conducted in April 2017 identified that no additional relevant RCT data that could affect the NMA had been published since the original SLR in October 2015.

Qualität der Studien:

Not reported

Studienergebnisse:

Survival outcomes overall front-line population (13 studies contributed to the NMA of PFS and OS outcomes):

- 1.1 ibrutinib was superior to the other treatments in improving IRC-assessed PFS, with HRs (and the associated probability of being more effective) ranging from 0.16 (P[HR<1] = 100.0%; vs chlorambucil) to 0.82 (P[HR<1] = 69.3%; vs Obi-Chl).
- 1.2 Results based on INV-assessed PFS showed a similar trend, with HRs between 0.09 (P [HR<1] = 100.0%; vs chlorambucil) and 0.44 (P[HR<1] = 95.5%; vs bendamustine) (Figure 3B). Similarly, ibrutinib showed the greatest OS benefit, with HRs ranging from 0.14 (P [HR<1] = 99.8%; vs fludarabine + cyclophosphamide) to 0.41 (P [HR<1] = 89.2%; vs Obi-Chl). Overall, ibrutinib had the highest probability of being the best treatment in the network for improving both IRC-assessed PFS (59.9%) and OS (87.7%).

Survival outcomes: fludarabine-ineligible population (5 studies):

- 1.3 IRC-assessed PFS HRs (and probabilities of being better) ranged from 0.16 (P[HR<1] = 100.0%; vs chlorambucil) to 0.85 (P[HR<1] = 69.2%; vs Obi-Chl)
- 1.4 INV-assessed PFS HRs ranged from 0.09 (P [HR<1] = 100.0%; vs chlorambucil) to 0.48 (P[HR<1] = 97.0%; vs Obi-Chl) and OS HRs ranged from 0.16 (P[HR<1] = 99.9%; vs chlorambucil) to 0.40 (P[HR<1] = 91.1%; vs Obi-Chl).
- 1.5 In the fludarabine-ineligible network, ibrutinib had the highest probability of being the best treatment in the network for improving both PFS (62.7%) and OS (89.9%).

Safety outcomes: overall front-line population (3 studies)

- 1.6 patients receiving ibrutinib experienced fewer TDs than those in other treatment groups, with ORs (and probabilities of being better [i.e., associated with fewer discontinuations]) ranging from 0.10 (P[OR<1] = 99.8%; vs chlorambucil) to 0.35 (P[OR<1] = 89.9%; vs R-Chl).
- 1.7 Five studies reported DAEs and were therefore included in the network for this outcome. Compared with eight other treatments, ORs for ibrutinib (and this drug's probabilities of being the better treatment) ranged from 0.08 (P [OR<1] = 99.0%; vs bendamustine) to 0.66 (P[OR<1] = 70.4%; vs R-Chl).
- 1.8 Ibrutinib was least likely to be associated with negative safety outcomes, having an 87.8% probability of having the lowest risk of TDs and 60.8% probability of having the lowest risk of DAEs.

Safety outcomes: fludarabine-ineligible population

- 1.9 Of the five RCTs that investigated treatment in fludarabine-ineligible patients, three reported the proportions of patients with TDs, and four reported proportions of patients with DAEs.
- 1.10 ORs and probabilities of ibrutinib being better in terms of TDs ranged from 0.10 (P [OR<1] = 100%; vs chlorambucil) to 0.34 (P [OR<1] = 99.4%; vs R-Chl) and in terms of DAEs from 0.08 (P [OR<1] = 100%; vs bendamustine) to 0.65 (P[OR<1] = 79.2%; vs R-Chl). Fixed-effect modeling results indicated that ibrutinib was most likely to be the best

treatment, with the lowest relative chance of experiencing TDs (99.4% probability of being best) and DAEs (78.9% probability of being best).

Subgroup analyses in fludarabine-ineligible patients

1.11 Overall, results of the Bayesian NMA in the subgroups showed comparable or even higher relative efficacy of ibrutinib versus the other treatments, compared with that shown in the base-case analyses. Analysis of the age ≥ 65 years subgroup resulted in very similar INV-assessed PFS, OS and DAE HRs or ORs compared with the all-patient base-case analyses, as did analysis of the population without del17p in terms of INV-assessed PFS. Results from the analyses of the del11q and IgVH unmutated populations indicated that in these high-risk subgroups ibrutinib may confer a particularly large PFS advantage over Obi-Chl (del11q: HR = 0.06, P [HR<1] = 99.9%; IgVH unmutated: HR = 0.27, P[HR<1] = 91.8%) and R-Chl (del11q: HR = 0.02; P [HR<1] = 100.0% and IgVH unmutated: HR = 0.11; P [HR<1] = 100.0%), as suggested by the much lower HRs compared with the all-patient base-case analyses. These comparative estimates were associated with a very high (i.e., nearly 100%) probability that ibrutinib was the most effective treatment within the network.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, the results of the NMA demonstrate a clear therapeutic advantage for ibrutinib in the front-line treatment of CLL over other currently available treatment regimens in PFS, OS and safety outcomes. The observed treatment benefit was consistent in key high-risk subgroups and across both the overall network (patients considered eligible for full-dose fludarabine treatment) and the fludarabine-ineligible network (those considered ineligible due to patient age and fitness).

Kommentare zum Review

lack of data availability for some of the end points of interest

inconsistency of data reporting across the included RCTs

studies also varied in the range of follow-up periods

Vidal et al., 2016 [12].

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:

This evidence was graded as moderate to high for quality

Studienergebnisse:

Overall survival: No effect

1.12 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.

1.13 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, $p=0.83$.

1.14 A sub-group analysis of trials that included only patients 65 years and older, the HR is 1.06, 95% CI 0.68–1.64 (462 patients). The quality of these outcomes was graded as moderate due to the clinical heterogeneity in the comparator intervention.

→ 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.

Progression free survival (8 studies & additional data on PFS was obtained from an individual patient data meta-analysis):

1.15 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, I² of heterogeneity 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).

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, I² of heterogeneity=90%, p<0.00001.

1.16 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).

1.17 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

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.

Ladzynski et al., 2015 [10].

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

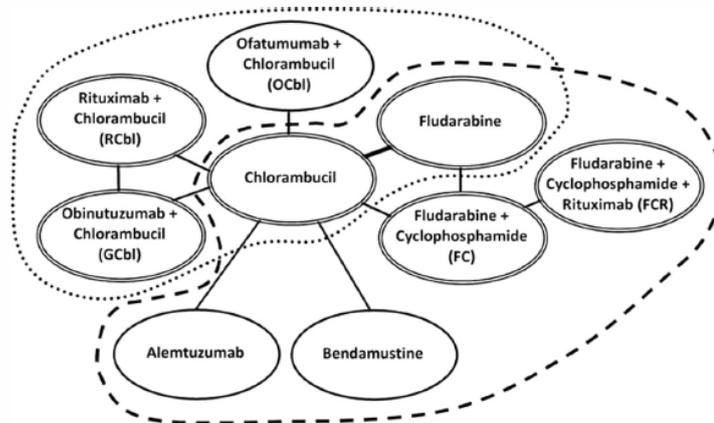


Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup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

1.18 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.

1.19 A median OS of: 59, 66, 66, 70 months for FC, chlorambucil, FCR and fludarabine, respectively was noted.

In older/unfit patients

1.20 A median PFS of: 16, 17, 24, 30, 60 months for chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab (OCbI) or rituximab (RCbI) or obinutuzumab (GCbI), respectively was noted.

1.21 A median OS of: 44, 58, 59 and 90 months for fludarabine, RCbI, chlorambucil and GCbI, 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.

Leitlinien

AWMF, 2017 [11].

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

Systematische Recherche nach LL und Studien/Reviews.

Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten dargelegt

LoE/GoR

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

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

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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen

4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C.</p> <p>Im Stadium Binet A und B gelten mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie: [2]</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten; extreme Schwäche; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß), • rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (zunehmende Anämie und/oder Thrombozytopenie), • Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht, • Massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie, • Massive (> 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen, • Progrediente Lymphozytose mit > 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von > 30G/L.
	Konsens

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

4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> 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, <i>soll</i> eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.
	Konsens

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

4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie

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

4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

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

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

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

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

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

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogen Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden. Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.
GRADE	Eichhorst 2016, Fischer 2016, Hallek 2010 [76, 77, 109]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Konsens
4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Älteren oder komorbiden Patienten <i>sollen</i> weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20-Antikörper, angeboten werden.
GRADE	Goede 2014, Goede 2015, Hillmen 2015, Michaellet 2015 [78-80, 110]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

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

Neue Substanzen in der Erstlinientherapie

Bezüglich des Einsatzes der bereits zugelassenen Substanzen Ibrutinib (als Monotherapie) und Idelalisib (in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit del(17p), die nicht Ibrutinib geeignet sind) in der Erstlinientherapie sei an dieser Stelle auf das Kapitel 4 Erstlinientherapie verwiesen. Der Einsatz von weiteren neuen Substanzen als Monotherapie oder in Kombination in der Erstlinientherapie der CLL wird in zahlreichen klinischen Studien evaluiert. Die Studienergebnisse sind allerdings erst nach einem längerem Follow-up zu erwarten und in einigen Phase-III-Studien erfolgte kein Vergleich mit dem aktuellen Standard; somit ist eine Änderung des therapeutischen Vorgehens in der Erstlinie zunächst nicht zu erwarten. (...)

Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2015 [1].

Alberta Health Services

Chronic lymphocytic leukemia

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What are the recommended diagnostic and staging criteria for adult patients in Alberta with CLL?

What are the recommended treatment strategies for adult patients in Alberta with newly diagnosed, relapsed, or refractory CLL?

What are the recommended follow-up and supportive care practices for adult patients in Alberta with CLL?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Recherche/Suchzeitraum:

No formal literature search was conducted for the 2017 update, the update was based on a consensus meeting held in 2016. An updated review of the literature was conducted by searching journal articles using the Medline (1950 to May, Week 1, 2015), EMBASE (1980 to May, Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews, and PubMed electronic databases.

A search for practice guidelines published since January 2000 was conducted by accessing the websites of the following organizations: Cancer Care Ontario, British Columbia Cancer Agency, the National Comprehensive Cancer Network, the European Society for Medical Oncology, and the Italian Society of Hematology/Italian Group for Bone Marrow Transplantation.

LoE/GoR

Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations Guideline Resource Unit (GURU) does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations including: Description of all known benefits and possible harms / Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion / Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation

Sonstige methodische Hinweise

This guideline was originally developed in May, 2010 and subsequently revised in 2013, 2014, 2015, 2017 and 2018.

Empfehlungen

First-Line Treatment Options:

- The majority of patients with early-stage CLL are managed initially with watchful waiting. The decision to initiate treatment should be based upon symptoms, advanced disease (bulky or symptomatic adenopathy/ splenomegaly or cytopenias), or evidence for rapid disease progression (e.g. lymphocyte count doubling within 6 months).
- Patient fitness and co-morbidities should be considered to determine whether aggressive treatments can be tolerated. In physically fit CLL patients who are able to tolerate more aggressive treatment, the combination of fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) is recommended. The potential for toxicity of this regimen suggests that patients who have some comorbidities may benefit from less aggressive treatments such as bendamustine + rituximab (BR), fludarabine + rituximab (FR) or chlorambucil + obinutuzumab (CLB-Ob). A subgroup of younger patients with good risk features [mutated IgVH and lack of del(17p) or del(11q)] have a very long PFS following therapy with FCR with a plateau in the PFS curve. These patients should receive FCR whenever possible.
- In frail patients with significant co-morbidities and competing causes of death, less toxic treatment options are warranted. In such cases, or if a patient declines intravenous treatment, oral chlorambucil is recommended as first choice. Whenever possible, all patients should receive an anti-CD20 monoclonal antibody with first line therapy based on evidence of a PFS and OS advantage when combined with chemotherapy.
- Patients whose CLL possesses del(17p) usually do not respond to standard chemotherapy options for CLL. In such cases, ibrutinib is the preferred treatment choice.
- Patients with unmutated IgVH have less durable responses to chemo-immunotherapy than patients with mutated IgVH. Whenever possible, patients with unmutated IgVH should be considered for clinical trials of novel agents.

Eichhorst et al., 2015 [3].

Leitlinie der European Society for Medical Oncology

Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations for CLL

Methodik

Grundlage der Leitlinie

These clinical practice guidelines were developed in accordance with the ESMO standard operating procedures for clinical practice guidelines development. The relevant literature has been selected by the expert authors. Levels of evidence and grades of recommendation have been applied using the system shown in Table 3. Statements without grading were considered

justified standard clinical practice by the experts and the ESMO faculty. This manuscript has been subjected to an anonymous peer review process.

Col dargelegt.

Recherche/Suchzeitraum:

k.A.

LoE/GoR

Table 3. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System^a)

Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

^aBy permission of the Infectious Diseases Society of America [32].

Management of early disease stage: Binet stage A and B without active disease; Rai 0,I and II without active disease

Previous studies have shown that early treatment with chemotherapeutic agents does not translate into a survival advantage in patients with early-stage CLL. The standard treatment of patients with early disease is a watch-and-wait strategy [1, A]. Blood cell counts and clinical examinations should be carried out every 3–12 months.

Due to the lack of clinical trials, no evidence-based treatment recommendation can be given for localised, early-stage SLL [1, A].

Treatment of advanced disease stage: Binet stage A and B with active disease or Binet stage C; Rai 0–II with active disease or Rai III–IV

treatment indication: Treatment should only be initiated in patients with symptomatic, active disease. The following conditions define active disease: significant B symptoms, cytopenias not caused by autoimmune phenomena and symptoms or complications from lymphadenopathy, splenomegaly or hepatomegaly, lymphocyte doubling time of <6 months (only in patients with more than 30G lymphocytes/l), as well as autoimmune anaemia and/or thrombocytopenia poorly responsive to conventional therapy [I, A]. The presence of del(17p) or TP53 mutation without the above-mentioned conditions is not an indication for treatment.

Front-line treatment. In physically fit patients (physically active, with no major health problems, normal renal function) without TP53 deletion/mutation, FCR is the standard first-line therapy: improvement of OS has been demonstrated with this first-line chemoimmunotherapy (Figure 1) [I,A]. Combinations based on other purine analogues such as cladribine or pentostatin have shown similar activity, but it is uncertain whether they can replace fludarabine in the FCR regimen [II, B]. In fit but elderly patients, FCR was shown to be associated with a higher rate of severe infections when compared with bendamustine plus rituximab (BR). Therefore, in this group of patients, therapy with BR may be considered, although it produces fewer complete remissions than FCR [I, B]. Further studies evaluating BR as front-line therapy in fit but elderly patients are therefore required.

In patients with relevant co-morbidity, who are usually older, but without TP53 deletion/mutation, the combination of chlorambucil plus an anti-CD20 antibody (rituximab, ofatumumab or obinutuzumab) prolongs progression-free survival (PFS) when compared with monotherapy and is therefore the standard approach [I, A]. In a head-to-head comparison of chlorambucil-based combinations, the type II antibody obinutuzumab was superior to the type I antibody rituximab with regard to PFS, complete remission (CR) and minimal residual disease (MRD)-negative remissions.

Patients with TP53 deletion/mutation have a poor prognosis even after FCR therapy. Therefore, it is recommended that patients with TP53 deletion/mutation are treated with novel inhibitors (ibrutinib; idelalisib and rituximab) in front-line and relapse settings [V, A]. For fit patients responding to inhibitor treatment, an allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) may be discussed, using individual and transplant-related risk factors [III, B]. (...)

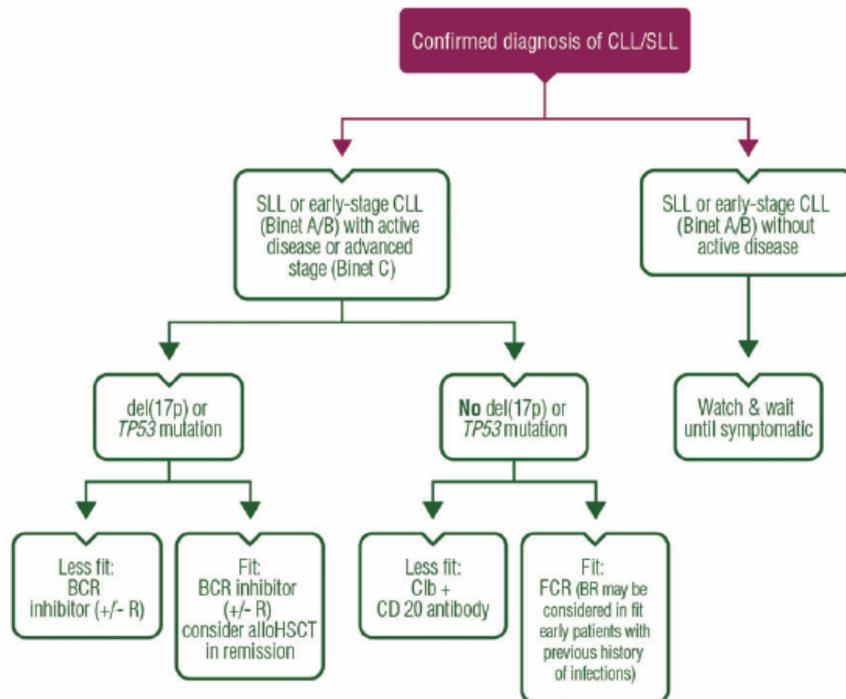


Figure 1. Front-line treatment. CLL, chronic lymphocytic leukaemia; SLL, small lymphocytic leukaemia; BCR, B-cell receptor; R, rituximab; alloHSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; BR, bendamustine plus rituximab; Clb, chlorambucil.

Kharfan-Dabaja et al., 2016 [9].

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

Panel of Experts/Formulation PICO questions/critical appraisal of literature

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.

Garcia-Marco et al., 2017 [4].

Spanish Society of Hematology and Hemotherapy and the Spanish Group of Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC)

Update of the Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cronica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To obtain a consensus document with the most up-to-date information regarding treatment recommendations for CLL

MethodikGrundlage der Leitlinie

To obtain a consensus document with the most up-to-date information, we reviewed the studies published in the MEDLINE and EMBASE databases and the abstracts reported at the annual meeting of the American Society of Hematology (2015). It was limited to studies conducted in humans from 2010 to 2016 (January).

A total of 310 references were obtained: 76 on first-line therapy (...)

A group of experts from the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy and the Spanish Group of Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC) evaluated all the information collected and provided a series of recommendations and therapeutic algorithms based on proven clinical evidence.

LoE/GoR

In those areas where no scientific evidence was reported, the group of experts provided consensus recommendations based on their clinical experiences.

Table 1
Levels of evidence and degrees of recommendation.

Levels of evidence	
Level 1a	Meta-analysis of well-designed, randomized, controlled clinical trials
Level 2b	At least one randomized controlled trial
Level 2a	At least one well-designed randomized controlled trial
Level 2b	At least one non-fully experimental, well-designed study, such as cohort studies
Level 3	Well-designed non-experimental descriptive studies such as comparative studies, correlation studies or case-control studies
Level 4	Documents or opinions of expert committees or clinical experiences from prestigious authorities or case series studies
Degrees of recommendation	
Category 1	Available evidence is high quality evidence and there is consensus among experts
Category 2A	Available evidence is moderate quality evidence and there is consensus among experts
Category 2B	Available evidence is moderate quality evidence and there is no unanimous consensus among experts
Category 3	Available evidence is of any degree and there is no consensus among experts

Sonstige methodische Hinweise

This document is an update of the guidelines published in 2013.

„Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.“

First-line therapy for CLL

CLL Treatment of the patient without comorbidity, that is, with adequate physiological functional capacity:

The therapeutic goal in these patients is to increase PFS and OS. Several randomized studies have shown that the fludarabine-cyclophosphamide-rituximab combination (FCR) is the most effective treatment regimen (level of evidence 1b). However, there are other alternatives, such as rituximab-bendamustine (RB), rituximab-fludarabine, rituximab-pentostatin-cyclophosphamide and fludarabine-cyclophosphamide-mitoxantrone-rituximab, which have been evaluated in different phase II studies and have shown good clinical results. In a randomized German study, FCR was associated with a higher incidence of serious infections compared to RB. Therefore, despite the fewer full remissions obtained compared to FCR, it may be considered appropriate to administer RB in patients >65 years (level of evidence 1b). It has also been observed that patients with mutated IGHV and absence of del(11q) or del(17p) reach very long-term remissions with FCR, so that their life expectancy is close to that of the general population. Before initiating treatment, the following parameters should be taken into account: creatinine clearance (the use of purine analogs in patients with a creatinine clearance below 50 ml/min is discouraged, especially fludarabine in patients with abnormal glomerular filtration rate) and the presence of autoimmune hemolytic anemia (use of Clb or fludarabine in patients with active hemolysis requiring concomitant treatment of the disease is discouraged).

Treatment of patients with moderate or severe comorbidities

These patients are not usually candidates for treatment with purine analogs. The currently recommended treatment options are combinations of RB, bendamustine-ofatumumab, bendamustine in monotherapy and Clb in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody such as obinutuzumab, ofatumumab or rituximab (level of evidence 1 and 2). In patients with severe comorbidities (fragile patient), the goal should be to control symptoms and provide the best possible quality of life. Symptomatic treatments include Clb, cyclophosphamide or corticosteroids. Recently, Clb combined with an anti-CD20 monoclonal antibody is recommended in fragile patients with no TP53 deletion/mutation (level of evidence 1b). Very old patients or patients with very compromised functional status to whom the administration of monoclonal antibodies may be questionable may continue to benefit from Clb monotherapy (2B category recommendation). In any other case symptomatic supportive treatment is recommended.

Patients at very high biological risk

Patients at very high biological risk are those with del(17p) or TP53mut (level of evidence 1a). Ibrutinib is commonly accepted as first-line therapy in patients with del(17p) or TP53mut (level of evidence 1b). Starting treatment with ibrutinib has been observed to be associated with peripheral lymphocytosis, which produces a peak at approximately day 30 and then progressively drops. This finding is not understood as a suboptimal response or lack of response to treatment, but as a side effect that does not affect PFS. It has also been observed that the 2 most important adverse prognostic factors in patients with del(17p) treated with ibrutinib are the complex karyotype and the presence of bulky adenopathies. On the other hand, Gilead Sciences SL, in agreement with the European Medicines Agency, recommends using first-line therapy with idelalisib in combination with rituximab in adult patients with CLL and del(17p)/TP53mut who are not suitable to receive any other treatment. However, the use of idelalisib in combination with rituximab is recommended in CLL patients who have received at least one previous treatment line, regardless of TP53 status.²⁸ In this case, the following additional measures should be included: administration of anti-infective prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii*, clinical evaluation and periodic test-ing for the detection of cytomegalovirus (CMV) infections, and analysis of overall neutrophil count during the first 6 months of treatment with idelalisib and weekly in patients with a neu-trophil count <1000 mm⁻³. In patients where BCR inhibitors are contraindicated, first-line therapy with steroid-associated alemtuzumab is recommended if accompanied by bulky nodal masses (level of evidence 2b, grade 2B recommendation). With other therapeutic regimens, such as R-CHOP, FCR or cyclophosphamide-fludarabine-alemtuzumab-rituximab, some degree of response may be obtained, but in a lower percentage and of a transient nature.

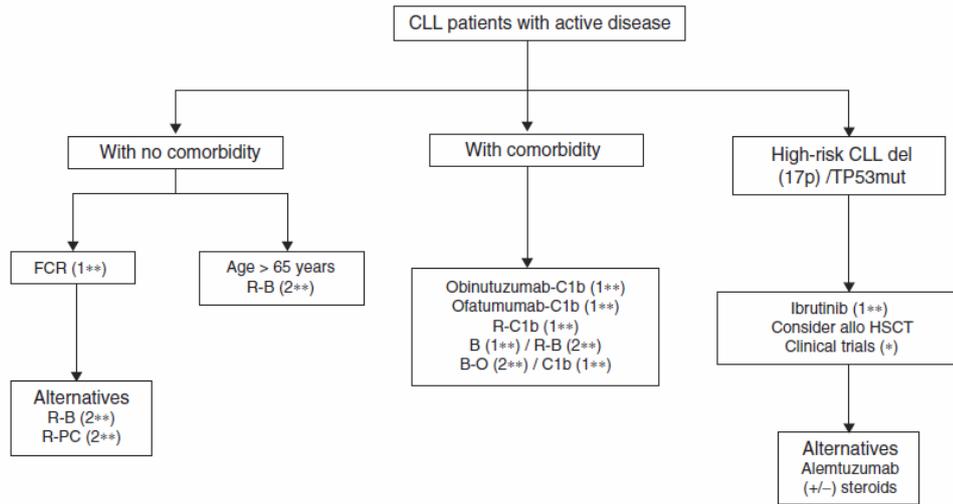


Fig. 1. Algorithm for first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia.

AlloHSCT: allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; B: bendamustine; Clb: chlorambucil; CP: cyclophosphamide; F: fludarabine; CLL: chronic lymphocytic leukemia; O: ofatumumab; R: rituximab.

*Expert group recommendation. ** Level of evidence (the level is shown in brackets).

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2018) am 27.09.2018

#	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	leu?*mia*:ti,ab,kw
5	cll:ti,ab,kw
6	#1 or (#2 and #3 and #4) or #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Sep 2013 to Sep 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.09.2018

#	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 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 ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.09.2018

#	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 ("2013/09/01"[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]))

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. 06.2018. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2015. [Zugriff: 28.09.2018]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 5). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **Andrasiak I, Rybka J, Knopinska-Posluszny W, Wrobel T.** Efficacy and Safety of Bendamustine and Ibrutinib in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Indirect Comparison. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17(5):268-273.
3. **Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al.** Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v78-84.
4. **Garcia-Marco JA, Delgado J, Hernandez-Rivas JA, Ramirez Payer A, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al.** Update of the Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cronica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. Med Clin (Barc) 2017;148(8):381.e381-381.e389.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-171/2015-11-05_Geltende-Fassung_Safinamid_D-168.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Juni 2017 - Venetoclax [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-271/2017-06-15_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-266.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf.
9. **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.
10. **Ladzynski P, Molik M, Foltynski P.** A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rev 2015;41(2):77-93.

11. **Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) DKD, Deutschen Krebshilfe (DKH).**
Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. 03.2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 28.09.2018].
URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.
12. **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.
13. **Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Cote S, Sanden SV, et al.** Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2018;7(5):421-441.