

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Obinutuzumab

Vom 4. November 2021

## Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekostenermittlung.....	17
4. Verfahrensablauf.....	17
5. Beschluss .....	20
6. Anhang .....	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	26
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>30</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	30
2. Bewertungsentscheidung.....	30
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2 Nutzenbewertung .....	30
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>31</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	32
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme: Roche Pharma AG .....	38
5.2	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	49
5.3	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	54
5.4	Stellungnahme: DGHO .....	63
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	78
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>82</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	82
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91

## **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 Obinutuzumab (Gazyvaro) wurde am 15. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Liste (Lauer-Liste) gelistet. Gazyvaro zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, 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.

In seiner Sitzung am 5. Februar 2015 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Obinutuzumab im Anwendungsgebiet „mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 3. Februar 2021 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Mai 2021 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO am 10. Mai 2021 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Obinutuzumab 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 Obinutuzumab (Gazyvaro) gemäß Fachinformation**

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.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.11.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Ibrutinib
- oder*
- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- oder*
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)
- oder*
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)

#### 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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen neben Obinutuzumab die Zytostatika Bendamustin und Chlorambucil; die BTK-Inhibitoren Acalabrutinib und Ibrutinib; der PI3K-Inhibitor Idelalisib; der BCL-2-Inhibitor Venetoclax; der anti-CD20-Antikörper Rituximab sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison auf. Die chronische lymphatische Leukämie ist den Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen. Demgemäß sind die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Vinblastin, Vincristin und Dexamethason ebenfalls zugelassen. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Acalabrutinib (Beschlüsse vom 3. Juni 2021)
- Ibrutinib (Beschlüsse vom 1. April 2021, 20. Februar 2020, 15. Dezember 2016 und 21. Juli 2016)
- Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017)
- Obinutuzumab (Beschluss vom 5. Februar 2015)
- Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Laut Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften wird für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig vom Vorliegen genetischer Risikofaktoren auf eine Therapie, welche einen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor beinhaltet, abgestellt. Gemäß Zulassung kommen sowohl der BTK-Inhibitor Ibrutinib als Monotherapie sowie in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab als auch der BTK-Inhibitor Acalabrutinib als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab in Betracht.

Für Ibrutinib als Monotherapie wurde in der Patientenpopulation, welche für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet und in welcher eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt, durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt (Beschluss vom 21. Juli 2016). Die Kombination Ibrutinib + Rituximab wurde für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu FCR bewertet (Beschluss vom 1. April 2021). Für die Kombination Ibrutinib + Obinutuzumab wurde für Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 1. April 2021).

Für den BTK-Inhibitor Acalabrutinib wurde sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab in der Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt (Beschlüsse vom 3. Juni 2021). Es handelt sich hierbei um eine noch recht neue Behandlungsoption, deren therapeutischen Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist, sodass Acalabrutinib sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab zum derzeitigen Zeitpunkt nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet wird.

Neben BTK- Inhibitoren wird in den Stellungnahmen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaft bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren alternativ auch auf eine Therapie mit der Kombination Venetoclax + Obinutuzumab eingegangen. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab für die untersuchten Teilpopulationen jeweils kein Zusatznutzen gegenüber den entsprechenden Vergleichstherapien festgestellt. Da Therapiealternativen mit einem nachgewiesenen Zusatznutzen in vergleichbarer Bewertungssituation zur Verfügung stehen, erachtet der G-BA Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab derzeit ebenfalls nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Gemäß vorliegender Evidenz kommt zudem für die Therapie der nicht-vorbehandelten CLL bei Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren auch eine Chemo-Immuntherapie in Betracht. Bei Nichteignung für eine Behandlung mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin, wie im vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert, kann demnach eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper in Betracht kommen. Gemäß Zulassung können dies Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab sein.

Bezüglich der genetischen Risikofaktoren sind der Stellungnahme der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften neben den bereits berücksichtigten Faktoren 17p und TP53-Mutation auch eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) und ein komplexer Karyotyp zu entnehmen. Im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren kommt bislang dem komplexen Karyotyp in der Evidenz insgesamt nicht der gleiche Stellenwert zu. Vom G-BA werden demnach als genetische Risikofaktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder eine unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

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:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

*oder*

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten Rechnung getragen. Demnach werden auch Ibrutinib in Monotherapie sowie in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapien im zu bewertenden Anwendungsgebiet erachtet. Neben den bereits zuvor zu berücksichtigten Faktoren 17p und TP53-Mutation wird nun auch eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) als ein genetischer Risikofaktor angesehen, welcher dazu führt, dass Bendamustin und Chlorambucil jeweils in Kombination mit Rituximab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten erachtet wird.

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 Obinutuzumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, 3-armigen, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie CLL11 dargelegt. Für die vorliegende Bewertung sind nur die Studienarme Obinutuzumab + Chlorambucil sowie Rituximab + Chlorambucil relevant.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit nicht-vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-leukemia (IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)20<sup>+</sup> CLL eingeschlossen. 333 Patientinnen und Patienten wurden in den Studienarm Obinutuzumab + Chlorambucil und 330 Patientinnen und Patienten in den Studienarm Rituximab + Chlorambucil randomisiert.

In beiden Studienarmen erfolgte die Therapie weitgehend gemäß Fachinformation, abgesehen von der Prämedikation bei Obinutuzumab-Gabe, welche erst mit Version G des Studienprotokolls in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Fachinformation steht.

Da in die Studie nicht nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden sind, welche für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht infrage kommen, hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für eine relevante Teilpopulation vorgelegt. Es wurden für die Teilpopulation nur Daten für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht jedoch für die Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellte den primären Endpunkt der Studie CLL11 dar. Als sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.

Die Durchführung der Studie CLL11 wurde im August 2017 beendet. Es liegen drei Datenschnitte vor, von denen zwei a priori geplant waren (09.05.2013 und 10.10.2017). Ein weiterer Datenschnitt (11.05.2015) war nicht präspezifiziert, weswegen dieser nicht für die Nutzenbewertung relevant ist.

Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CLL11 inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf den folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zu keinem der eingereichten Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen Datenschnitt, vollständige Auswertungen zu allen Endpunkten vorgelegt. Für den finalen Datenschnitt vom 10.10.2017 hat der pharmazeutische

Unternehmer im Modul 4 nur Auswertungen zur Mortalität und unerwünschten Ereignissen dargestellt. Die vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Morbidität und Lebensqualität basieren auf dem Interimsdatenschnitt vom 09.05.2013. Diesbezüglich erfolgt keine adäquate Begründung des pharmazeutischen Unternehmers. Dabei ist davon auszugehen, dass zum finalen Datenschnitt in relevantem Ausmaß Daten zu patientenberichteten Endpunkten dazugekommen sind.

Weiterhin sind die Auswertungen des EORTC QLQ-C30 nicht adäquat. Obwohl ein längerfristiges Follow-up erfolgte, wurden Daten im Follow-up nur zu Monat 3 vorgelegt, welcher für keine Auswertung präspezifiziert war. Aufgrund fehlender Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern kann ferner nicht abgeschätzt werden, ob die Auswertungen der Responderanalysen über das Relative Risiko adäquat sind. Die Auswertung der kontinuierlichen Daten zum EORTC QLQ-C30 ist ebenfalls mit Unsicherheiten verbunden.

Zudem sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignissen unvollständig. Gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung sind unabhängig vom Schweregrad alle Ereignisse zu berichten, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Dem ist der pharmazeutische Unternehmer nicht nachgekommen und hat lediglich eine Teilmenge der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Dargestellt wurden nur unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad, die bei  $\geq 10$  % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für schwere UEs und SUEs legt der pU jeweils Auswertungen zum Schwellenwert  $\geq 5$  % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm vor.

Weiterhin fehlen in der Kategorie Nebenwirkungen Daten zur Teilpopulation der nicht für eine vollständige Dosis von Fludarabin infrage kommenden Patientinnen und Patienten. Es liegen ausschließlich Daten zur Gesamtpopulation vor, von welcher nur 75 % die relevante Teilpopulation darstellen. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers erfolgte keine plausible Begründung, inwiefern die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation übertragbar sind. Auch zu den unerwünschten Ereignissen wurden nur Auswertungen unter Verwendung des relativen Risikos vorgelegt, für deren Abschätzung die endpunktspezifischen Beobachtungsdauern benötigt werden. Diese fehlen jedoch.

Abschließend wird vom IQWiG konstatiert, dass insgesamt aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Die Feststellung, dass eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens aufgrund der nicht adäquaten und unvollständigen Datenaufbereitung nicht möglich ist, greift unabhängig von der im vorliegenden Verfahren durchgeführten Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerFO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer umfangreiche Auswertungen zu den Studienergebnissen des finalen Datenschnitts nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung seitens des IQWiG erörtert, dass es sich bei den nachgereichten Daten um sehr umfangreiche, unstrukturierte Daten handelt, welche nicht gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung aufbereitet sind und daher keine Behebung der inhaltlichen Unvollständigkeit darstellen. Die umfangreiche Menge an unstrukturierten Daten mache es zudem schwer möglich, die Vollständigkeit zu überprüfen. Diesbezüglich ist festzustellen, dass ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerfO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzV allein dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzV keine Amtsermittlungspflicht.

Die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung folglich nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis ist daher die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Obinutuzumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Obinutuzumab 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.

Obinutuzumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bestimmt:

- Ibrutinib  
*oder*
- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab  
*oder*
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)  
*oder*
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie CLL11 vorgelegt, in der Obinutuzumab + Chlorambucil mit Rituximab + Chlorambucil verglichen wird.

Unabhängig von der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren erwies sich die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Im Dossier lagen für keinen der Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen, Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ferner waren die Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten nicht adäquat. Zudem waren die zu den häufigen unerwünschten Ereignissen vorgelegten Ergebnisse unvollständig. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass zu den Nebenwirkungen nur Auswertungen zur Gesamtpopulation vorgelegt wurden, nicht jedoch zur relevanten Teilpopulation.

Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.

Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und 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).

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Beschluss vom 5. Februar 2015 zugrunde gelegt. Die Herleitung der Zahlen wurde grundsätzlich als nachvollziehbar erachtet. Unsicherheiten bestanden u.a. hinsichtlich der Übertragbarkeit der Daten zum Anteil behandlungsbedürftiger Patientinnen und Patienten auf den deutschen Versorgungskontext und des Anteils an Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin geeignet sind. Ungeachtet dieser Unsicherheiten werden diese Patientenzahlen jedoch nicht durch die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren berechneten Zahlen infrage gestellt.

## **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 Gazyvaro (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Obinutuzumab (Gazyvaro®) soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

## **2.4 Therapiekosten**

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

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/ Patientin bzw. 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/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient /Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Obinutuzumab	Zyklus 1: Tag 1 + 2, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: Tag 1, jeweils eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	4 (Zyklus 1) 1 (Zyklus 2 – 6)	9
Chlorambucil <sup>2</sup>	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Ibrutinib</b>				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Ibrutinib + Rituximab</b>				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1 <sup>3</sup> eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	7
<b>Ibrutinib + Obinutuzumab</b>				
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 <sup>4</sup>	6 Zyklen	1	9

<sup>2</sup> Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

<sup>3</sup> In Zyklus 1 wird die Rituximab-Dosis an 2 Tagen appliziert (50 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 325 mg/m<sup>2</sup> an Tag 2

<sup>4</sup> Die erste Dosis Obinutuzumab wurde zwischen Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) aufgeteilt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient /Jahr
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)<sup>5</sup></b>				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)<sup>2</sup></b>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6

#### 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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916.<sup>6</sup>)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Obinutuzumab	Zyklus 1: Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	9	8 x 1.000 mg

<sup>5</sup> Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66

<sup>6</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Zyklus 2 - 6 Tag 1: 1.000 mg				
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Ibrutinib</b>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
<b>Ibrutinib + Rituximab</b>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m <sup>2</sup> Zyklus 2 - 6: 500 mg/m <sup>2</sup>	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	7	3 x 100 mg 11 x 500 mg
<b>Ibrutinib + Obinutuzumab</b>					
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
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>					
Bendamustin	70 mg/m <sup>2</sup>	133 mg	5 x 100 mg + 2 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 24 x 25 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m <sup>2</sup> Zyklus 2 - 6: 500 mg/m <sup>2</sup>	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>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m <sup>2</sup> Zyklus 2 - 6: 500 mg/m <sup>2</sup>	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

### Kosten:

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.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Obinutuzumab 1 000 mg	1 IFK	3.489,34 €	1,77 €	0,00 €	3.487,57 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,31 €	1,77 €	1,40 €	33,14 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 573,68 €	1,77 €	197,94 €	1 373,97 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	321,15 €	1,77 €	39,25 €	280,13 €
Bendamustin 25 mg	1 PTK	96,47 €	1,77 €	10,81 €	83,89 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,31 €	1,77 €	1,40 €	33,14 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 772,62 €	1,77 €	0,00 €	5 770,85 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	3 489,34 €	1,77 €	0,00 €	3 487,57 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	716,94 €	1,77 €	33,50 €	681,67 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,06 €	1,77 €	84,18 €	1 691,11 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tabax: 15. Oktober 2021

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung oder Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patientin bzw. Patient
Rituximab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,95 €	6 -7	44,85 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € <sup>7</sup>	6 -7	1,36 €
Obinutuzumab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i>	14,44 € <sup>7</sup>	9	72,20 €

<sup>7</sup> Festbetrag

	Kortikosteroid z.B. Dexamethason 5 x 4 mg	14,95 €	9	59,80 €
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	1,36 € <sup>8</sup>	9	1,36 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg			
Ibrutinib	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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 9. Juli 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

<sup>8</sup> 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: FB Paracetamol- Tabletten 20 Stück = 1,50 € (Apothekenrabatt nach §130 Abs. 1 und 2 5% vom FB; Herstellerabschlag = 0,06 €)

Am 10. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 6 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Mai 2021 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 Obinutuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. September 2021 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 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Oktober 2021 20. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

1. Die Angaben zu Obinutuzumab in dem Abschnitt zum Anwendungsgebiet „Chronische lymphatische Leukämie“ in der Fassung des Beschlusses vom 5. Februar 2015 (BAnz AT 26.02.2015 B1) werden wie folgt gefasst:

## **Obinutuzumab**

Beschluss vom: 4. November 2021

In Kraft getreten am: 4. November 2021

BAnz AT 01.12.2021 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juli 2014):**

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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

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

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Ibrutinib  
*oder*
- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab  
*oder*
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)  
*oder*
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>9</sup>

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

ca. 820 – 1480 Patientinnen und 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 Gazyvaro (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_de.pdf)

<sup>9</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-64) sofern nicht anders indiziert.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Obinutuzumab (Gazyvaro®) soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Obinutuzumab	27 900,56 €
Chlorambucil	165,70 €
Gesamt:	28 066,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,76 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Ibrutinib</b>	
Ibrutinib	75 227,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<b>Ibrutinib + Rituximab</b>	
Ibrutinib	75 227,15 €
Rituximab	19 965,55 €
Gesamt:	95 192,70 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69,01 €
<b>Ibrutinib + Obinutuzumab</b>	
Ibrutinib	75 227,15 €
Obinutuzumab	27 900,56 €
Gesamt:	103 127,71 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	156,16 €
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>	
Bendamustin	5 046,84 €
Rituximab	19 965,55 €
Gesamt:	25 012,39 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,61 €
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>	
Chlorambucil	165,70 €
Rituximab	19 965,55 €
Gesamt:	20 131,25 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,61 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
<b>Obinutuzumab + Chlorambucil</b>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9	639 €
<b>Ibrutinib + Rituximab</b>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	7	497 €
<b>Ibrutinib + Obinutuzumab</b>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9	639 €
<b>Bendamustin + Rituximab</b>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer	81 €	2	12	972 €

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

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.**

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

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Obinutuzumab  
(Überschreitung 50 Millionen Euro-Grenze: Chronische Lymphatische Leukämie,  
Kombination mit Chlorambucil, Erstlinie)**

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Obinutuzumab in dem Abschnitt zum Anwendungsgebiet „Chronische lymphatische Leukämie“ in der Fassung des Beschlusses vom 5. Februar 2015 (BAnz AT 26.02.2015 B1) werden wie folgt gefasst:

### **Obinutuzumab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juli 2014):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Ibrutinib

oder

– Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

– Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)

oder

– Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-64) sofern nicht anders indiziert.



## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

## Erläuterungen:

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

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

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

ca. 820 bis 1 480 Patientinnen und 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 Gazyvaro (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/product-information/gazyvaro-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Obinutuzumab (Gazyvaro®) soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

## 4. Therapiekosten

## Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Obinutuzumab	27 900,56 €
Chlorambucil	165,70 €
Gesamt:	28 066,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,76 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Ibrutinib</b>	
Ibrutinib	75 227,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<b>Ibrutinib + Rituximab</b>	
Ibrutinib	75 227,15 €
Rituximab	19 965,55 €
Gesamt:	95 192,70 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69,01 €
<b>Ibrutinib + Obinutuzumab</b>	
Ibrutinib	75 227,15 €
Obinutuzumab	27 900,56 €
Gesamt:	103 127,71 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	156,16 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>	
Bendamustin	5 046,84 €
Rituximab	19 965,55 €
Gesamt:	25 012,39 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,61 €
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>	
Chlorambucil	165,70 €
Rituximab	19 965,55 €
Gesamt:	20 131,25 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,61 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Obinutuzumab + Chlorambucil</b>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2 – 6: 1	9	639 €
<b>Ibrutinib + Rituximab</b>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	7	497 €
<b>Ibrutinib + Obinutuzumab</b>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2 – 6: 1	9	639 €
<b>Bendamustin + Rituximab</b>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
<b>Chlorambucil + Rituximab</b>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Obinutuzumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

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

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

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

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

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

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

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische lymphatische



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische lymphatische Leukämie)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Obinutuzumab
- **Handelsname:** Gazyvaro
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.09.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

### Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-662)

### Modul 1

(pdf 633,77 kB)

### Modul 2

(pdf 598,38 kB)

### Modul 3

(pdf 1,29 MB)

### Modul 4A

(pdf 3,84 MB)

### Modul 4B

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/690/>

16.08.2021 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,41 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Stand der Information: Juni 2019

*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 16.08.2021 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 634,24 kB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.09.2021
  - Mündliche Anhörung: 27.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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**

(doc 57,50 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 Ärztesgesellschaften 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 **06.09.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Obinutuzumab - 2021-05-15-D-662*). 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 27.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

#### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische lymphatische

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.08.2014 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.07.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.05.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 15.05.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

**Letzte Änderungen** | [als RSS-Feed](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. September 2021 um 12:30 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma GmbH	06.09.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	27.08.2021
Lilly Deutschland GmbH	03.09.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	07.09.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.09.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma GmbH						
Herr Dr. Daniels-Trautner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Simon	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Siebert	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Paszkiewicz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Dr. Korfel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Bocuk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Prof. Dr. Eichhorst	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	06. September 2021
Stellungnahme zu	Obinutuzumab/Gazyvaro® CLL (Chronische Lymphatische Leukämie) 2021-05-15-D-662
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Obinutuzumab ist in Kombination mit Chlorambucil (G-Clb) bereits seit 2014 für die Erstlinientherapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet ist.</p> <p>G-Clb ist in der Versorgung dieser Patienten seit Jahren etabliert. Der Stellenwert wird durch die aktuelle S3-Leitlinie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie sowie die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie bestätigt (1–3).</p> <p>Studien zu neueren Behandlungsoptionen für die CLL bauen auf das Therapieregime G-Clb auf, indem sie dieses als Vergleichstherapie einsetzen und/oder Obinutuzumab als Antikörper-Bestandteil der Therapieregime einsetzen. Auch der G-BA hat G-Clb als zweckmäßige Vergleichstherapie in der o.g. Patientenpopulation definiert (4).</p> <p>Grundlage für diese Entwicklungen ist die randomisierte, kontrollierte Studie CLL11. Sie zeigt für G-Clb als bisher einzige Therapie in diesem Patientenkollektiv einen Vorteil im Gesamtüberleben.</p> <p>Nach 7 Jahren in der Versorgung erfolgt nun die erneute Nutzenbewertung von G-Clb gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Hierfür wurden die finalen Ergebnisse der Studie CLL11 vorgelegt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierung zu den spezifischen Aspekten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung die im Dossier dargestellten Ergebnisse als inhaltlich unvollständig angesehen und nicht bewertet.</p> <p>Mit dieser Stellungnahme werden die aus Sicht des IQWiG notwendigen Daten eingereicht, um eine Bewertung des Zusatznutzens durchführen zu können (Details s. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten). Die Aussagen des eingereichten Nutzendossiers ändern sich durch die zusätzlichen Analysen nicht.</p> <p>G-Clb ist R-Clb im Gesamtüberleben signifikant überlegen und dies bei einer Therapiedauer von einem halben Jahr. G-Clb reduziert im Vergleich zu R-Clb signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen unerwünschten Ereignissen (UE) auf hohem Niveau erhalten. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von G-Clb gegenüber der ZVT R-Clb.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20, Z. 9	<p>Bei der vorliegenden Bewertung von Obinutuzumab handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung 7 Jahre nach Zulassung in der CLL.</p> <p>1. Finaler Datenschnitt, Oktober 2017</p> <p>Im Nutzendossier wurden für den finalen Datenschnitt (Oktober 2017) die Ergebnisse für das Gesamtüberleben sowie die Verträglichkeit eingereicht. Für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität waren es die Ergebnisse des final konfirmatorischen Datenschnitts (Mai 2013). Aufgrund der Anmerkung des IQWiG werden mit dieser Stellungnahme die Ergebnisse dieser Endpunkte zum finalen Datenschnitt gezeigt.</p> <p>a. Ergebnisse für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Das IQWiG kommentiert in seiner Dossierbewertung, dass die Ergebnisse des finalen Datenschnittes für die patientenberichteten Endpunkte der Studie CLL11 nicht berichtet wurden. Dies trägt laut</p>	<p><u>Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:</u></p> <p>Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CLL11 inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf den folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zu keinem der eingereichten Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen Datenschnitt, vollständige Auswertungen zu allen Endpunkten vorgelegt. Für den finalen Datenschnitt vom 10.10.2017 hat der pharmazeutische Unternehmer im Modul 4 nur Auswertungen zur Mortalität und unerwünschten Ereignissen dargestellt. Die vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorie</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22, Z. 16	<p>IQWiG dazu bei, dass die im Dossier vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichen.</p> <p><b>Anmerkung:</b> Im Dossier zu Obinutuzumab wurden die Daten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 während und nach der Behandlung anhand von Responderanalysen auf dem confirmatorischen Datenschnitt dargestellt.</p> <p>Dieser erfüllt die präspezifizierten Stoppregeln aus dem Protokoll/SAP und dient zur Beantwortung der primären Fragestellung der Studie. Mit Offenlegung der Ergebnisse für den primären Endpunkt können Verzerrungen in der Beurteilung der Endpunkte entstehen. Aus diesem Grund ist der confirmatorische Datenschnitt der relevante Datenschnitt.</p> <p>Aufgrund der Anmerkung des IQWiG wurden die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit finalem Datenschnitt mit dieser Stellungnahme eingereicht (s. Anhang).</p> <p><b>Fazit:</b> Die Auswertung des finalen Datenschnitts zeigt in den Ergebnissen im Vergleich zum confirmatorischen Datenschnitt keine anderen bzw. weiteren Signale.</p> <p>b. Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (PT/SOC bei <math>\geq 10</math> Pat. UND <math>\geq 1\%</math> der Pat.)</p>	<p>Morbidität und Lebensqualität basieren auf dem Interimsdatenschnitt vom 09.05.2013. Diesbezüglich erfolgt keine adäquate Begründung des pharmazeutischen Unternehmers. Dabei ist davon auszugehen, dass zum finalen Datenschnitt in relevantem Ausmaß Daten zu patientenberichteten Endpunkten dazugekommen sind.</p> <p>Weiterhin sind die Auswertungen des EORTC QLQ-C30 nicht adäquat. Obwohl ein längerfristiges Follow-up erfolgte, wurden Daten im Follow-up nur zu Monat 3 vorgelegt, welcher für keine Auswertung präspezifiziert war. Aufgrund fehlender Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern kann ferner nicht abgeschätzt werden, ob die Auswertungen der Responderanalysen über das Relative Risiko adäquat sind. Die Auswertung der kontinuierlichen Daten zum EORTC QLQ-C30 ist ebenfalls mit Unsicherheiten verbunden.</p> <p>Zudem sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignissen unvollständig. Gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung sind unabhängig vom Schweregrad alle Ereignisse zu berichten, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten und bei <math>\geq 1\%</math> der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Dem ist der pharmazeutische Unternehmer nicht nachgekommen und hat lediglich eine Teilmenge der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Dargestellt wurden nur</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG adressiert in seiner Bewertung, dass die Auswertungen aller SOC und PT, die bei <math>\geq 10</math> Patienten UND bei <math>\geq 1</math> % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nicht im Dossier enthalten sind.</p> <p><b>Anmerkung:</b> Im Nutzendossier wurde die Verträglichkeit durch die vollständige Darstellung der SOC/PT zu UE mit <math>\geq 10\%</math>, SUE mit <math>\geq 5\%</math> und AESI dargelegt.</p> <p>Die Analysen zu den SOC/PT bei <math>\geq 10</math> Patienten UND <math>\geq 1\%</math> der Patienten in einem Studienarm werden mit der vorliegenden Stellungnahme eingereicht (s. Anhang).</p> <p>Durch die Darstellung der UE, die bei <math>\geq 10</math> Patienten UND bei <math>\geq 1</math> % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden keine unbekanntes Risikosignale identifiziert. Auch aus der umfassenden Pharmakovigilanz seit Marktzulassung 2014 wurden keine neuen, bedeutenden Arzneimittelrisiken identifiziert (kein Rote-Hand-Brief seit 2014), die das bekannte Verträglichkeitsprofil von Obinutuzumab beeinflussen.</p> <p><b>Fazit:</b> Durch die Einreichung der Auswertungen aller SOC und</p>	<p>unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad, die bei <math>\geq 10</math> % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für schwere UEs und SUEs legt der pU jeweils Auswertungen zum Schwellenwert <math>\geq 5</math> % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm vor.</p> <p>Weiterhin fehlen in der Kategorie Nebenwirkungen Daten zur Teilpopulation der nicht für eine vollständige Dosis von Fludarabin infrage kommenden Patientinnen und Patienten. Es liegen ausschließlich Daten zur Gesamtpopulation vor, von welcher nur 75 % die relevante Teilpopulation darstellen. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers erfolgte keine plausible Begründung, inwiefern die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation übertragbar sind. Auch zu den unerwünschten Ereignissen wurden nur Auswertungen unter Verwendung des relativen Risikos vorgelegt, für deren Abschätzung die endpunktspezifischen Beobachtungsdauern benötigt werden. Diese fehlen jedoch.</p> <p>Abschließend wird vom IQWiG konstatiert, dass insgesamt aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21, Z. 34	<p>PT bei <math>\geq 10</math> Patienten UND bei <math>\geq 1\%</math> der Patienten ändern sich die Aussagen zum Verträglichkeitsprofil nicht.</p> <p>c. Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Verträglichkeit auf die Teilpopulation</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie vorgelegt wurden, während für die anderen Endpunktkategorien Auswertungen für die als relevant bezeichnete Teilpopulation vorgelegt wurden. Gemäß IQWiG wird nicht plausibel dargelegt, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation zu den Nebenwirkungen auf die Teilpopulation anwendbar sind.</p> <p><b>Anmerkung:</b> Die Bewertung der Verträglichkeit basiert auf der Safety Population (G-Clb-Arm N=336 und R-Clb-Arm N=321) der CLL11 Studie. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Durch die gewählte Darstellung werden alle in der Studie aufgetretenen UE analysiert. Im Gegensatz zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, deren Bewertung von den Gegebenheiten des exakten Anwendungsgebiets abhängt, sind UE prinzipiell substanzspezifisch und in ihrem Auftreten und ihrer</p>	<p>nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.</p> <p>Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Die Feststellung, dass eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens aufgrund der nicht adäquaten und unvollständigen Datenaufbereitung nicht möglich ist, greift unabhängig von der im vorliegenden Verfahren durchgeführten Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerFO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausprägung auf Grund der pharmakologischen Genese selten auf eine Indikation begrenzt.</p> <p>Aus diesem Grund wurde die bestverfügbare Evidenz für die Endpunktkategorie Verträglichkeit gezeigt. Von einer Reduktion auf die Teilpopulation mit Patientenausschluss und konsekutivem Nicht-Betrachten möglicher relevanter UE wurde aufgrund der oben erläuterten pharmakologischen Rationale abgesehen.</p> <p>Die Einschränkung auf die Teilpopulation erfolgte im Dossier gleichermaßen für beide Studienarme. Daher ist ein Abweichen der Ergebnisse zwischen Safety-Population und Teilpopulation nicht plausibel. Eine zusätzliche Analyse der generellen Verträglichkeit für die Teilpopulation hat dies bestätigt (s. Anhang).</p> <p><b>Fazit:</b> Es zeigen sich keine unterschiedlichen Signale in den UE-Hauptkategorien. Die Ergebnisse der Safety-Population und der Teilpopulation sind als vergleichbar zu betrachten.</p> <p><b>Gesamtfazit:</b> Mit dieser Stellungnahme liegen die aus Sicht des IQWiG benötigten Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vollständig vor und lassen eine Bewertung des Zusatznutzens von G-Clb gegenüber R-Clb, als eine</p>	<p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer umfangreiche Auswertungen zu den Studienergebnissen des finalen Datenschnitts nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung seitens des IQWiG erörtert, dass es sich bei den nachgereichten Daten um sehr umfangreiche, unstrukturierte Daten handelt, welche nicht gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung aufbereitet sind und daher keine Behebung der inhaltlichen Unvollständigkeit darstellen. Die umfangreiche Menge an unstrukturierten Daten mache es zudem schwer möglich, die Vollständigkeit zu überprüfen. Diesbezüglich ist festzustellen, dass ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerfO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ZVT-Option, zu. Die Aussagen des eingereichten Nutzendossiers ändern sich durch die zusätzlichen Analysen nicht.</p> <p>Zusammengefasst die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (Oktober 2017)</p> <p>Gesamtüberleben (5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• G-Clb ist R-Clb statistisch signifikant überlegen und reduziert das Sterberisiko gegenüber R-Clb um 28 % (HR 0,72; 95 %-KI, [0,55; 0,95], p=0,0199).</li> <li>• Das mediane Überleben wurde bisher nur im R-Clb-Arm erreicht und beträgt 69,7 Monate.</li> </ul> <p>Progressionsfreies Überleben (6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 88,5% der Patienten im R-Clb-Arm und 73,3% der Patienten im G-Clb-Arm hatten ein PFS-Ereignis (Progression (INV=Investigator) oder Tod).</li> <li>• Das PFS (INV) zum finalen Datenschnitt (HR 0,49 [95% KI: 0,41; 0,58]) ist konsistent zu den Ergebnissen PFS (IRC=Independent Review Committee) des final konfirmatorischen Datenschnitts.</li> </ul> <p>Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>	<p>sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzV allein dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzV keine Amtsermittlungspflicht.</p> <p>Die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung folglich nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis ist daher die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 Verfo des G-BA nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Die Ergebnisse aller zusätzlichen Analysen zum finalen Datenschnitt zeigen weiterhin keine Vor- oder Nachteile für G-Clb im Vergleich zu R-Clb über mindestens zwei Messzeitpunkte hinweg.</li></ul> <p>Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Durch die Einreichung der Auswertungen aller SOC/PT bei <math>\geq 10</math> Patienten UND bei <math>\geq 1\%</math> der Patienten in einem Studienarm ändern sich die Aussagen zum Verträglichkeitsprofil nicht.</li><li>• Unter Berücksichtigung der Überlegenheit von G-Clb im OS und PFS sind die höheren Inzidenzen der beschriebenen therapieassoziierten UE in der Gesamtschau nicht nachteilig.</li></ul> <p>G-Clb ist R-Clb im Gesamtüberleben signifikant überlegen und dies bei einer auf 6 Zyklen begrenzten Therapiedauer von einem halben Jahr. G-Clb reduziert im Vergleich zu R-Clb signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ausgewogen und bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen UE auf hohem Niveau erhalten. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von G-Clb gegenüber der ZVT R-Clb.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH), AWMF. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Stand 31.03.2018. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html> [aufgerufen am: 05.03.2021].
2. DGHO, Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst BF, Gregor M, Greil R et al. Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Stand September 2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 05.03.2021].
3. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Version 3.2021 - March 11, 2021. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf) [aufgerufen am: 22.04.2021].
4. G-BA. 2020-12-15\_Informationen-zVT\_Acalabrutinib\_D-592; Dezember 2020.
5. Roche Pharma AG. 2021\_05\_10\_Modul1A\_Obinutuzumab; 10.5.2021.
6. Roche. Final Clinical Study Report Study BO21004, (CLL11) An open-label, multicenter, three-arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb), or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. Report No. 1080887, February 2018.; 2018.

## 5.2 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	27. August 2021
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (Gazyvaro®) (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021-05-15-D-662
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i> <i>Arnulfstrasse 29</i> <i>80636 München</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Seite 21	<p><b>Anmerkung: Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (MID)</b></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die vom pU vorgelegten Auswertungen der Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. einer Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte für den EORTC QLQ-C30 aus mehreren angeführten Gründen nicht.</p> <p>Das IQWiG führt in diesem Zusammenhang mit Verweis auf sein Methodenpapier Version 6.0 aus, dass für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite zu berücksichtigen seien. Weiterhin erläutert das IQWiG mit Verweis auf die FAQs des G-BA, dass für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen werden [1].</p> <p>BMS begrüßt, dass eine MID von 15 % angewendet werden kann, sofern für ein Instrument noch keine etablierte MID vorhanden wäre.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie CLL11 vorgelegt, in der Obinutuzumab + Chlorambucil mit Rituximab + Chlorambucil verglichen wird.</p> <p>Unabhängig von der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren erwies sich die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Dossier lagen für keinen der Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen, Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ferner waren die Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten nicht adäquat. Zudem waren die zu den häufigen unerwünschten Ereignissen vorgelegten Ergebnisse unvollständig. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass zu den Nebenwirkungen nur Auswertungen zur Gesamtpopulation vorgelegt wurden, nicht jedoch zur relevanten Teilpopulation.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht von BMS sollten jedoch für die Instrumente, für die schon eine etablierte und vom G-BA in der Vergangenheit anerkannte MID besteht, diese auch weiterhin in den Nutzenbewertungen anerkannt werden. Daher sollte für den EORTC QLQ-C30 eine Responseschwelle von 10 Punkten auch nach Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen weiterhin herangezogen werden.	nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.  Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2020. *Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020.* Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf), abgerufen am 26.08.2021.

### 5.3 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	03.09.2021
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (Gazyvaro®) – Chronische lymphatische Leukämie IQWiG-Berichte – Nr. 1173 (Auftrag A21-64; Version 1.0; Stand: 12.08.2021)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers-Str. 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16. August 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Obinutuzumab (Gazyvaro®), welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wurde.</p> <p>Obinutuzumab (Gazyvaro®) wird angewendet zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist.</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen von Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Rituximab + Bendamustin oder Rituximab + Chlorambucil) nicht belegt ist [1]. Generell sei die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Studie CLL11 für eine Nutzenbewertung geeignet, aber die im Dossier vorgelegten Ergebnisse seien inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Daher sei eine adäquate Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als forschender pU mit der Entwicklung von Pirtobrutinib in der CLL Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu Obinutuzumab (Gazyvaro®).	

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

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>S. 19</b>	<p><b>PFS als patientenrelevanter Endpunkt:</b></p> <p>Der pU zieht im Rahmen der Studie CLL11 das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt sowie das Gesamtüberleben (OS), Endpunkte zu Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie CLL11 vorgelegt, in der Obinutuzumab + Chlorambucil mit Rituximab + Chlorambucil verglichen wird.</p> <p>Unabhängig von der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren erwies sich die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier in gravierendem Ausmaß</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(UEs) als patientenrelevante sekundäre Endpunkte im Dossier (Modul 4 A) heran [2].</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt hierbei das PFS nicht als patientenrelevanten Endpunkt und lässt diesen somit bei der Bewertung außer Acht [1].</p> <p>In klinischen Studien zur CLL wird generell das PFS für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit herangezogen. In einem systematischen Literaturreview von Beauchemin, welcher auf 23 Studien basiert, zeigt sich eine hohe Korrelation zwischen medianem PFS und medianem OS (Spearman Korrelationskoeffizient: 0,813; <math>p \leq 0,001</math>). Auch in klinischen Fachkreisen wird das PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben weithin anerkannt [3]. In Folge eines Progresses kann es zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands, zu einer erhöhten psychischen Belastung (Progredienzangst) und zu weiteren Konsequenzen, die mit einer Folgetherapie assoziiert sind, kommen.</p> <p>Lilly schließt sich somit der Auffassung des pU, dass der Endpunkt PFS in der CLL als patientenrelevant zu erachten ist, an. Folglich würde eine Berücksichtigung der Patientenrelevanz des PFS im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Zustimmung finden.</p>	<p>als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Dossier lagen für keinen der Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen, Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ferner waren die Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten nicht adäquat. Zudem waren die zu den häufigen unerwünschten Ereignissen vorgelegten Ergebnisse unvollständig. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass zu den Nebenwirkungen nur Auswertungen zur Gesamtpopulation vorgelegt wurden, nicht jedoch zur relevanten Teilpopulation.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p> <p>Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21	<p><b>Schwellenwerte für die Responderanalyse zum Fragebogen EORTC QLQ-C30:</b></p> <p>Mit der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 wurde vom IQWiG ein neues Vorgehen zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen unterbreitet [4]. Das IQWiG erläutert hierin, dass ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen sollte (bei post-hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die Auswertungen zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 unterliegen hierbei der Ausnahme, dass durch den pU in einer Übergangszeit (bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen) lediglich Auswertungen zur bisher akzeptierten <i>Minimal Important Difference</i> (MID) von 10 Punkten im Dossier darzustellen sind [5].</p> <p>Ungeachtet dieser Ausnahme für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 wird die Auffassung vertreten, dass es sich bei der Vorgabe, dass ein Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen sollte, um einen generischen Schwellenwert handelt. Die Validität dieses Schwellenwerts ist</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie CLL11 vorgelegt, in der Obinutuzumab + Chlorambucil mit Rituximab + Chlorambucil verglichen wird.</p> <p>Unabhängig von der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren erwies sich die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Dossier lagen für keinen der Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen, Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ferner waren die Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten nicht adäquat. Zudem waren die zu den häufigen unerwünschten Ereignissen vorgelegten Ergebnisse unvollständig. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass zu den Nebenwirkungen nur Auswertungen zur Gesamtpopulation vorgelegt wurden, nicht jedoch zur relevanten Teilpopulation.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kritisch zu sehen, da dieser weder indikationsspezifisch noch spezifisch für das jeweilige Messinstrument ist.</p> <p>Der in der CLL11-Studie gewählte Schwellenwert von zehn Punkten für den EORTC QLQ-C30 ist etabliert, validiert, international anerkannt und wurde bereits in etlichen Nutzenbewertungsverfahren auch vom G-BA akzeptiert. Es gab in der Zwischenzeit keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse, die eine Abkehr von dieser MID rechtfertigen würden.</p>	<p>Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
	<p><b>Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“:</b></p> <p>In der vorliegenden IQWiG-Nutzenbewertung wird auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insbesondere auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Die pandemische Lage stellt ohne Zweifel alle Beteiligten vor große Herausforderungen. Der genannte Abschnitt stellt allerdings einen integralen Bestandteil der Nutzenbewertung dar, denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Obinutuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens befürwortet Lilly die Rückkehr zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers.	

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CLL	chronische lymphatische Leukämie
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimal Important Difference
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UEs	unerwünschte Ereignisse

## Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1173. Obinutuzumab (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online Zugriff: 17. August 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4733/2021-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Obinutuzumab-D-662.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4733/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Obinutuzumab-D-662.pdf)
- [2] Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB – Modul 4A. Obinutuzumab (Gazyvaro®). Online Zugriff: 17. August 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4730/2021\\_05\\_10\\_Modul4A\\_Obinutuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4730/2021_05_10_Modul4A_Obinutuzumab.pdf)
- [3] Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre ME, et al. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol.* 2015;22(3):e148-e156.
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020. Online Zugriff: 17. August 2021. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf>
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? Online Zugriff: 17. August 2021. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>

#### 5.4 Stellungnahme: DGHO

Datum	6. September 2021
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (Gazyvoro®) CLL
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die erneute Nutzenbewertung von Obinutuzumab (Gazyvaro®) in der Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie bei Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist, wird nach Überschreiten der Umsatzgrenze von 50 Mio. € entsprechend den Regelungen für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status durchgeführt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Obinutuzumab beim folliculären Lymphom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Rituximab + Bendamustin oder Rituximab + Chlorambucil</td> <td>gering</td> <td>Beleg</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	Rituximab + Bendamustin oder Rituximab + Chlorambucil	gering	Beleg	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>			
Subgruppe	ZVT			pU		IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																
keine	Rituximab + Bendamustin oder Rituximab + Chlorambucil	gering	Beleg	nicht belegt	-																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die vom G-BA festgelegte ZVT ist formal auf der Basis des vorherigen Verfahrens nachvollziehbar, entspricht aber nicht den aktuellen Leitlinien. Aktueller Standard ist der Einsatz von BTK-Inhibitoren oder von Venetoclax in Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern. Bei Kontraindikationen kann eine zytostatische Therapie erwogen werden.</li> <li>• Für diese Nutzenbewertung liegen Ergebnisse einer großen, dreiarmligen, multizentrischen Studie (CLL11) vor. Die Zulassungsstudie wurde unter Federführung der Deutschen CLL Studiengruppe durchgeführt. Aus dieser dreiarmligen Studie wird der Vergleich von Obinutuzumab/Chlorambucil (Obi/Cb) versus Rituximab/Chlorambucil (Rit/Cb) für diese Nutzenbewertung herangezogen.</li> <li>• Obi/Cb führte gegenüber Rit/Cb zu einer höheren Rate hämatologischer Remissionen, zu einer höheren Rate kompletter Remissionen, zu einer höheren Rate von Patienten ohne Nachweis minimaler residueller Resterkrankung, zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</li> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen war im Obi/Cb-Arm erhöht, auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen.</li> <li>• Der IQWiG-Bericht ist unvollständig.</li> </ul> <p>Chlorambucil + Obinutuzumab ist eine hochwirksame Therapie bei der chronischen lymphatischen Leukämie. Allerdings spielt sie in der Erstlinientherapie inzwischen nur noch eine untergeordnete Rolle aufgrund der Verfügbarkeit gezielter Arzneimittel. Wenn Chlorambucil in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper eingesetzt wird, ist Obinutuzumab deutlich wirksamer als Rituximab.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. 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 Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die CLL kann durch konventionelle Chemotherapie, durch Antikörper-basierte Therapien oder die Behandlung mit spezifischen Inhibitoren z. B. gegen BTK, Pi3K oder BCL2 behandelt werden. Die Therapie hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert, auch gegenüber den Bedingungen der Zulassungsstudie für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil.</p> <p>Die aktuelle Therapiestruktur ist in <a href="#">Abbildung 1</a> zusammengefasst.</p> <p><b>Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]</b></p>	<p>Laut Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften wird für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig vom Vorliegen genetischer Risikofaktoren auf eine Therapie, welche einen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor beinhaltet, abgestellt. Gemäß Zulassung kommen sowohl der BTK-Inhibitor Ibrutinib als Monotherapie sowie in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab als auch der BTK-Inhibitor Acalabrutinib als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab in Betracht.</p> <p>Für Ibrutinib als Monotherapie wurde in der Patientenpopulation, welche für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet und in welcher eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt, durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt (Beschluss vom 21. Juli 2016). Die Kombination Ibrutinib + Rituximab wurde für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD     A[asymptomatisch] --&gt; B[alle]     B --&gt; C[w &amp; w²]     C --&gt; D[alle]     D --&gt; E[alle]     E --&gt; F[alle]          G[symptomatisch, aktive Erkrankung¹] --&gt; H[kein Nachweis von del(17p13)/TP53mut² oder komplexem Karyotyp IGHV mutiert³]     G --&gt; I[del(17p13)/TP53mut³ oder komplexer Karyotyp oder IGHV unmutiert³]     G --&gt; J[gebrechlich (no go)]          H --&gt; K[≤ 65 Jahre⁴ fit (go go)]     H --&gt; L[&gt; 65 Jahre⁴ oder unfit (slow go)]          I --&gt; M[alle]          J --&gt; N[BSC⁵]          K --&gt; O1[BTK-Inhibitor⁶ ± Anti-CD20-AK⁶]     K --&gt; O2[Venetoclax + Obinutuzumab]     K --&gt; O3[Fludarabine + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)]          L --&gt; O4[BTK-Inhibitor ± Anti-CD20-AK]     L --&gt; O5[Venetoclax + Obinutuzumab]     L --&gt; O6[Bendamustin⁷ + Rituximab]     L --&gt; O7[Chlorambucil + Obinutuzumab]          M --&gt; O8[BTK-Inhibitor ± Anti-CD20-AK]     M --&gt; O9[Venetoclax + Obinutuzumab]          O4 --&gt; P[CR⁷/ PR⁷]     O5 --&gt; P     O6 --&gt; P     O7 --&gt; P          P --&gt; Q[kontinuierliche Therapie⁸ oder zeitlich begrenzte Therapie⁸ oder Beobachtung]          O8 --&gt; R[SD⁷/ PD⁷]     O9 --&gt; R          R --&gt; S[Zweitlinientherapie]          style C fill:#ffff00     style D fill:#ffff00     style E fill:#ffff00     style F fill:#ffff00     style G fill:#ffff00     style H fill:#ffff00     style I fill:#ffff00     style J fill:#ffff00     style K fill:#ffff00     style L fill:#ffff00     style M fill:#ffff00     style N fill:#ffff00     style O1 fill:#ffff00     style O2 fill:#ffff00     style O3 fill:#ffff00     style O4 fill:#ffff00     style O5 fill:#ffff00     style O6 fill:#ffff00     style O7 fill:#ffff00     style O8 fill:#ffff00     style O9 fill:#ffff00     style P fill:#ffff00     style Q fill:#ffff00     style R fill:#ffff00     style S fill:#ffff00         </pre>	<p>Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu FCR bewertet (Beschluss vom 1. April 2021). Für die Kombination Ibrutinib + Obinutuzumab wurde für Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 1. April 2021).</p> <p>Für den BTK-Inhibitor Acalabrutinib wurde sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab in der Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt (Beschlüsse vom 3. Juni 2021). Es handelt sich hierbei um eine noch recht neue Behandlungsoption, deren therapeutischen Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist, sodass Acalabrutinib sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab zum derzeitigen Zeitpunkt nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet wird.</p>
<p>→ nicht kurativ intendierte Therapie</p> <p><sup>1</sup> aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018; <sup>2</sup> w &amp; w – abwartendes Verhalten; <sup>3</sup> zur Methodik siehe Diagnostik; <sup>4</sup> Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; <sup>5</sup> Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best Supportive Care, BTK-Inhibitor ± Anti-CD20-AK – Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (Acalabrutinib, Ibrutinib, mit oder ohne Obinutuzumab/Rituximab; Clb+Obi – Chlorambucil mit Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, Ven + Obi – Venetoclax mit Obinutuzumab; <sup>6</sup> Anti-CD20-AK: die Zulassungsstudien wurden mit BTKI als Monotherapie (Ibrutinib) oder in Kombination mit den Anti-CD20 Antikörpern Obinutuzumab bzw. Rituximab durchgeführt; <sup>7</sup> CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen; <sup>8</sup> kontinuierliche Therapie bis zum Progress bei Ibrutinib, zeitlich</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begrenzte Therapie über 12 Monate bei Venetoclax, Beobachtung nach Chemotherapie; <sup>9</sup> Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m<sup>2</sup> (Tag 1+2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go);</p> <p>In der Erstlinientherapie orientiert sich die Wahl der Behandlungsoption an der Komorbidität, (ermittelt z.B. durch den CIRTS (Cumulative Illness Rating Scale) Score), am genetischen Status (17p Deletion, TP53 Mutation und IGHV Mutationsstatus), an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität (z.B. CIRTS ≥6) stehen therapeutisch mit Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax, Chlorambucil bzw. Bendamustin/anti-CD20 Antikörper (Obinutuzumab, Rituximab) mehrere Optionen zur Verfügung. Die aktuellen Daten können folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der BTK-Inhibitor Ibrutinib führte in der RESONATE-2-Studie bei Patienten ≥65 Jahre und Komorbidität gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie zur signifikanten Verlängerung sowohl des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) als auch des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) und einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate (86 vs 35%) [5].</li> <li>- Ibrutinib/Obinutuzumab führten in der iLLUMINATE-Studie im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [24], nicht der Gesamtüberlebenszeit. Die Empfehlung zum Einsatz von Ibrutinib als Monotherapie anstelle der Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab basiert auf der hohen Wirksamkeit der Einzelsubstanz, in Analogie zur Therapie bei fitten Patienten [6], und auf dem fehlenden Nachweis eines Benefits für die Hinzunahme durch eine randomisierte Studie.</li> <li>- Acalabrutinib führt in der ELEVATE-TN Studie gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab bei Patienten ≥65 Jahre oder bei Patienten &lt;65 Jahre mit Komorbidität zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,20), nicht aber der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtung [7]. Auch die Kombination Acalabrutinib/Obinutuzumab führte gegenüber zur Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer</li> </ul>	<p>Neben BTK- Inhibitoren wird in den Stellungnahmen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaft bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren alternativ auch auf eine Therapie mit der Kombination Venetoclax + Obinutuzumab eingegangen. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab für die untersuchten Teilpopulationen jeweils kein Zusatznutzen gegenüber den entsprechenden Vergleichstherapien festgestellt. Da Therapiealternativen mit einem nachgewiesenen Zusatznutzen in vergleichbarer Bewertungssituation zur Verfügung stehen, erachtet der G-BA Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab derzeit ebenfalls nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Gemäß vorliegender Evidenz kommt zudem für die Therapie der nicht-vorbehandelten CLL bei Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren auch eine Chemo-Immuntherapie in Betracht. Bei Nichteignung für eine Behandlung mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin, wie im vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert, kann demnach eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,10). Die Ansprechraten waren unter Acalabrutinib/Obinutuzumab signifikant höher als unter Acalabrutinib-Monotherapie (94 vs 79%, <math>p &lt; 0,0001</math>), die Unterschiede im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben sind jedoch nicht statistisch signifikant.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Die zeitlich befristete Kombinationstherapie bestehend aus dem BCL2-Inhibitor Venetoclax (12 Monate) plus Obinutuzumab (6 Monate) erwies sich im Rahmen der CLL14-Studie bezüglich des progressionsfreien Überlebens als signifikant überlegen gegenüber einer Chemoimmuntherapie auf der Basis von Chlorambucil/Obinutuzumab (Hazard Ratio 0.35; Median nicht erreicht) [8].</li><li>- Bei der Immunchemotherapie älterer Patienten mit Komorbidität führte die Kombination Chlorambucil/Obinutuzumab in der CLL-11-Studie gegenüber Chlorambucil/Rituximab zu einer Steigerung der Rate hämatologischer Remissionen sowie zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [9, 10], siehe unten.</li><li>- Ebenfalls bei der Immunchemotherapie führt die Kombination Bendamustin/Rituximab in der MABLE-Studie gegenüber Chlorambucil/Rituximab zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 9,7 Monate), nicht des Gesamtüberlebens [11].</li></ul> <p>Zusammengefasst sollten komorbide Patienten präferentiell eine Primärtherapie mit einem BTK-Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib), die als orale Dauertherapie zu applizieren ist, oder alternativ mit Venetoclax/Obinutuzumab (über insgesamt 12 Monate) erhalten. Formal wurde für keine dieser Optionen eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Obinutuzumab/Chlorambucil gezeigt. Als Alternative stehen bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status oder bei Patienten, die keine Therapie mit einem Signalwegsinhibitor wünschen oder hierfür ungeeignet sind, mit Chlorambucil/Obinutuzumab bzw. Bendamustin/Rituximab (Bendamustin dosisreduziert auf 70mg/m<sup>2</sup>, Tag 1+2) alternative Therapieformen zur Verfügung.</p>	<p>in Betracht kommen. Gemäß Zulassung können dies Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab sein.</p> <p>Bezüglich der genetischen Risikofaktoren sind der Stellungnahme der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften neben den bereits berücksichtigten Faktoren 17p und TP53-Mutation auch eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) und ein komplexer Karyotyp zu entnehmen. Im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren kommt bislang dem komplexen Karyotyp in der Evidenz insgesamt nicht der gleiche Stellenwert zu. Vom G-BA werden demnach als genetische Risikofaktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder eine unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bendamustin in Kombination mit Rituximab</li></ul>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Obinutuzumab ist ein Anti-CD20 Antikörper mit einer veränderten Glykosylierung gegenüber Rituximab. Daten zu Obinutuzumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Gezielte Arzneimittel in der Erstlinientherapie der CLL</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Goede, 2014 [9, 10] Dossier</td> <td>Erstlinie, Komorbidität, nicht geeignet für Fludarabin</td> <td>Chlorambucil + Rituximab</td> <td>Chlorambucil + Obinutuzumab</td> <td>501</td> <td></td> <td>15,0 vs 27,2 0,40<sup>7</sup> p &lt; 0,0001</td> <td>69,7 vs n.e.<sup>8</sup> 0,72 p = 0,019</td> </tr> <tr> <td>Michallet, 2018 [11]</td> <td>Erstlinie, nicht geeignet für Fludarabin</td> <td>Bendamustin</td> <td>Bendamustin + Rituximab</td> <td>241</td> <td>83 vs 91 n. s.<sup>9</sup></td> <td>29,9 vs 39,6 0,523 p = 0,003</td> <td>43,8 vs n.e. n. s.</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant;</p>								Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup>	Goede, 2014 [9, 10] Dossier	Erstlinie, Komorbidität, nicht geeignet für Fludarabin	Chlorambucil + Rituximab	Chlorambucil + Obinutuzumab	501		15,0 vs 27,2 0,40 <sup>7</sup> p < 0,0001	69,7 vs n.e. <sup>8</sup> 0,72 p = 0,019	Michallet, 2018 [11]	Erstlinie, nicht geeignet für Fludarabin	Bendamustin	Bendamustin + Rituximab	241	83 vs 91 n. s. <sup>9</sup>	29,9 vs 39,6 0,523 p = 0,003	43,8 vs n.e. n. s.	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</li> </ul> <p>Mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten Rechnung getragen. Demnach werden auch Ibrutinib in Monotherapie sowie in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapien im zu bewertenden Anwendungsgebiet erachtet. Neben den bereits zuvor zu berücksichtigten Faktoren 17p und TP53-Mutation wird nun auch eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) als ein genetischer Risikofaktor angesehen, welcher dazu führt, dass Bendamustin und Chlorambucil jeweils in Kombination mit Rituximab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten erachtet wird.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup>																									
Goede, 2014 [9, 10] Dossier	Erstlinie, Komorbidität, nicht geeignet für Fludarabin	Chlorambucil + Rituximab	Chlorambucil + Obinutuzumab	501		15,0 vs 27,2 0,40 <sup>7</sup> p < 0,0001	69,7 vs n.e. <sup>8</sup> 0,72 p = 0,019																									
Michallet, 2018 [11]	Erstlinie, nicht geeignet für Fludarabin	Bendamustin	Bendamustin + Rituximab	241	83 vs 91 n. s. <sup>9</sup>	29,9 vs 39,6 0,523 p = 0,003	43,8 vs n.e. n. s.																									



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Obinutuzumab</b></p> <p><b>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem Therapiestandard.</p>	<p><a href="#">Es wird auf die vorangehende Kommentierung zum Stand des Wissens verwiesen.</a></p>
	<p><b>4.2. Studien</b></p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der CLL11 Studie. Diese Studie wurde unter Leitung der Deutschen CLL Studiengruppe in 26 Ländern und 189 Studienzentren durchgeführt [3]. In dieser exzeptionellen Situation müssen wir nicht nachweisen, dass die Standards von Diagnostik und supportiver Therapie in der Zulassungsstudie der Behandlungssituation in Deutschland entsprechen.</p> <p>Die Studie war dreiarstig und verglich die Obi/Cb-Kombination mit einer Rituximab/Chlorambucil (Rit/Cb)-Kombination sowie einer Chlorambucil-Monotherapie. Die Auswertung erfolgte nach Intent-to-Treat.</p> <p>Finaler Datenschnitt war der 10 Oktober 2017.</p> <p>Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].</p>	<p><a href="#">Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</a></p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. In der CLL11 Studie wurde eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich von Obi/Cb gegenüber R/Cb erreicht. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes im Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht.</p>	<p><a href="#">Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</a></p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Obi/Cb-Arm war das progressionsfreie Überleben gegenüber dem Rit/Cb-Arm statistisch signifikant verlängert (<b>27,2</b> Monate vs <b>15,0</b> Monate). Der Hazard Ratio betrug 0,40.</p>	<p><a href="#">Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</a></p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remission / Minimal Residual Disease (MRD)</b></p> <p>In der Gesamtstudie war die Rate hämatologischer Remissionen im Obi/Cb-Arm signifikant höher als im Rit/Cb-Arm (<b>78,4</b> Monate vs <b>65,1</b>%). Durch Obinutuzumab wurde insbesondere eine höhere Rate kompletter Remissionen erreicht Arm (<b>20,7</b> Monate vs <b>7,0</b> %). Bei 19,5% der Patienten im Obi/Cb-Arm wurde ein Status erreicht, in dem keine minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) nachweisbar war. Im Rit/Cb-Arm wurde dieser Status bei 2,6% der Patienten erreicht.</p>	<p><a href="#">Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</a></p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 3. Symptomatik</b></p> <p>Charakteristisch für die progrediente CLL sind B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtabnahme). In der Zulassungsstudie litt etwa ein Drittel der Patienten unter B-Symptomen, am häufigsten trat Nachtschweiß auf. Der Rückgang der B-Symptomatik war im Obi/Cb- und im Rit/Cb/-Arm vergleichbar vor. Die Zeit bis zum Wiederauftreten von Symptomen war im Obi/Cb-Arm deutlich und statistisch signifikant länger als im Rit/Cb-Arm (16,4 Monate vs 10,4 Monate).</p>	<p><a href="#">Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</a></p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Lebensqualität wird bei CLL-Patienten wesentlich durch die B-Symptomatik beeinträchtigt. Dazu kommt die psychische Belastung durch das Wissen um die Leukämie. In der Zulassungsstudie wurde Lebensqualität zusätzlich mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Signifikante Unterschiede fanden sich nicht zwischen dem Obi/Cb- und dem Rit/Cb-Arm.</p>	<p><a href="#">Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</a></p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war im Obi/Cb-Arm höher als Rit/Cb-Arm mit 71,7 vs 59,5%. Am häufigsten waren infusionsbezogene Reaktionen (21%), Neutropenie (35%), Thrombozytopenie (11%) und Anämie (5%). Die Rate infusionsbezogener Reaktion war höher als im Rit/Cb-Arm. Die Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte. Sie können durch supportive Medikation und Modifikation der Eingangsdosierung teilweise verhindert werden. Die Nebenwirkungen sind in erfahrenen Händen gut beherrschbar. Unerwartete, spätere Nebenwirkungen sind bisher nicht registriert worden.</p>	<p><a href="#">Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</a></p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag ebenfalls höher im Obi/Cb-Arm mit <b>19 vs 14,6%</b> .	
	<p><b>5. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist unvollständig. Die Kritik am Dossier beschränkt sich auf formale Aspekte. Eine inhaltliche Bewertung der Ergebnisse liegt nicht vor.</p>	<p><a href="#"><u>Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</u></a></p>
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Obinutuzumab hat bei CLL-Patienten mit Kontraindikationen gegen Fludarabin eine höhere antileukämische Wirksamkeit als Rituximab, jeweils in Kombination mit Chlorambucil. Die höhere Wirksamkeit zeigt sich in einer höheren Rate kompletter Remissionen, einer höheren Rate von Patienten ohne minimale Resterkrankung und in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.</p> <p>In der Versorgung haben die neuen gezielten Arzneimittel wie BTK-Inhibitoren und Venetoclax die Immunchemotherapie in der Erstlinie aufgrund ihrer höheren Wirksamkeit inzwischen weitgehend verdrängt. Bei Kontraindikationen gegen diese neuen Arzneimittel kann eine zytostatische Substanz</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie CLL11 vorgelegt, in der Obinutuzumab + Chlorambucil mit Rituximab + Chlorambucil verglichen wird.</p> <p>Unabhängig von der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren erwies sich die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingesetzt werden, hier hat Bendamustin in der Leitlinie eine Präferenz aufgrund der höheren Wirksamkeit.</p> <p>Die Kombination Chlorambucil + Anti-CD20 Antikörper spielt in der Erstlinientherapie inzwischen nur noch eine untergeordnete Rolle im Vergleich zur gezielten Therapie mit BCL2- und BTK-Inhibitoren. Allerdings ist für keine dieser Optionen eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Obi/Cb gezeigt worden. Wenn sie eingesetzt wird, ist Obinutuzumab wirksamer als Rituximab, aber auch mit einer höheren Rate schwerer Nebenwirkungen belastet.</p>	<p>einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Dossier lagen für keinen der Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen, Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ferner waren die Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten nicht adäquat. Zudem waren die zu den häufigen unerwünschten Ereignissen vorgelegten Ergebnisse unvollständig. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass zu den Nebenwirkungen nur Auswertungen zur Gesamtpopulation vorgelegt wurden, nicht jedoch zur relevanten Teilpopulation.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p> <p>Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2020. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html>
3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>
4. Robert - Koch Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) Krebs in Deutschland 2013 - 2014, 11. Auflage 2017; 40 – 47, 2017.
5. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 373:2425-2437, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1509388
6. 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
7. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 395:1278-1291, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2)
8. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al.: Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 380:2225-2236, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1815281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281)
9. Goede V, Fischer K, Busch R, et al: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 370:1101-1110, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1313984](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313984)
10. Goede V, Fischer K, Dyer MJS et al.: Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. Final survival analysis of the CLL11 study. EHA23, Presidential Symposium, Abstract S151, 2018. [https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215923/valentin.goede.overall.survival.benefit.of.obinutuzumab.over.rituximab.when.html?f=topic=1574\\*media=3](https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215923/valentin.goede.overall.survival.benefit.of.obinutuzumab.over.rituximab.when.html?f=topic=1574*media=3)
11. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al.: Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica 103:698-706, 2018. DOI:10.3324/haematol.2017.170480

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

Datum	6.9.2021
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (Gazyvaro®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. August 2021 eine von IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Obinutuzumab (Gazyvaro) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil ist zudem zugelassen bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Bei der Erstbewertung stufte der G-BA den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an und begründet dies damit, dass die Daten im Dossier inhaltlich unvollständig bzw. unzureichend aufbereitet seien. Die direkt vergleichende Studie zu Rituximab + Chlorambucil wird damit als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller sieht auf der Grundlage dieser Studie hingegen einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Obinutuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</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:	

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Obinutuzumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. September 2021  
von 12.30 Uhr bis 12.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Herr Dr. Daniels-Trautner

Frau Dr. Riplinger

Frau Dr. Siebert

Frau Dr. Simon

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Dr. Paszkiewicz

Frau Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Bocuk

Frau Dr. Korfel

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Eichhorst

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:30 Uhr

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):**

Beginnen wir mit der Anhörung zu Obinutuzumab Teil 2, nämlich zur CLL, über die wir hier häufiger schon beraten haben, die chronische lymphatische Leukämie. Im Verhältnis zum folliculären Lymphom ist das sicherlich etwas, was wir hier schon häufiger hatten.

Für alle, die sich jetzt neu dazu geschaltet haben, mich zum ersten Mal an dieser Stelle sehen und eigentlich Herrn Hecken erwartet hätten, sei mein kleiner Spruch jetzt auch noch einmal gesagt: Sowohl Herr Hecken als auch Herr Zahn sind für diese heutige Anhörung verhindert. Deswegen wurde von der Ausnahmeregelung Gebrauch gemacht, die Sitzungsleitung auf die Geschäftsstelle zu übertragen; in diesem Fall bin ich das. Mein Name ist Antje Behring, ich leite die Abteilung Arzneimittel und heute auch diese Anhörung – dies für alle, die das noch nicht wissen.

Beginnen wir mit der heutigen Anhörung. Die Dossierbewertung seitens des IQWiG vom 12. August liegt vor. Stellung genommen haben zu dieser Dossierbewertung Roche als pharmazeutischer Unternehmer, die Firma Bristol-Myers Squibb, die Firma Lilly, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die DGHO also, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Anwesend müssten von den Stellungnehmern heute folgende Personen sein: Ich beginne mit der Firma Roche; wir haben das gleiche Team wie eben schon bei Obinutuzumab, nämlich Herrn Dr. Daniels-Trautner, Frau Dr. Riplinger, Frau Dr. Simon und Frau Dr. Siebert. Außerdem sind Herr Wörmann und Frau Eichhorst für die DGHO anwesend. Für Bristol-Myers Squibb sind Frau Schmidt und Frau Dr. Paszkiewicz da, für Lilly Frau Dr. Korfel und Frau Dr. Bocuk sowie Herrn Rasch vom vfa.

Herr Daniels-Trautner, beginnen Sie wieder mit der Einführung in das vorliegende Verfahren? – Sie nicken; Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch zu dieser Anhörung herzlichen Dank dafür, dass wir eingangs ein paar Worte sprechen dürfen. Da nicht alle Anwesenden eben schon dabei waren, stellen sich meine Kolleginnen noch einmal persönlich vor, sofern Sie, Frau Dr. Behring, gestatten.

**Frau Dr. Simon (Roche):** Guten Tag! Mein Name ist Daniela Simon; ich bin für die Erstellung des Dossiers verantwortlich.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Ich bin Selina Riplinger; ich bin die Ansprechpartnerin für die medizinischen Fragestellungen in diesem Verfahren.

**Frau Dr. Siebert (Roche):** Mein Name ist Sabrina Sieber; ich bin für die statistischen Aspekte in diesem Dossier verantwortlich.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Mein Name ist Jan Daniels-Trautner; ich bin Teamleiter in der HTA-Abteilung von Roche. – In dieser Anhörung zur Neubewertung von Obinutuzumab geht es nun um Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie oder CLL. Die CLL zählt ebenfalls zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen. Wie beim folliculären Lymphom werden die meisten Patienten sehr spät diagnostiziert. Die Erkrankung ist nicht heilbar. In dieser Situation stehen als Therapieziele daher eine Verzögerung des Krankheitsverlaufs und dadurch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vordergrund.

Obinutuzumab ist in Kombination mit Chlorambucil zur Behandlung von CLL-Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine volle Dosis Fludarabin nicht geeignet sind, seit Jahren etabliert. Die Zulassung für diese Kombination erfolgte bereits 2014. Das heißt, wir sprechen hier von sieben Jahren in der Versorgung. Obinutuzumab plus Chlorambucil findet

sich in den Leitlinien wieder. Glücklicherweise ist es seither auch zur Entwicklung weiterer medizinischer Fortschritte für Patienten mit CLL gekommen. Dabei wurde Obinutuzumab plus Chlorambucil als Komparator in Zulassungsstudien verwendet. Die Kombination wurde auch mehrfach in der frühen Nutzenbewertung von Wirkstoffen zur Behandlung der CLL als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen, zuletzt dieses Jahr bei Acalabrutinib. Bislang konnte allerdings keine der neuen Optionen einen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber Obinutuzumab plus Chlorambucil demonstrieren.

Nun zu den Anmerkungen zur Vollständigkeit des Dossiers. Hier haben wir eine vergleichbare Situation wie eben bei den Dossiers zum follikulären Lymphom. Im Dossier zur CLL haben wir die finalen Ergebnisse der Zulassungsstudie CLL11 vorgelegt, die auch schon in der ersten Nutzenbewertung herangezogen worden war. Wir haben in der ersten Anhörung eben schon darüber diskutiert, und wir nehmen, wie gesagt, die dort angesprochenen Punkte mit. Wie beim follikulären Lymphom bestätigen die Ergänzungen die Aussagen im Dossier. Es ist jetzt alles vorhanden für eine Bewertung der Ergebnisse.

Nun zu den Ergebnissen. In der randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie CLL11 wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Chlorambucil mit Rituximab plus Chlorambucil verglichen. Pro Arm waren über 300 Patienten eingeschlossen. Die Behandlungsdauer der Therapie ist auf ein halbes Jahr begrenzt. Das wichtigste Ergebnis ist, dass Obinutuzumab gegenüber Rituximab einen bedeutsamen und signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben demonstriert hat. Durch Obinutuzumab kommt es auch zu einer sehr viel besseren Krankheitskontrolle. Das mediane progressionsfreie Überleben war gegenüber der Vergleichstherapie um ein ganzes Jahr verlängert, von 15 auf 27 Monate: ein Jahr länger ohne Progress, und das ohne Therapienotwendigkeit. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt im Kontext der Wirksamkeit und des bekannten Verträglichkeitsprofils der Therapie auf einem hohen Niveau erhalten.

Ich fasse zusammen: In der Gesamtbetrachtung sehen wir für Obinutuzumab in der CLL einen Zusatznutzen. Dies ist vor allem durch die gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verbesserte Krankheitskontrolle und den daraus resultierenden Vorteil für die Patienten im Gesamtüberleben begründet. – Danke.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank für das Statement. Sie haben schon darauf hingewiesen: In der vorangegangenen Diskussion ging es sehr häufig oder eigentlich sehr stark um die Unvollständigkeit des Dossiers bzw. darum, weshalb verschiedene Datenschnitte herangezogen wurden und verschiedene Endpunkte nicht berücksichtigt worden sind. Vielleicht können Sie das trotzdem hier noch einmal ausführen, damit das auch in dieser Anhörung wenigstens einmal zur Sprache kommt. Wie kam es, dass Sie sozusagen verschiedene Endpunkte da nicht bzw. nicht adäquat dargestellt haben? Was war noch mal Ihre Rationale dafür? – Frau Siebert.

**Frau Dr. Siebert (Roche):** Die Rationale dafür, welchen Datenschnitt wir im Dossier dargestellt haben, bestand darin, dass wir das Studiendesign als Ganzes und hohes Gut ansehen. Das heißt, für den primären Endpunkt PFS sowie die Quality of life, also die Fragebögen, haben wir den konfirmatorischen Datenschnitt genutzt. Für das Gesamtüberleben als auch die Verträglichkeit sehen wir den Aspekt der kumulativen Evidenz als wichtig an; da haben wir den finalen Datenschnitt vorgelegt. Mit der Stellungnahme haben wir dann die entsprechenden Analysen der Lebensqualität noch auf den finalen Datenschnitt nachgeliefert. Es haben sich keine Änderungen in den Aussagen ergeben: Die Lebensqualität ist ausgeglichen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Müller, Sie haben noch mal eine Frage dazu.

**Frau Dr. Müller:** Hier gibt es noch eine Besonderheit, die wir eben nicht hatten. Dies betrifft die Safety-Daten, die Sie in der Gesamtpopulation ausgewertet hatten, nicht aber in der entsprechenden relevanten Teilpopulation. Könnten Sie dazu auch noch mal etwas sagen?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Riplinger, bitte.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Bei dieser Teilpopulation haben wir uns entschieden, die Verträglichkeitsendpunkte auf die gesamte Population zu beziehen. Unsere Rationale dahinter war, dass mögliche unerwünschte Ereignisse substanzklassenspezifisch sind und nicht in Abhängigkeit von der Patientenpopulation stehen. Und um ein vollständiges Bild der gesamten vorliegenden Evidenz zu zeigen, vor allen Dingen, was die Verträglichkeit angeht, haben wir uns hier dafür entschieden, die gesamte Patientenpopulation darzustellen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke. – Frau Müller, das nehmen Sie auch zur Kenntnis, oder haben Sie noch eine Rückfrage dazu?

**Frau Dr. Müller:** Es bleibt eigentlich nichts dazu zu sagen, außer, dass Ihnen sicherlich bewusst ist, dass wir beim G-BA so nicht vorgehen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Richtig. – Okay. Gibt es noch weitere Fragen? – Frau Siebert gern noch einmal.

**Frau Dr. Siebert (Roche):** Ich will noch einmal kurz hinzufügen, dass wir mit der Stellungnahme auch die generelle Verträglichkeit auf der Labelpopulation bzw. auf der relevanten Teilpopulation nachgereicht haben. Auch dort haben sich keine neuen Signale gezeigt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Es wäre auch schön gewesen, wenn wir diese Daten schon vorher gehabt hätten. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, damit wir hier noch etwas Spezifisches besprechen, und zwar zur zVT-Festlegung; sie wurde hier umgesetzt. Da hat man Rituximab in Kombination mit Bendamustin oder mit Chlorambucil festgelegt; die zweite Option haben Sie in der Studie gewählt. Die Kliniker haben darauf hingewiesen, dass dies heutzutage nicht mehr der Standard wäre. Vielleicht könnten Sie dazu noch ein bisschen was sagen, vielleicht Frau Professor Eichhorst.

**Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO):** Dann übernehme ich die Frage. – Ja, das ist korrekt. Wir setzen heute in der Erstlinientherapie bei den unfitten Patienten hauptsächlich die Kombination des BCL-2-Inhibitors Venetoclax mit Obinutuzumab oder ansonsten eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor ein. Eine Chemoimmuntherapie kommt aufgrund der unterlegenen Krankheitskontrolle nur noch bei wenigen Patienten infrage. Von daher spielt die Kombination Chlorambucil plus Obinutuzumab im Augenblick eine geringe Rolle. Im Vergleich zu Chlorambucil plus Rituximab hat die DGHO in ihrem Dossier schon darauf hingewiesen, dass die Studie einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben zeigte. Einen direkten Vergleich zu Bendamustin plus Rituximab gibt es aus einer Phase-III-Studie nicht.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Wörmann, gerne ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will nur auf etwas rekurren, was wir gerade beim folliculären Lymphom diskutiert haben, weil es hier so ähnlich ist. Wenn wir bei einem Patienten entscheiden, dass aus verschiedenen Gründen, zum Beispiel Nebenwirkungen oder Patientenentscheidung, die Kombinationen mit Ibrutinib und Venetoclax nicht infrage kommen, sondern der Patient sich für eine orale Chemotherapie entscheidet – Chlorambucil ist gut steuerbar –, dann ist unsere klare Maßgabe, mit Obinutuzumab zu behandeln. Insofern ist es uns wichtig, dass diese Option zur Verfügung steht, weil es eben so deutlich besser ist als Rituximab.

Wenn ich noch eine Ergänzung zu den Nebenwirkungen äußern darf: Ich weiß, dass das ein schwieriges Methodenthema ist. Ja, ich verstehe, dass Sie die Subgruppe gerne hätten, wozu spezifisch hier auch die Nutzenbewertung stattfindet. Wir sind natürlich trotzdem interessiert, die Nebenwirkungen aus der Gesamtstudie zu haben, weil wir damit auch seltenere Nebenwirkungen erfassen. Je größer der Pool an Patienten, über den Nebenwirkungen betrachtet werden, umso höher ist für uns die Chance, dass wir etwas

seltener, aber durchaus relevante Nebenwirkungen ebenfalls sehen, zum Beispiel Interaktionen mit anderen Medikamenten usw. Insofern: Ja, wir machen es Ihnen etwas kompliziert. Für unsere Leitlinie, für die Algorithmen nehmen wir beide Daten, sowohl von Subgruppen als auch für die Gesamtpopulation, und würden darauf auch nicht verzichten.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay. – Ich wollte gerade fragen, ob Sie das nicht interessiert hätte, ob für die spezielle Population möglicherweise doch der Nebenwirkungsfokus ein bisschen anders ist als in der Gesamtpopulation. Aber jetzt haben Sie gerade gesagt, Sie hätten gerne beide, Gesamtpopulation und die andere.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Punkt ist dann wichtig, wenn wir zum Beispiel in die Subpopulation gehen, zum Beispiel jüngere oder ältere Patienten oder solche mit bestimmten anderen Entscheidungen. Insofern ist das wichtig, was Sie sagen, nämlich die Gruppe zu betrachten, die wir hier drin haben. Trotzdem möchte ich nicht darauf verzichten, die Gesamtgruppe zu betrachten. Wenn das dreifach mehr oder vierfach mehr Patienten sind, dann kann man nämlich noch eine Nebenwirkung mit einem Prozentsatz von 1 Prozent erfassen, die ansonsten unterginge.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay, vielen Dank. – Frau Nink.

**Frau Nink:** Ich komme noch einmal auf dieses Vollständigkeitsthema zurück, einfach, um das der Vollständigkeit halber jetzt auch in diesem Verfahren zu sagen. Neben der diskutierten inhaltlichen Unvollständigkeit im Dossier haben wir auch hier wieder die Situation, dass wir – hier sind es nur 300 Seiten, aber 300 Seiten ist auch eine Menge – wieder unstrukturierte Daten nachgeliefert bekommen, sodass aus unserer Sicht hier die inhaltliche Unvollständigkeit einfach nicht behoben sein kann.

Es ist im anderen Verfahren auch schon angeklungen: Wir haben in der Bewertung relativ differenzierte methodische Auseinandersetzungen auch mit den Auswertungen vorgenommen. Wir haben hier ebenfalls die Situation, dass wir eine relativ kurze textliche Stellungnahme haben, in der genau auf solche methodischen Punkte nicht eingegangen worden ist, sodass selbst bei der Sichtung der Daten dann einfach auch Fragen offen blieben, sofern man diese Daten überhaupt sichten kann.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Müller hat noch mal dazu etwas, und dann Frau Siebert.

**Frau Dr. Müller:** Das ist mir gerade aufgefallen, weil Frau Nink angesprochen hat, dass auch auf weitere methodische Fragen jetzt in der sehr kurzen schriftlichen Stellungnahme vor den SAS-Outputs nicht eingegangen wurde. Ich glaube, das betrifft alle drei Dossiers: Könnten Sie vielleicht noch mal etwas zu den Auswertungszeitpunkten von PROs sagen – dazu haben Sie jetzt nichts nachgereicht, wenn ich das richtig gelesen habe –, dazu, wie Sie da vorgegangen sind und warum? Ich glaube, das hatte bei einem der Dossiers zum follikulären Lymphom auch die DGHO angemerkt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Siebert, Sie sind dran.

**Frau Dr. Siebert (Roche):** Ich will noch einmal zu der Struktur der Nachreichungen Stellung nehmen. Wir haben alle entsprechenden Analysen eingereicht, und zwar als Excel-Output, nicht als expliziten SAS-Output. Hier sind noch einmal entsprechend die Excel-Tabellen dargestellt. Es gab Verlinkungen in der PDF, sodass aus unserer Sicht eine Navigation möglich war.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ja; die Navigierbarkeit führt eigentlich nicht so unbedingt zur Strukturierung. – Frau Simon bitte noch einmal.

**Frau Dr. Simon (Roche):** Zum Thema Messzeitpunkte für die PROs: Wir sind für alle drei Anwendungsgebiete so vorgegangen, dass wir eine klare medizinische Rationale für die Auswahl der Messzeitpunkte hatten, nämlich einen Messzeitpunkt während der Behandlung

auszuwählen und einen im Nachgang zur Behandlung. Da hat sich tatsächlich auch gezeigt, dass es zwischen den beiden Behandlungsarmen keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gab; sie blieb auf hohem Niveau erhalten.

Wir haben zusätzlich zu den Responderanalysen weitere Analysen mit dem Dossier eingereicht, die auch die weiteren Messzeitpunkte berücksichtigen, zum Beispiel die Analysen zu den Mittelwerten pro Visite. Auch hier zeigt sich das Gleiche. Es bestätigt ebenfalls noch einmal über alle Messzeitpunkte hinweg, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität gibt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay, gut. – Gibt es sonst weitere Kommentare, Fragen? – Ich glaube, wir haben in den vorangegangenen Sachen auch schon viel diskutiert. – Frau Nink noch einmal.

**Frau Nink:** Noch einmal zu diesen Auswertungszeitpunkten. Genau die inhaltliche Auseinandersetzung damit hat uns einfach gefehlt: Warum ist es beispielsweise der Monat 3? Sie haben erfreulicherweise die patientenberichteten Endpunkte weiter erhoben – das ist etwas, was wir uns in den Studien auch immer sehr wünschen –; aber dann sind sie in diesen Analysen nicht berücksichtigt worden. Diese Rationale hat uns einfach gefehlt, weil wir uns natürlich die Frage gestellt haben: Warum werden die Daten weiter erhoben, wenn sie dann nicht ausgewertet werden sollen? Das ist uns unklar geblieben. Aber vielleicht können Sie noch einmal etwas dazu sagen, warum es gerade der Monat 3 war.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Gibt es einen Grund, warum es gerade der Monat 3 war? – Frau Simon noch einmal.

**Frau Dr. Simon (Roche):** Monat 3 ist in dem Fall der Erhebungszeitpunkt während der Therapie. Wir haben hier eine Therapiedauer von insgesamt sechs Zyklen; deswegen haben wir den Monat 3 ausgewertet. Während der Therapie zu erheben, basiert auf folgender Überlegung: Ein bisschen Behandlung hat schon stattgefunden, und wir befinden uns mitten in der Behandlung. Deswegen war dieser Messzeitpunkt für uns von hohem Interesse.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Reicht Ihnen das als Erläuterung, Frau Nink?

**Frau Nink:** Nein, eigentlich nicht, aber ich nehme es jetzt mal so mit. Die Daten sind ja weiter erhoben worden, und das ist dann irgendwie eine unbefriedigende Situation.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich muss jetzt doch auch noch einmal nachhaken. Sie haben zu Monat 3 gesagt, sechs Zyklen so ungefähr, pi mal Daumen, Mitte, oder ich weiß nicht, warum. Es könnte ja auch so sein, dass die Lebensqualität am Anfang ganz schlecht ist und dann wieder sehr viel besser wird, je nachdem, wie die Therapie vom Patienten vertragen wird. Es könnte aber auch sein, dass bestimmte Lebensqualitätseinbußen erst nach vier Monaten oder fünf Monaten eintreten, was weiß ich. So ganz plausibel ist mir das jetzt trotz alledem auch noch nicht.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Mögen Sie noch einmal dazu ausführen, Frau Simon?

**Frau Dr. Müller:** Ich würde sagen, das würde dann bei dieser punktuellen Betrachtung fehlen oder unter den Tisch fallen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Simon, bitte noch einmal zu den drei Monaten.

**Frau Dr. Simon (Roche):** Ich ergänze hier gerne nochmals dazu. Zusätzlich zu den Responderanalysen sind weitere Analysen zur Lebensqualität im Dossier enthalten, und in diesen weiteren Analysen sind alle Messzeitpunkte enthalten. Da sieht man auch klar in den Abbildungen, dass es keine Unterschiede zwischen den Behandlungen gibt und dass die Lebensqualität über die Messzeitpunkte hinweg auf gleichem Niveau erhalten bleibt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay.

**Frau Dr. Müller:** Eine ganz kurze Nachfrage dazu: Sie meinen die relativen Risiken?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Simon, sprechen Sie. – Antworten Sie direkt, Frau Simon.

**Frau Dr. Simon (Roche):** Nein, die Mittelwerte pro Visite.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay. Frau Müller nickt und hat verstanden. – Herr Wörmann ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht dürfen wir ausnahmsweise ein bisschen helfen. Wir reden über die chronische lymphatische Leukämie mit einem relativ langsamen Verlauf und einer relativ stabilen Krankheitssituation der Patienten, nicht über akute Leukämie. Das heißt, wir hätten jetzt von uns aus nicht gesagt, dass der gewählte Zeitpunkt falsch wäre und wir nicht das Gefühl haben, dass es nach einem oder nach fünf Monaten dramatische Auf- oder Abs gibt. Das ist keine Entschuldigung für das, was das Dossier hergibt, auch an Ungeordnetheit.

Ich glaube, wir können nicht sagen, wir hätten das Gefühl, dass das nicht repräsentativ wäre. Das ist ja eine Studie der deutschen Studiengruppe gewesen. Damit würde ich jetzt gerne eine Bestätigung von Frau Eichhorst verlangen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Eichhorst, was sagen Sie?

**Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO):** Ja, es war eine Studie der Firma Roche in wissenschaftlicher Kooperation mit der deutschen CLL-Studiengruppe. Ich kann nur bestätigen, was Herr Wörmann sagt: Wir haben in sehr vielen Studien die Lebensqualität bei den Patienten erhoben, eben aufgrund der Tatsache, wie Herr Wörmann schon sagte, dass es eine chronische Leukämie ist und die Patienten zum Zeitpunkt des Therapiestartes oft gar nicht so schwer symptomatisch sind, sondern eine Therapie einfach nur aufgrund der Lymphknoten oder niedrigen Plättchen, die ein Patient ja nicht spürt, begonnen wird. Andererseits sind es ältere Patienten, die andere gesundheitliche Probleme haben, die sich natürlich durch die CLL-Therapie nicht unbedingt bessern, sodass die Lebensqualität hier häufig trotz einer erfolgreichen Behandlung eher auf einem stabilen Niveau bleibt, als dass man da eine signifikante, deutliche Verbesserung sieht.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay, interessant. Somit haben wir den Auswertungszeitpunkt drei Monate ausführlich diskutiert. Gibt es weitere Themen, die jetzt vielleicht noch aufgekommen sind? – Sehe ich jetzt erst einmal nicht; das ist nicht der Fall. Es handelt sich bei Obinutuzumab um eine Bewertung nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze innerhalb von zwölf Monaten. Das bedeutet, der Unternehmer hat ein vollständiges Dossier vorzulegen. Deswegen war die Diskussion jetzt hier auch entsprechend sehr stark auf die formalen Vorgaben der Dossievorlage fokussiert. – Mögen Sie noch einmal zusammenfassen, Herr Daniels-Trautner? – Bitte.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Danke für die Möglichkeit, dies kurz zusammenzufassen. Obinutuzumab ist in der CLL eine etablierte und in den Leitlinien empfohlene Therapieoption. Sie ist in Deutschland seit sieben Jahren in der Versorgung. Die Kombination aus Obinutuzumab und Chlorambucil hat in der Behandlung der CLL Maßstäbe gesetzt. Sie wurde daher in der Nutzenbewertung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und trotz der neuen medizinischen Entwicklungen bleibt die Kombination aus Obinutuzumab und Chlorambucil im Anwendungsgebiet beim Endpunkt Gesamtüberleben unübertroffen.

Die Zulassungsstudie CLL11 war bereits Grundlage für die erste Nutzenbewertung als Orphan Drug. Zu dieser Studie haben wir nun die finalen Ergebnisse vorgelegt und – wir haben es diskutiert – auch mit der Stellungnahme Ergänzungen vorgenommen. Die Aussagen zum Zusatznutzen bleiben gleich. Es ist jetzt alles da. Uns ist sehr wichtig, dass die Studienergebnisse der CLL11 im Rahmen dieser Nutzenbewertung herangezogen werden.

Besonders bedeutsam bei den Ergebnissen ist, dass Obinutuzumab in der CLL11 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben demonstriert. Zudem wird das Risiko für ein PFS-Ereignis in erheblichem Ausmaß reduziert; der Krankheitsverlauf wird verlangsamt. Bei dieser verbesserten Wirksamkeit und dem damit verbundenen Verträglichkeitsprofil bleibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf hohem Niveau erhalten. Daraus leitet sich für Obinutuzumab in der CLL ein Zusatznutzen ab. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ebenfalls vielen Dank an Sie, auch vielen Dank an alle anderen, die hier zugehört oder etwas beigetragen haben. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:55 Uhr

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

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2019-B-109 Obinutuzumab**

Stand: Juli 2019

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

### Obinutuzumab

#### In Kombination mit Chlorambucil 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  Beschlüsse vom 15. Juni 2017 und 16. Mai 2019 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Obinutuzumab	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).
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"> <li>• die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4), oder</li> <li>• als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]</li> </ul>
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)
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 [...]
Trofosamid 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> .....	13
<u>3.3 Systematische Reviews</u> .....	14
<u>3.4 Leitlinien</u> .....	18
<u>4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</u> .....	34
<u>Referenzen</u> .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

auto-hsct	autologous hsct
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	bendamustine + rituximab
Chl	Chlorambucil
CLB	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
hdt	high-dose consolidation therapy
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 *chronische lymphatische Leukämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.05.2019 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 356 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 11 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Ergebnisse

### G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2017 [4].**

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

---

#### **G-BA, 2016 [3].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

Hinweis:

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

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

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

Best-Supportive Care

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [6].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2016 [5].**

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

**Anwendungsgebiet**

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

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

**Vergleichstherapie**

(...) Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

(...) Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

---

**G-BA, 2015 [2].**

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<sup>TM</sup>) 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

**Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

## Systematische Reviews

---

### **Vidal et al., 2016 [11].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

untreated patients with CLL/SLL

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

##### Intervention:

chlorambucil

##### Komparator:

non-chlorambucil therapy

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

Until 2015

##### Qualitätsbewertung der Studien:

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

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

##### Qualität der Studien:

This evidence was graded as moderate to high for quality

##### Studienergebnisse:

Overall survival: No effect

- 1.1 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.
- 1.2 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,  $p=0.83$ .
- 1.3 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):

- 1.4 A statistically significant PFS benefit was shown for treatment with purine analogs treatment, compared with chlorambucil (HR of progression or death 0.78, 95% CI 0.69–0.87, I<sup>2</sup> 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, I<sup>2</sup> of heterogeneity=90%,  $p<0.00001$ ).

- 1.5 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, I<sup>2</sup>=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, I<sup>2</sup> of heterogeneity=89%, 6 trials, 1732 patients), and for bendamustine (RR 6.78, 95% CI 3.51–13.09, 2 trials, 445 patients).
- 1.6 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, I<sup>2</sup> 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 [8].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

previously untreated CLL patients

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

##### Intervention/Komparator:

primary agents in CLL therapy (see results)

##### Endpunkte:

OS, PFS

##### Recherche/Suchzeitraum:

Until January 2014

##### Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad Score

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

nine RCTs for PFS and six for OS

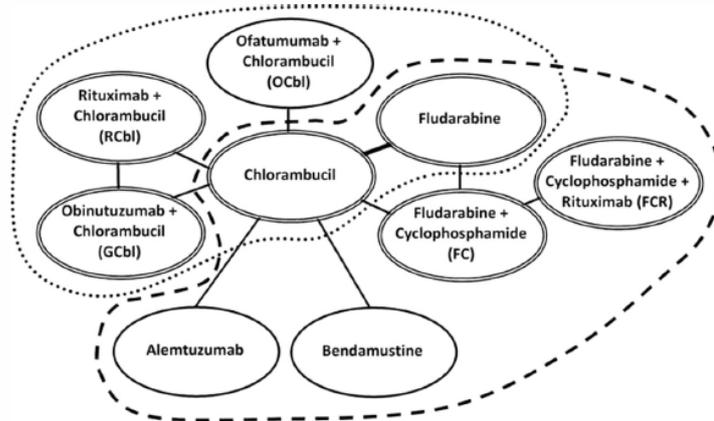


Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup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

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

#### In younger/fit patients

1.7 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.

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

#### In older/unfit patients

1.9 A median PFS of: 16, 17, 24, 30, 60 months for chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab (OCb) or rituximab (RCb) or obinutuzumab (GCb), respectively was noted.

1.10 A median OS of: 44, 58, 59 and 90 months for fludarabine, RCb, chlorambucil and GCb, 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 GCb of preventing CLL progression is in this group of patients accompanied by the highest potential of prolonging patient's overall survival.

## Leitlinien

---

### Owen C et al., 2018 [10].

Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia

#### Fragestellung

A group of clinical experts from across Canada developed a national evidence-based treatment guideline to provide health care professionals with clear guidance on the first-line management of CLL.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

Zusammensetzung des Leitliniengremiums nicht beschrieben (clinical experts);  
 Interessenkonflikte dargelegt, Umgang mit Interessenskonflikten nicht beschrieben;  
 Systematische Suche und Auswahl der Evidenz, Bewertung der Evidenz nach NCCN System;  
 Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;  
 Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist in einem der Empfehlung vorangestellten separaten Abschnitt dargestellt;  
 Überprüfung der Aktualität nicht beschrieben.

##### Recherche/Suchzeitraum:

initial literature search, plus two updates, queried 3 databases (medline, PubMed, and the Cochrane Database of Systematic Reviews) to identify meta-analyses, randomized controlled trials, and single-arm prospective studies published between January 2000 and July 2017

##### LoE / GoR

TABLE I U.S. National Comprehensive Cancer Network categories of evidence and consensus

Category	Criteria
1	Based on high-level evidence, there is uniform consensus that the intervention is appropriate.
2A	Based on lower-level evidence, there is uniform consensus that the intervention is appropriate.
2B	Based on lower-level evidence, there is consensus that the intervention is appropriate.
3	Based on any level of evidence, there is major disagreement that the intervention is appropriate.

##### Sonstige methodische Hinweise

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

## Empfehlungen

### How should asymptomatic early-stage cll be managed?

For asymptomatic patients with early-stage cll who do not meet the indications for therapy established by the International Working Group on CLL guidelines (Table iv), clinical observation only is recommended<sup>6</sup> (level of evidence: category 2A).

### How should advanced symptomatic cll be managed?

For fit younger patients without del(17p) or TP53 mutation, we recommend fcr as the preferred first-line treatment (level of evidence: category 1).

For fit elderly patients (more than 65 years of age) without del(17p) or TP53 mutation, br is a reasonable treatment option and could be used in preference to fcr because of lesser toxicity (level of evidence: category 2A).

For less-fit patients, for whom fludarabine therapy is considered inappropriate, and who do not have del(17p) or TP53 mutation, treatment with Clb–obinutuzumab or with ibrutinib monotherapy is recommended. In the absence of a prospective rct comparing ibrutinib therapy with Clb–obinutuzumab (a current standard chemioimmunotherapeutic option in this population in Canada), it is not possible to determine which regimen is optimal in terms of long-term survival and toxicity (level of evidence: category 1).

Patients with del(17p) or TP53 mutation should be offered ibrutinib as first-line treatment because of demonstrated high response rates and potentially long-lasting remissions in this high-risk population (level of evidence: category 2A).

Summary of Evidence:

#### *Fit Patients (Without del(17p) or TP53 Mutation):*

Purine analogs have replaced Clb as the backbone of first-line chemotherapy for physically fit patients, based on the results of numerous rcts (supplemental Table 2). Fludarabine remains the best-studied purine analog and the one most commonly prescribed for cll. Based on improved os and a 2-year improvement in median pfs, the randomized gclsg cll8 trial of untreated physically fit patients (cirs score  $\leq 6$ ) established rituximab–fc (compared with fc chemotherapy alone) as the standard of care. Subgroup analysis of prognostic factors showed that the positive effect of fcr was consistent in most prognostic groups and that the benefit of fcr was most pronounced in patients with mutated IGHV<sup>30</sup>. However, fcr did not improve the survival of patients with del(17p) or TP53 mutation<sup>30–32</sup>.

Several phase ii studies have been initiated with the intent of improving the fcr regimen (supplemental Table 3); to date, however, few rcts determining the efficacy of those treatments in comparison with fcr have been reported. Two studies investigated the addition of alemtuzumab to fc, observing greater toxicity related to infections (Table v)<sup>34,58</sup>. Preliminary results from a randomized phase ii study (Cancer and Leukemia Group B 10404) evaluating fr (fludarabine–rituximab), fr followed by 6 months of lenalidomide consolidation, and fcr in previously untreated patients with cll have recently been reported and demonstrated shorter pfs with fr than with fcr<sup>66</sup>.

Bendamustine regimens have also been investigated as first-line therapy in prospective trials<sup>35,51,59,60</sup>. In the international randomized phase iii noninferiority study cll10, the gclsg evaluated the efficacy and tolerability of br (bendamustine–rituximab) compared with fcr for the first-line treatment of fit patients with cll without del(17p)<sup>35,59,60</sup>. Median pfs was significantly longer in the fcr arm. Physically fit subgroups derived the most benefit from fcr therapy, but the difference in pfs between treatment groups was nonsignificant for patients more than 65 years of age and for those with a cirs score of 4–6 or the presence of more than 1 cirs item. After 5 years, no difference in os was observed between the treatment arms; however, during treatment, infections were more frequent with fcr, especially in patients 65 years of age and older.

#### *Less-Fit Patients (Without del(17p) or TP53 Mutation):*

The gclsg cll11 trial investigated Clb in combination with anti-CD20 antibodies in previously untreated patients with cll and comorbidities, demonstrating prolonged pfs and os with the addition of anti-CD20 therapy<sup>61,62</sup>. Compared with ClbR (Clb–rituximab) treatment, treatment with Clb–obinutuzumab resulted in longer pfs and higher rates of complete response.

The international complement 1 study demonstrated similarly improved pfs with a combination of the anti-CD20 antibody ofatumumab and Clb compared with Clb alone; however, at the time of publication, no difference in os had been reported<sup>64</sup>. The randomized phase iii mable study evaluated the efficacy and safety of br compared with ClbR in an older

less-fit cll population<sup>65</sup>. In previously untreated patients, pfs was longer with br than with ClbR. The magnitude of the benefit (10 months) was relatively modest; however, the Clb dose was considerably higher than in the cll11 trial. Grade 3 adverse events were more common with br than with ClbR, driven by a slightly higher rate of infection.

In the phase iii randomized resonate-2 trial (pcyc-1115), ibrutinib was compared with Clb monotherapy in previously untreated patients with cll for whom fludarabine based therapy was considered inappropriate<sup>63</sup>. Compared with Clb, ibrutinib was associated with longer pfs (median: not reached vs. 18.9 months), significantly prolonged os, and an 84% reduction in the risk of disease progression or death. The study has been criticized for its use of Clb monotherapy as a comparator because Clb was not a standard-of-care treatment option at the time of the study.

*Patients with del(17p) or TP53 Mutation, or Both:*

Patients who have del(17p) or TP53 mutation often respond poorly to standard chemotherapy regimens, including fcr<sup>30-32</sup>. Alemtuzumab, in combination with other agents, has been studied in prospective trials in this high-risk population<sup>67,68</sup>. The results from those studies suggest that treatment regimens containing alemtuzumab (compared with standard chemoimmunotherapy) might confer a modest improvement in responses for cll with del(17p) or TP53 mutation; however, confirmatory phase iii studies are required to assess the potential benefit of those therapies. Two prospective phase ii trials have reported results for single-agent ibrutinib in previously untreated patients with high-risk cll<sup>63,70,71</sup>. In one study, 51 patients (35 untreated) with del(17p) or TP53 mutation were treated with ibrutinib, achieving impressive pfs and os results<sup>70</sup>. Although the experience with ibrutinib as first-line treatment for patients with cll and a del(17p) or TP53 mutation is still limited, current data suggest that this agent might provide durable disease control in treatment-naïve patients with cll having del(17p) or TP53 mutation.

In which patients should additional treatment be considered after a response to first-line induction therapy?

No current high-quality evidence supports the use of maintenance therapy in patients with cll after firstline therapy (level of evidence: category 2A).

Given the lack of a survival benefit, we do not recommend hdt with auto-hsct in its current form as a consolidative approach after first-line therapy (level of evidence: category 2A).

Allo-hsct is not currently recommended as part of first-line therapy for cll (level of evidence: category 2B).

Referenzen aus Leitlinien

6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. on behalf of the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446–56.
30. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after fcr chemoimmunotherapy in previously untreated patients with cll: updated results of the cll8 trial. *Blood* 2016;127:208–15.
31. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. on behalf of the International Group of Investigators and the German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164–74.
32. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the cll8 trial. *Blood* 2014;123:3247–54.
34. Geisler CH, van T' Veer MB, Jurlander J, et al. Frontline lowdose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk cll. *Blood* 2014;123:3255–62.
51. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase ii trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209–16.
58. Lepretre S, Aurran T, Mahe B, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood* 2012;119:5104–10.
59. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (f), cyclophosphamide (c), and rituximab (r) (fcr) versus bendamustine and rituximab (br) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (cll): results of a planned interim analysis of the cll10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (gcllsg). *Blood* 2013;122:526.
60. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (f), cyclophosphamide (c), and rituximab (r) (fcr) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (b) and rituximab (br) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (cll): final analysis of an international, randomized study of the German cll Study Group (gcllsg) (cll10 study). *Blood* 2014;124:19.
61. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with cll and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101–10.
62. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the cll11 study. *Leukemia* 2015;29:1602–4.
63. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425–37.

64. 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;385:1873–83.
65. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label mable study. *Haematologica* 2018;103:698–706.
66. Ruppert AS, Byrd JC, Heerema NA, et al. A genetic risk stratified, randomized phase 2 Intergroup study of fludarabine/antibody combinations in symptomatic, untreated chronic lymphocytic leukemia (cll): results from Cancer and Leukemia Group B (calgb) 10404 (Alliance) [abstract 7503]. *J Clin Oncol* 2017;35:. [Available online at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.7503](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7503); cited 9 September 2018]
67. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the National Cancer Research Institute cll206 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:1647–55.
68. Mauro FR, Molica S, Laurenti L, et al. on behalf of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Working Party for Chronic Lymphoproliferative Disorders. Fludarabine plus alemtuzumab (fa) front-line treatment in young patients with chronic lymphocytic leukemia (cll) and an adverse biologic profile. *Leuk Res* 2014;38:198–203.
70. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169–76.
71. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:48–58.

---

**Garcia-Marco JA et al., 2017 [1].**

*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

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

Zusammensetzung des Leitliniengremium nicht beschrieben (group of experts from the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy and the Spanish Group of Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC))

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;

Leitlinie gibt keine eindeutigen Empfehlungen, sondern fasst Evidenz analog eines SR zusammen und leitet daraus einen Therapiealgorithmus ab

Überprüfung der Aktualität wird nicht beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

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).

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, aktueller, höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.“*

#### **Empfehlungen: 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).<sup>16,17</sup> 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.<sup>18</sup> 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)<sup>19</sup>. 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<sup>20-22</sup>.

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

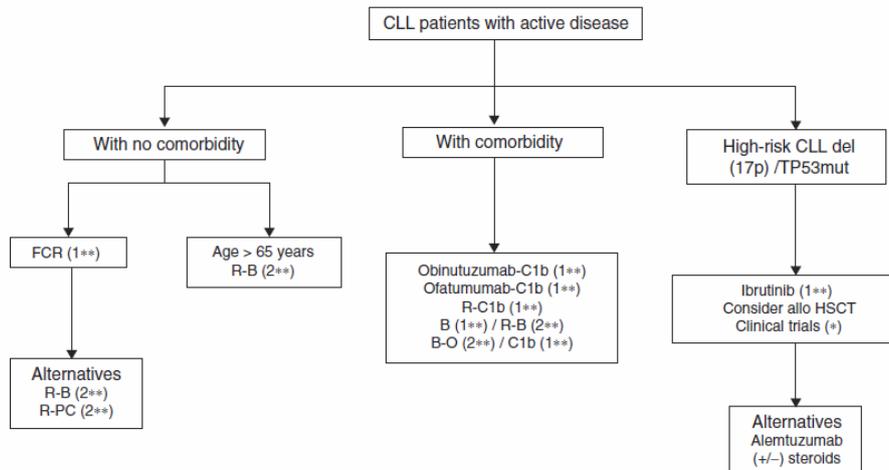
discouraged, especially fludarabine in patients with abnormal glomerular filtration rate) and the presence of autoimmune hemolytic anemia (use of Clb or fludarabine in patients with active hemolysis requiring concomitant treatment of the disease is discouraged).

#### 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).<sup>23,24</sup> 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).<sup>18</sup> 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).<sup>26,27</sup> 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.<sup>27,28</sup> 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.<sup>29-31</sup> 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.<sup>32</sup> 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.<sup>28</sup> In this case, the following additional measures should be included: administration of anti-infective prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii*, clinical evaluation and periodic testing 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 neutrophil count  $<1000 \text{ mm}^{-3}$ . 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)<sup>33,34</sup>. 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; C1b: 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).

#### Referenzen aus Leitlinie:

16. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164–74.
17. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Peterson BL, Gribben JG, Morrison VA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol*. 2011;29:1349–55.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guide-lines in oncology. Version 1; 2016 [accessed 2016]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#nhl](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nhl)
19. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, 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;17:928–42.
20. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, de Paoli L, Cerri M, Ghilardi G, Chiarenza A, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126:1921–4.
21. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127:208–15.
22. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:303–9.
23. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101–10.
24. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multi-centre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1873–83.
25. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124:3841–9.
26. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:32–42.
27. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:213–23.
28. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idatecalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997–1007.
29. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123:1810–7.
30. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer*. 2015;121:3612–21.
31. O'Brien S, Jaglowski S, Byrd JC, Bannerji R, Blum K, Fox CP, et al. Analysis of prognostic factors predictive of complete response (CR) to ibrutinib in patients with CLL/SLL. In: American Society of Hematology. 57th Annual Meeting & Exposition. 2015 (Poster).
32. European Medicines Agency. Zydelig. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/humanreferral\\_prac\\_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/humanreferral_prac_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f) [accessed 2016].
33. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:5616–23.
34. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004;103:3278–81.

**AWMF, 2017 [9].**

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

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

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

Repräsentatives Gremium;

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Suche bezüglich Erstlinientherapie im Juni / November 2014

LoE/GoR

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

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

Qualität 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
<b>EK</b>	<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"> <li>• B-Symptome (Gewichtsabnahme &gt; 10 % innerhalb von 6 Monaten; extreme Schwäche; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß),</li> <li>• rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (zunehmende Anämie und/oder Thrombozytopenie),</li> <li>• Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht,</li> <li>• Massive (&gt; 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie,</li> <li>• Massive (&gt; 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen,</li> <li>• Progrediente Lymphozytose mit &gt; 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von &gt; 30G/L.</li> </ul>
	Konsens

4.2.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.
	Starker Konsens

4.4.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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 <b>A</b>	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 <b>A</b>	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.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</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.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	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 <b>A</b>	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>B</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. (...)

Referenzen aus Leitlinien

76. Hallek, M., et al., Addition of Rituximab to Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: a Randomised, Open-label, Phase III Trial. *Lancet*, 2010. 376: p. 1164-1174.
77. Fischer, K., et al., Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*, 2016. 127(2): p. 208-15.
78. Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*, 2014. 370(12): p. 1101-10.
79. Goede, V., et al., Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*, 2015. 29: p. 1602-4.
80. Hillmen, P., et al., Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*, 2015. 385(9980): p. 1873-83.
89. Geisler, C.H., et al., Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood*, 2014. 123(21): p. 3255-62.
90. Bauer, K., et al., Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11: p. CD008079.

91. Skoetz, N., et al., Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 2(2): p. CD008078.
94. Burger, J.A., et al., Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014. 15(10): p. 1090-9.
95. Byrd, J.C., et al., Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*, 2015. 125: p. 2497-506.
96. O'Brien, S., et al., Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(10): p. 1409-1418.
97. Burger, J.A., et al., Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2015. 373(25): p. 2425-37.
109. Eichhorst, B., 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.
110. Michallet, A.-S., et al., Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: Primary results from the randomised phase IIIb MABLE study. *Leukemia and Lymphoma*, 2015. Volume 56(Supplement 1): p. Abstract 88.
119. Schweighofer, C., et al., Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia – First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial. *Blood*, 2013. 122: p. Abstract 524.
120. Bergmann M, B.R., Eichhorst B, Bühler A, Fischer N, Eckart M, Vehling-Kaiser U, Jäger U, Hopfinger G, Wendtner CM, Fischer K, Emmerich B, Döhner H, Hallek M and Stilgenbauer S, Overall Survival In Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Treatment Indication Due To Disease Progression: Follow-Up Data Of The CLL1 Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG) *Blood*, 2013. 122: p. Abstract 4127.

---

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

*American Society for Blood and Marrow Transplantation*

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

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

Leitliniengremium bestehend aus Transplantation- und Nichttransplantationsexperten, keine Patientenbeteiligung beschrieben;

Interessenkonflikte wurden dargelegt, Umgang mit Interessenkonflikten unklar;

Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

Formale Konsensusprozesse dargelegt, externes Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;

Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Verbindung zwischen Empfehlung und Evidenz lediglich in Diskussion;

keine Überprüfung der Aktualität beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

until May 28, 2015

LoE/GoR

GRADE methodology

## Empfehlungen

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

	Clinical Scenarios	Strength of Recommendation
High-risk CLL at time of transplant evaluation	The panel <b>does not recommend</b> offering an allogeneic HCT in the front-line consolidation setting	Strong
	The panel <b>does not recommend</b> 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 <b>recommends</b> 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 <b>recommends</b> 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 <b>recommends</b> allogeneic HCT when there is lack of response or there is progression after BCL-2 inhibitors, namely venetoclax	Strong
Richter transformation	The panel <b>recommends</b> 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 <b>considers</b> purine analogue relapsed and/or refractory disease high-risk disease but <b>not</b> 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 <b>recommends</b> that siblings who are identified as suitable donors should be tested to rule out CLL or monoclonal B cell lymphocytosis*	Strong
	The panel <b>does not recommend</b> initiation of an unrelated donor search as first priority before testing siblings for suitability	Strong
Dose-intensity of the preparative regimen	The panel <b>recommends</b> RIC for allo-HCT whenever indicated	Strong
Preferred cell source	The panel <b>recommends</b> filgrastim mobilized PBSCs as a preferred cell source for allo-HCT for CLL	Weak
MRD assessment†	The panel <b>recommends</b> performing MRD assessment in patients planned for an allo-HCT	Strong
	The panel <b>does not recommend</b> considering the presence of MRD positivity (ie, persistent disease) a contraindication for proceeding with an allo-HCT	Strong
	The panel <b>recommends</b> to use MRD for monitoring disease after allo-HCT	Strong
	The panel <b>recommends</b> 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.

## Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2019)  
am 08.05.2019**

#	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 Mai 2014 to present

## Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 08.05.2019

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

#	Suchfrage
	(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])))))543
8	((#7) AND ("2014/05/01"[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 08.05.2019

#	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 <i>recommendation*[ti]</i> )
10	(((#9) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **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.
2. **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: 09.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05\\_Geltende-Fassung\\_Obinutuzumab\\_D-120.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Ibrutinib\\_nAWG\\_D-249.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-249.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Juni 2017 - Venetoclax [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-271/2017-06-15\\_Geltende-Fassung\\_Venetoclax\\_D-266.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-271/2017-06-15_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-266.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Idelalisib\\_D-256\\_D-222\\_D-135.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21\\_Geltende-Fassung\\_Ibrutinib\\_D-212.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf).
7. **Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, et al.** Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines committee of the American Society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(12):2117-2125.
8. **Ladzynski P, Molik M, Foltynski P.** A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev* 2015;41(2):77-93.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. 03.2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL\\_CLL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf).

10. **Owen C, Gerrie AS, Banerji V, Assouline S, Chen C, Robinson KS, et al.** Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol* 2018;25(5):e461-e474.
11. **Vidal L, Gurion R, Ram R, Raanani P, Bairey O, Robak T, et al.** Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Leuk Lymphoma* 2016;57(9):2047-2057.