

Ibrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie)

Addendum zum Projekt A23-04
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left and right are in various shades of blue and grey.

ADDENDUM

Projekt: A23-54

Version: 1.0

Stand: 29.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1593

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ibrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Addendum zum Projekt A23-04

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.06.2023

Interne Projektnummer

A23-54

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kai Lucaßen
- Philip Kranz
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Ibrutinib, Venetoclax, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung, NCT03462719

Keywords

Ibrutinib, Venetoclax, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT03462719

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Hintergrund der nachgereichten Auswertungen.....	2
2.2 Studiencharakteristika.....	2
2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte	9
2.3.2 Verzerrungspotenzial	12
2.3.3 Ergebnisse.....	13
2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	18
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	19
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	19
2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	23
2.5 Zusammenfassung.....	23
3 Literatur	25
Anhang A Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	26
A.1 Mortalität.....	26
A.2 Morbidität.....	27
A.2.1 Symptomatik	27
A.2.2 Gesundheitszustand	36
A.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	37
A.3 Nebenwirkungen.....	43
Anhang B Ergebnisse zu den Nebenwirkungen.....	49

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	4
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Obinutuzumab + Chlorambucil.....	7
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Obinutuzumab + Chlorambucil.....	8
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Obinutuzumab + Chlorambucil.....	10
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Obinutuzumab + Chlorambucil.....	12
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	14
Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	20
Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab	23
Tabelle 10: Ibrutinib + Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	24
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	50
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	52
Tabelle 13: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	53
Tabelle 14: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	54

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	26
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	27
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	28
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	29
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	30
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	31
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	32
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	33
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	34
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt FACIT-Fatigue (erstmalige Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	35
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	36

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	37
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	38
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	39
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	40
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	41
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	42
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	43
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	44
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	45
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Blutungen (schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	46
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	47
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.06.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-04 (Ibrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Auswertung der im Stellungnahmeverfahren [2,3] durch den pU vorgelegten Analysen zum 3. Datenschnitt der Studie GLOW in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation unter Berücksichtigung der Angaben zu den Folgetherapien sowie der Angaben im Dossier [4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Hintergrund der nachgereichten Auswertungen

Für die Nutzenbewertung ist eine Teilpopulation der Studie GLOW zum Vergleich von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax (im Folgenden als Ibrutinib + Venetoclax beschrieben) mit Chlorambucil + Obinutuzumab relevant. In seinem Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Ergebnisse für den nicht präspezifizierten 4. Datenschnitt vom 25.08.2022 vor. Nur für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pU in Modul 4 A seines Dossiers Auswertungen für den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 26.02.2021 vor, da diese Endpunkte nach dem 1. Datenschnitt nicht weiter erhoben wurden. Da der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, ließ sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulation zum 4. Datenschnitt konnten daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Darüber hinaus war das vom pU vorgelegte Dossier inhaltlich unvollständig, da gemäß den Modulvorlagen im Dossier die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden sollen. Für die Nutzenbewertung sind demzufolge primär die Ergebnisse der Teilpopulation zum 3. Datenschnitt vom 17.01.2022 relevant, da dieser im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angefordert wurde. Diese Ergebnisse hat der pU mit seiner Stellungnahme nachgereicht [2,3]. Der pU gibt in seinen Stellungnahmen zusätzlich an, dass im Februar 2023 der 5. Datenschnitt erfolgt ist, welcher von der EMA gefordert wurde und der EMA im August 2023 vorgelegt werden soll. Dementsprechend ist der 5. Datenschnitt gemäß den Modulvorlagen im Dossier ebenfalls für die Nutzenbewertung relevant. Die Daten zum 5. Datenschnitt legt der pU jedoch nicht vor.

Die nachgereichten Ergebnisse der relevanten Teilpopulation zum 3. Datenschnitt werden im Folgenden auftragsgemäß bewertet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Da die patientenberichteten Endpunkte nur bis zum 1. Datenschnitt erhoben wurden, werden für diese Endpunkte die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung verwendet.

2.2 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika, die eingesetzten Interventionen, die durchgeführten Datenschnitte sowie die relevante Teilpopulation der Studie GLOW sind in der Dossierbewertung A23-04 beschrieben [1].

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
GLOW	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende
Morbidität	
Symptome (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue)	bis Krankheitsprogression oder primäre Studienanalyse (je nachdem, was zuerst eintrat) ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis Krankheitsprogression oder primäre Studienanalyse (je nachdem, was zuerst eintrat)
Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie
<p>a. nach Krankheitsprogression zweimalige Erhebung der EQ-5D VAS im Abstand von 24 Wochen (+/- 7 Tage)</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression oder dem 1. Datenschnitt bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ibrutinib + Venetoclax N^a = 23	Chlorambucil + Obinutuzumab N^a = 24
GLOW		
Alter [Jahre], MW (SD)	75 (6)	71 (5)
Alter [Jahre], n (%)		
< 65 Jahre	0 (0)	2 (8)
≥ 65 Jahre	23 (100)	22 (92)
Geschlecht [w / m], %	35 / 65	58 / 42
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	21 (91)	22 (92)
asiatisch	0 (0)	1 (4)
Keine Angabe	2 (9)	1 (4)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate]		
MW (SD)	71 (47)	54 (44)
Median (Minimum; Maximum)	53 (14; 185)	54 (1; 134)
Diagnose, n (%)		
CLL	22 (96)	24 (100)
SLL	1 (4)	0
Rai-Stadium, n (%)		
0/I/II	5 (22)	10 (42)
III/IV	17 (74)	14 (58)
Unbekannt	1 (4)	0 (0)
Binet-Stadium, n (%)		
A	2 (9)	5 (21)
B	6 (26)	9 (38)
C	14 (61)	10 (42)
Unbekannt	1 (4)	0
Bulky Disease, n (%)		
< 5 cm	14 (61)	16 (67)
≥ 5 cm	8 (35)	8 (33)
Unbekannt	1 (4)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)		
0	10 (44)	8 (33)
1 – 2	13 (57)	16 (67)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ibrutinib + Venetoclax N^a = 23	Chlorambucil + Obinutuzumab N^a = 24
Beta2-Microglobulin (mg/l), n (%)		
≤ 3,5	5 (22)	7 (29)
> 3,5	18 (78)	17 (71)
11q-Deletion, n (%)		
ja	3 (13)	4 (17)
nein	20 (87)	20 (83)
TP53-Mutation, n (%)		
unmutiert	23 (100)	24 (100)
mutiert	0 (0)	0 (0)
IGHV-Status, n (%)		
unmutiert	0 (0)	0 (0)
mutiert	23 (100)	24 (100)
CIRS, n (%)		
≤ 6	10 (44)	10 (42)
> 6	13 (57)	14 (58)
Thrombozytopenie ^b , n (%)		
ja	11 (48)	6 (25)
nein	12 (52)	18 (75)
Anämie ^c , n (%)		
ja	11 (48)	13 (54)
nein	12 (52)	11 (46)
Neutropenie ^d , n (%)		
ja	1 (4)	4 (17)
nein	22 (96)	20 (83)
Zytopenie ^e , n (%)		
ja	16 (70)	16 (67)
nein	7 (30)	8 (33)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^f	k. A. ^f
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ibrutinib + Venetoclax N ^a = 23	Chlorambucil + Obinutuzumab N ^a = 24
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/l$</p> <p>c. Hämoglobin $\leq 110 \text{ g/l}$</p> <p>d. Neutrophilenzahl $\leq 1,5 \times 10^9/l$</p> <p>e. entweder Hämoglobin $\leq 110 \text{ g/l}$ oder Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/l$ oder Neutrophilenzahl $\leq 1,5 \times 10^9/l$</p> <p>f. Angaben zu Therapieabbrüchen liegen nur für die Gesamtpopulation der Studie GLOW (Interventionsarm N = 106; Vergleichsarm N = 105) vor: zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 26.02.2021 hatten 22,6 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 4,8 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms die Behandlung abgebrochen. Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: UEs (10,4 % vs. 1,9 %), Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (3,8 % vs. 1,0 %), Tod (3,8 % vs. 0 %), Krankheitsprogression (2,8 % vs. 1,0 %) und Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers (1,9 % vs. 1,0 %)</p> <p>11q-Deletion: Deletion auf Chromosom 11; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53-Mutation: Mutation des Tumor Proteins p53; UE: unerwünschtes Ereignis w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt, sind zwischen dem Interventionsarm Ibrutinib + Venetoclax und dem Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab hinreichend vergleichbar. Imbalancen der Patientencharakteristika zwischen den Studienarmen sind auf die geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation zurückzuführen.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Studie	Ibrutinib + Venetoclax N = 23	Obinutuzumab + Chlorambucil N = 24
GLOW		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	13,8 [k. A.]	5,1 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	k. A. ^a	k. A. ^a
Morbidität (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	24,0 [k. A.]	25,7 [k. A.]
Morbidität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	27,4 [k. A.]	24,0 [k. A.]
Morbidität (FACIT-Fatigue)		
Median [Min; Max]	27,3 [k. A.]	22,3 [k. A.]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	27,4 [k. A.]	24,0 [k. A.]
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	14,8 [k. A.]	6,1 [k. A.]
<p>a. Der pU gibt in seiner Stellungnahme eine mediane Beobachtungsdauer von 39 Monaten gemeinsam für beide Behandlungsarme an. Getrennte Angaben pro Behandlungsarm liegen nicht vor. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer sich zwischen den Armen deutlich unterscheidet.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation ist im Interventionsarm mit 13,8 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 5,1 Monaten. Dies ist dadurch begründet, dass im Interventionsarm Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für 15 Zyklen verabreicht wurde, während im Vergleichsarm die Behandlung auf maximal 6 Zyklen festgelegt war.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde für den 3. Datenschnitt in der Stellungnahme des pU nicht für die Behandlungsarme getrennt angegeben. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer sich zwischen Interventions- und Vergleichsarm deutlich unterscheidet. Für die Endpunkte der

Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist die mediane Beobachtungsdauer, mit Ausnahme des EQ-5D, im Interventionsarm geringfügig länger.

Die unterschiedliche Behandlungsdauer und die Koppelung der Beobachtungszeit an die Behandlungsdauer führt für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zu einer deutlich längeren Beobachtungszeit im Interventionsarm (Median 14,8 Monate) als im Vergleichsarm (Median 6,1 Monate). Dieser Unterschied wird beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen berücksichtigt.

Angaben zur Folgetherapie

Bis zum 4. Datenschnitt hat kein Patient des Ibrutinib + Venetoclax-Arms in der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie begonnen. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm erhielten zwei Patienten der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie. Der pU macht keine Angabe dazu, welche Therapie diese Patientinnen und Patienten erhielten. Da insgesamt nur wenige Patientinnen und Patienten insgesamt eine Folgetherapie erhielten, bleibt diese fehlende Angabe für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
GLOW	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten aus Europa stammt und ca. 96 % weißer Hautfarbe seien. Es lägen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf die Versorgung in Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher könne davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert

sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Bei dem in der Studie GLOW im Kontrollarm zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime handele es sich um ein in der klinischen Praxis in Deutschland zugelassenes und angewendetes Therapieschema.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue)
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Blutungen (Standardized MedDRA Query [SMQ], UEs)
 - Blutungen (SMQ, schwere UEs)
 - Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)
 - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (I EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Blutungen (SMQ ^b , UEs)	Blutungen (SMQ ^b , schwere UEs)	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Weitere spezifische UEs
GLOW	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^c	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen</p> <p>c. Ergebnisse zum 3. Datenschnitt wurden im Rahmen der Stellungnahmen nicht nachgereicht. Da jedoch bereits zum 1. Datenschnitt keine Patientinnen und Patienten mehr unter Risiko standen und sich daher in weiteren Datenschnitten keine relevanten Änderungen für diesen Endpunkt ergeben konnten, werden die Ergebnisse aus Modul 4 A zum 4. Datenschnitt dargestellt.</p> <p>d. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet (siehe nachfolgenden Text)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>													

Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

In die Auswertungen der Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs gehen Ereignisse wie beispielsweise die bevorzugten Begriffe (PTs) Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie ein, die sowohl Nebenwirkungen sein können als auch die Progression der Grunderkrankung abbilden. Inwieweit die aufgetretenen Ereignisse der Endpunktkategorie Morbidität oder Nebenwirkungen zuzuordnen sind, lässt sich nicht abschließend klären [5]. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da der überwiegende Teil

der hämatologischen UEs zeitnah nach Therapiebeginn auftritt, während die Progressionsereignisse deutlich verzögert nach Therapiebeginn auftreten. Daher ist ein Großteil der die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs informierenden hämatologischen Ereignisse eher der Kategorie Nebenwirkungen zuzuordnen.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde in der Studie GLOW als UE dokumentiert (PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“). Grundsätzlich konnten aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaften intravenösen Gabe nur im Vergleichsarm gegenüber einer oralen Gabe im Interventionsarm Ereignisse für das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ auch nur im Vergleichsarm erfasst werden. Zudem geht aus den Angaben des pU nicht hervor, welche Ereignisse als infusionsbedingt erachtet wurden und dementsprechend in das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ eingingen. Es liegen somit für diesen Endpunkt keine geeigneten (vergleichenden) Daten für die Nutzenbewertung vor, wobei schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen in der Gesamtrate SUEs und schwere UEs berücksichtigt werden (siehe unten). Um die notwendigen vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung zu erhalten, ist es erforderlich alle symptomatischen UEs (unabhängig ob infusionsbedingt oder nicht; z. B. Dyspnoe) im Rahmen der UE-Auswertung zu betrachten. Dazu müssen die jeweiligen Symptome über das entsprechende PT (z. B. das PT „Dyspnoe“) in die UE-Auswertungen einfließen (wie z. B. in der Studie MAIA, siehe [6]). So ist es auch in unverblindeten Studien mit einem Vergleich von oral und intravenös verabreichten Wirkstoffen möglich, diese Ereignisse in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Aus den Angaben des pU im Dossier geht nicht hervor, ob Ereignisse, die dem Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde lagen, in die Auswertungen zu UEs auf PT- bzw. SOC-Ebene eingingen. Es bleibt daher unklar, ob diese Ereignisse in den vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu PT / SOC vollständig erfasst wurden. Für die übergeordneten UE Endpunkte (SUEs, schwere UEs) hat dies keine relevanten Auswirkungen, da es keinen Unterschied macht, ob eine Patientin oder ein Patient mit dem Ereignis „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ oder mit einem zugrundeliegenden Ereignis (z. B. Dyspnoe) in die Auswertung eingeht. Um ein vollständiges Bild über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu erhalten, ist grundsätzlich eine aggregierte Analyse dieser spezifischen UEs (z. B. mittels einer präspezifizierten PT-Liste) wünschenswert, in die entsprechende PTs für beide Behandlungsgruppen unabhängig von einem dokumentierten Zusammenhang mit einer Infusion eingehen.

Spezifische UEs

Der pU legt für die UEs, SUEs und schweren UEs Auswertungen nach SOCs, PTs und teilweise SMQs vor. Dabei stellt der pU für SOCs, PTs und SMQs, bei denen in einem der beiden

Studienarme keine Ereignisse auftraten, nur Effektschätzungen und p-Werte dar, sofern sich daraus ein Vorteil (entsprechend kein Ereignis im Interventionsarm) für Ibrutinib + Venetoclax ergibt. Zeigen sich hingegen Nachteile für Ibrutinib + Venetoclax (entsprechend kein Ereignis im Vergleichsarm), legt der pU keine Effektschätzung und keine p-Werte vor. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist naheliegend. Daher werden die Auswertungen zu häufigen spezifischen UEs auf SOC und PT-Ebene nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die SMQ Blutungen, die SOC Herzerkrankungen sowie die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen werden unabhängig davon zur Nutzenbewertung herangezogen, da diese bei den in der Studie eingesetzten Arzneimitteln laut Fachinformation gehäuft auftreten können.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (I EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Blutungen (SMQ ^b , UEs)	Blutungen (SMQ ^b , schwere UEs)	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Weitere spezifische UEs
GLOW	N	N	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^e	H ^e	H ^{c, e}	H ^{c, e}	H ^e	H ^e	H ^e	- ^f	- ^f

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen
c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch
d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen durch fehlende (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue) bzw. nicht vollständige (EQ-5D VAS) Nachbeobachtung nach Krankheitsprogression
e. großer Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer in der gesamten Studienpopulation zwischen dem Interventionsarm (14,8 Monate) und dem Vergleichsarm (6,1 Monate), bei unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
f. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt 2.3)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem offenen Studiendesign. Darüber hinaus ist den Tabellen zu den Rücklaufquoten zu entnehmen, dass ab dem 22. Zyklus (also etwa Monat 22) für relevante Anteile an Patientinnen und Patienten keine Fragebogen vorlagen. Dadurch liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der deutlichen Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen Interventions- und Vergleichsarm und unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, die nicht den SUEs oder den schweren UEs zugeordnet werden können, kommt als weiterer potenziell verzerrender Aspekt das offene Studiendesign hinzu.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax mit Chlorambucil + Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
GLOW					
Mortalität (3. Datenschnitt: 17.01.2022)					
Gesamtüberleben	23	n. e. 1 (4,3)	24	n. e. [38,73.; n. b.] 3 (12,5)	0,34 [0,04; 3,30] p = 0,353
Morbidität (1. Datenschnitt: 26.02.2021)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^b					
Fatigue	23	5,82 [1,87; 8,67] 13 (56,5)	24	6,26 [2,37; n. b.] 11 (45,8)	1,75 [0,78; 3,92]; p = 0,174
Übelkeit und Erbrechen	23	13,83 [5,62; n. b.] 9 (39,1)	24	n. e. [13,86; n. b.] 6 (25,0)	2,17 [0,77; 6,12]; p = 0,144
Schmerzen	23	11,30 [3,91; n. b.] 11 (47,8)	24	16,62 [3,94; 27,86] 13 (54,2)	1,11 [0,50; 2,49]; p = 0,790
Dyspnoe	23	n. e. [5,82; n. b.] 8 (34,8)	24	13,93 [3,71; n. b.] 11 (45,8)	0,79 [0,32; 1,97]; p = 0,619
Schlaflosigkeit	23	14,09 [3,75; n. b.] 9 (39,1)	24	31,38 [2,37; n. b.] 10 (41,7)	1,01 [0,41; 2,48]; p = 0,988
Appetitverlust	23	10,97 [2,56; n. b.] 10 (43,5)	24	n. e. [6,77; n. b.] 5 (20,8)	2,87 [0,98; 8,40]; p = 0,055
Verstopfung	23	n. e. [5,58; n. b.] 7 (30,4)	24	n. e. [8,35; n. b.] 5 (20,8)	1,83 [0,58; 5,78]; p = 0,301
Diarrhö	23	8,51 [3,78; n. b.] 11 (47,8)	24	n. e. [13,86; n. b.] 5 (20,8)	3,11 [1,07; 9,00]; p = 0,037
Fatigue (FACIT-Fatigue, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^c	23	n. e. [8,48; n. b.] 6 (26,1)	24	n. e. [20,40; n. b.] 6 (25,0)	1,24 [0,40; 3,86]; p = 0,707
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^d	23	n. e. [5,82; n. b.] 7 (30,4)	24	n. e. [24,18; n. b.] 4 (16,7)	2,56 [0,74; 8,76]; p = 0,136
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt: 26.02.2021)					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^e					
globaler Gesundheitsstatus	23	20,50 [8,15; n. b.] 9 (39,1)	24	24,18 [5,58; n. b.] 9 (37,5)	1,18 [0,47; 2,96]; p = 0,732

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
körperliche Funktion	23	n. e. [3,75; n. b.] 7 (30,4)	24	n. e. [9,72; n. b.] 6 (25,0)	1,52 [0,51; 4,53]; p = 0,452
Rollenfunktion	23	14,16 [3,75; n. b.] 11 (47,8)	24	7,24 [2,53; n. b.] 12 (50,0)	0,96 [0,42; 2,18]; p = 0,923
emotionale Funktion	23	n. e. [11,27; n. b.] 6 (26,1)	24	18,97 [3,94; n. b.] 12 (50,0)	0,44 [0,16; 1,18]; p = 0,103
kognitive Funktion	23	n. e. [3,75; n. b.] 7 (30,4)	24	11,07 [3,71; n. b.] 11 (45,8)	0,68 [0,26; 1,78]; p = 0,435
soziale Funktion	23	10,97 [1,94; n. b.] 11 (47,8)	24	20,07 [3,78; n. b.] 12 (50,0)	1,21 [0,53; 2,75]; p = 0,650
Nebenwirkungen (3. Datenschnitt: 17.01.2022)					
UEs (ergänzend dargestellt)	23	0,49 [0,26; 0,99] 23 (100)	24	0,03 [0,03; 0,07] 24 (100)	-
SUEs	23	n. e. [2,79; n.b.] 10 (43,5)	24	n. e. [1,15; n.b.] 7 (29,2)	1,40 [0,53; 3,69]; p = 0,500
schwere UEs ^f	23	3,94 [1,91; 6,01] 17 (73,9)	24	1,53 [0,23; 3,38] 19 (79,2)	0,67 [0,35; 1,32]; p = 0,247
Abbruch wegen UEs	23	n. e. 4 (17,4)	24	n. e. 2 (8,3)	0,55 [0,05; 6,07]; p = 0,626
Blutungen (Blutungen (SMQ ^g , UEs) ^h	23	n. e. 9 (39,1)	24	n. e. 3 (12,5)	3,42 [0,91; 12,88]; p = 0,070
Blutungen (SMQ ^g , schwere UEs ^f)	23	n. e. 2 (8,7)	24	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	23	n. e. 2 (8,7)	24	n. e. 2 (8,3)	0,57 [0,05; 6,24]; p = 0,642
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	23	n. e. 3 (13,0)	24	16,89 [6,21; n. b.] 5 (20,8)	0,72 [0,16; 3,27]; p = 0,673
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion			Auswertung nicht geeignet ^j		

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Effekt, KI und p-Wert: Cox- Proportional-Hazards-Modell (nicht stratifiziert)</p> <p>b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 7,8$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 52).</p> <p>d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>g. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen</p> <p>h. Ergebnisse zum 3. Datenschnitt wurden im Rahmen der Stellungnahmen nicht nachgereicht. Da jedoch bereits zu diesem Zeitpunkt keine Patientinnen und Patienten unter Risiko standen, werden hier die Ergebnisse aus Modul 4 A zum 4. Datenschnitt dargestellt.</p> <p>i. pU gibt keine Effektschätzung und keinen p-Wert an, da keine Ereignisse im Vergleichsarm aufgetreten sind (siehe Abschnitt 2.3.1)</p> <p>j. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen werden jedoch in den Gesamtraten der SUE und schweren UE berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.1).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle weiteren Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Hinweis für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue)

Endpunkte der Symptomatik wurden über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und FACIT-FATIGUE erhoben.

Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Diarrhö, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Effekt ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab ist damit nicht belegt

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und für den Endpunkt Fatigue erhoben anhand des FACIT-Fatigue, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Blutungen (UEs)

Für den Endpunkt Blutungen (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Blutungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Blutungen (schwere UEs) liegt keine Effektschätzung und kein p-Wert vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Herzerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Aufgrund der potenziell ergebnisgesteuerten Berichterstattung liegen keine geeigneten Daten zu weiteren spezifischen UEs auf SOC- und PT-Ebene vor (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)

- Binet-Stadium (A vs. B vs. C)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 8).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Diarrhö liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Diarrhö wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,34 [0,04; 3,30]; P = 0,353	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	5,82 vs. 6,26 HR: 1,75 [0,78; 3,92]; p = 0,174	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	13,83 vs. n. e. HR: 2,17 [0,77; 6,12]; p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	11,30 vs. 16,62 HR: 1,11 [0,50; 2,49]; p = 0,790	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	n. e. vs. 13,93 HR: 0,79 [0,32; 1,97]; p = 0,619	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	14,09 vs. 31,38 HR: 1,01 [0,41; 2,48]; p = 0,988	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	10,97 vs. n. e. HR: 2,87 [0,98; 8,40]; p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	n. e. vs. n. e. HR: 1,83 [0,58; 5,78]; p = 0,301	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Diarrhö	8,51 vs. n. e. HR: 3,11 [1,07; 9,00]; HR: 0,32 [0,11; 0,93]; p = 0,037	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Fatigue (FACIT-Fatigue, Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	n. e. vs. n. e. HR: 1,24 [0,40; 3,86]; p = 0,707	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	n. e. vs. n. e. HR: 2,56 [0,74; 8,76]; p = 0,136	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
globaler Gesundheitsstatus	20,50 vs. 24,18 HR: 1,18 [0,47; 2,96]; p = 0,732	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,52 [0,51; 4,53]; p = 0,452	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	14,16 vs. 7,24 HR: 0,96 [0,42; 2,18]; p = 0,923	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	n. e. vs. 18,97 HR: 0,44 [0,16; 1,18]; p = 0,103	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	n. e. vs. 11,07 HR: 0,68 [0,26; 1,78]; p = 0,435	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	10,97 vs. 20,07 HR: 1,21 [0,53; 2,75]; p = 0,650	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,40 [0,53; 3,69]; p = 0,500	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,67 [0,35; 1,32]; p = 0,247	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,55 [0,05; 6,07]; p = 0,626	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutungen (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,42 [0,91; 12,88]; p = 0,070	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR + p-Wert: keine Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,57 [0,05; 6,24]; p = 0,642	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. 16,89 HR: 0,72 [0,16; 3,27]; p = 0,673	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>e. pU gibt keine Effektschätzung und keinen p-Wert an, da keine Ereignisse im Vergleichsarm vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.1)</p> <p>f. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen werden jedoch in den Gesamtraten SUE und schwere UE berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.1).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 9 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab

Positive Effekte	Negative Effekte
-	-

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Zusammenfassend ist der Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ibrutinib + Venetoclax aus der Dossierbewertung A23-04 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-04 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: Ibrutinib + Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^{b, c}	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ^{d, e} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab ^{e, f} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab^{e, f}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).</p> <p>c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>d. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind.</p> <p>e. Als genetische Risikofaktoren werden nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten IGHV.</p> <p>f. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 15.06.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-04_ibrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1543: Ibrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2023: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/919/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Janssen-Cilag. Anhang B der Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1543: Ibrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [unveröffentlicht]. 2023.
4. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/919/>.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018; 131(25): 2745-2760. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 20.06.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

Anhang A Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

A.1 Mortalität

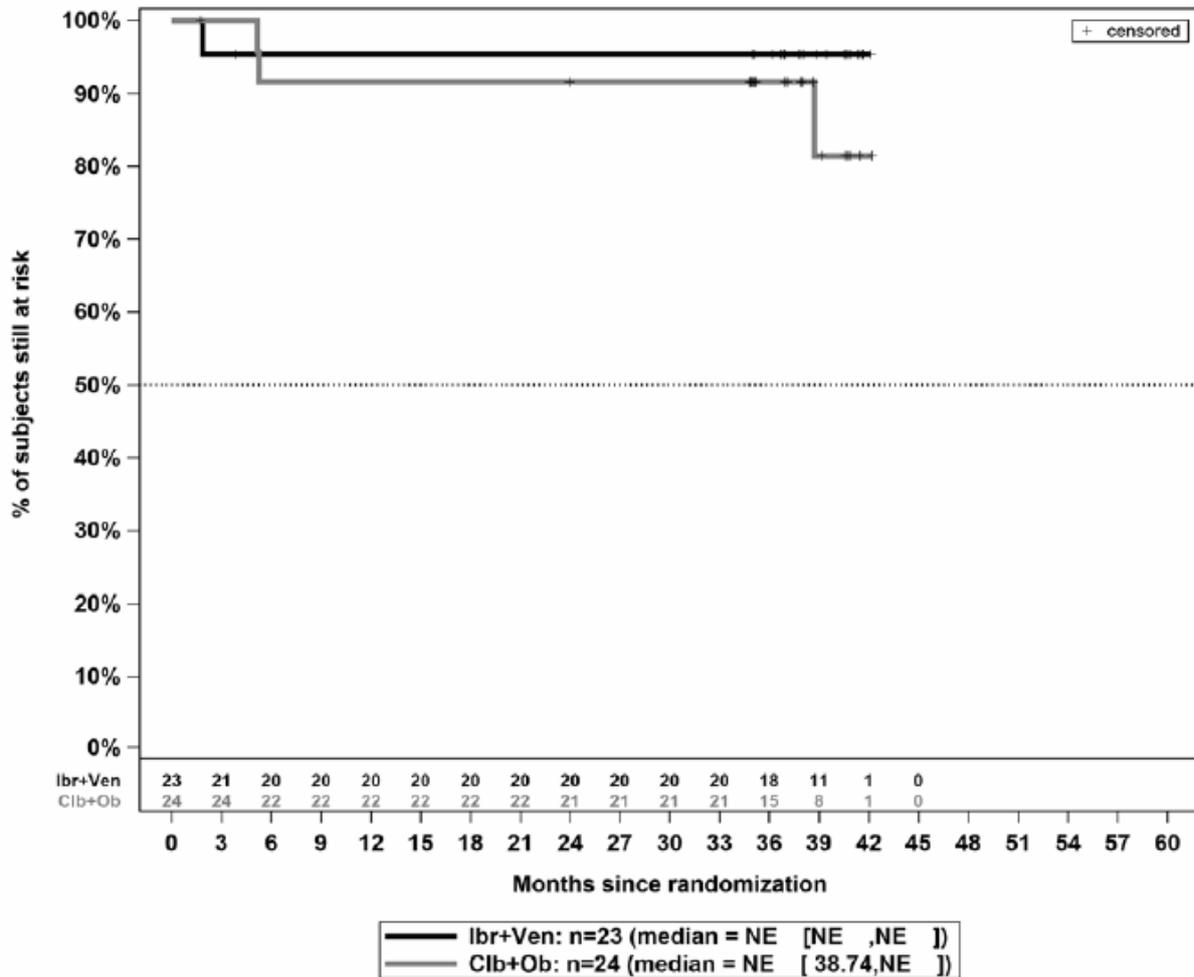


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

A.2 Morbidität

A.2.1 Symptomatik

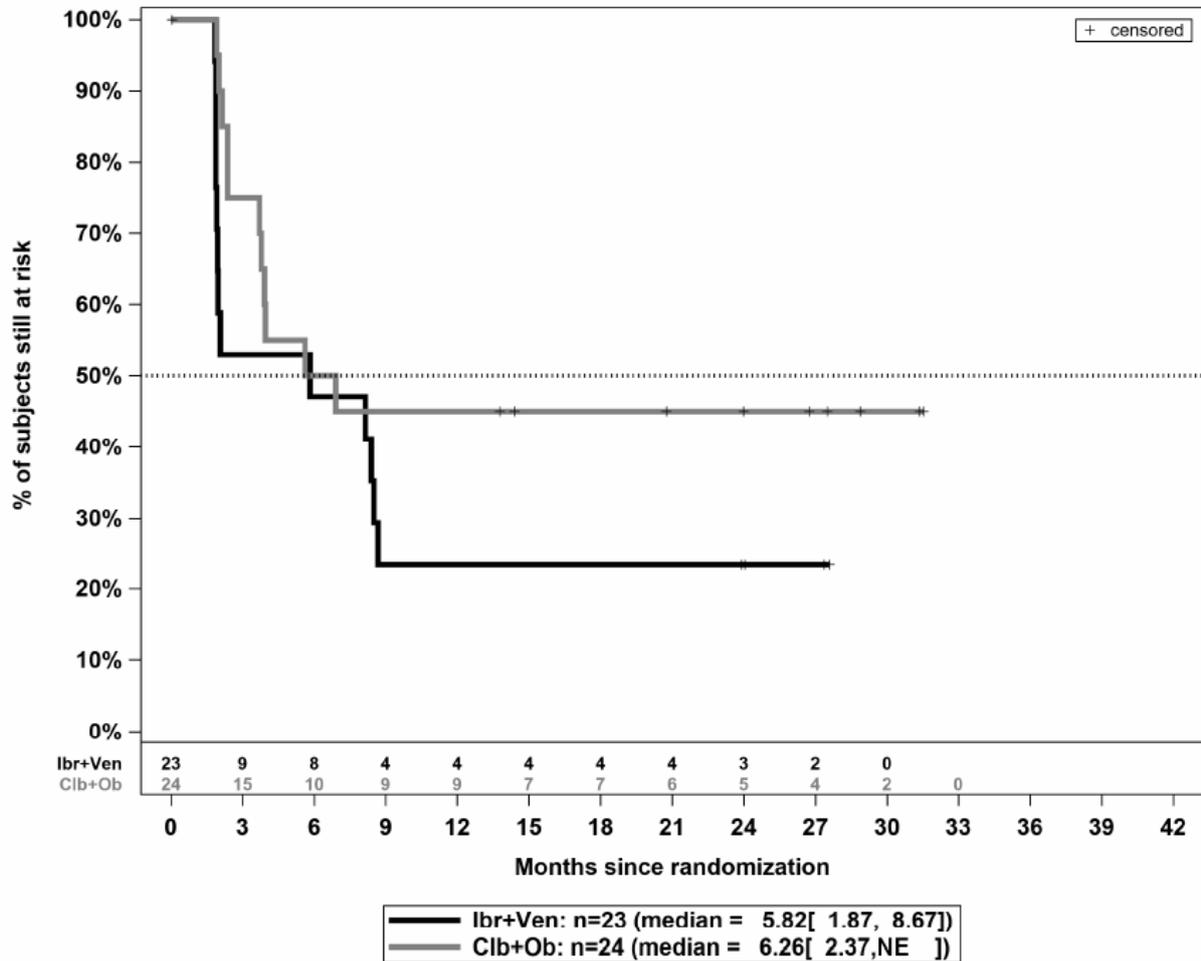


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

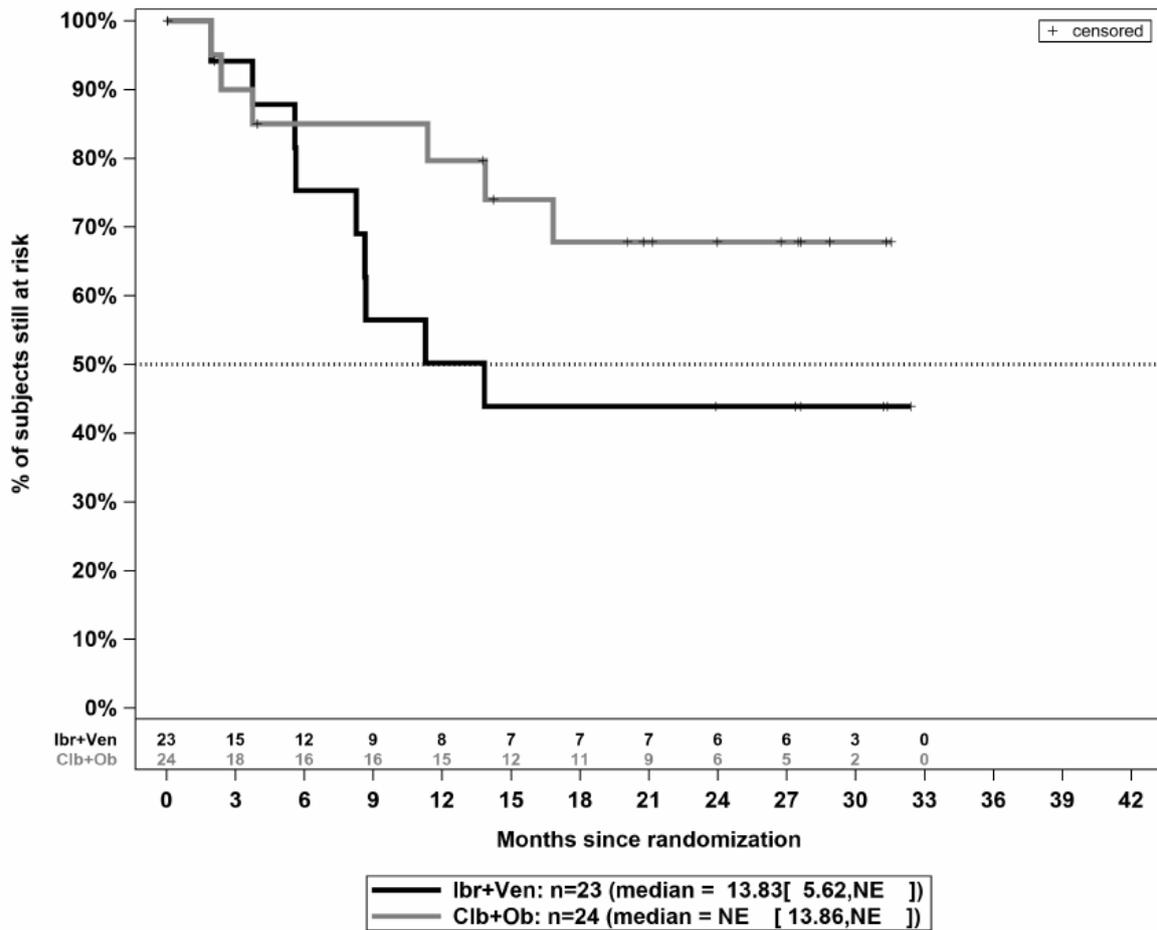


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

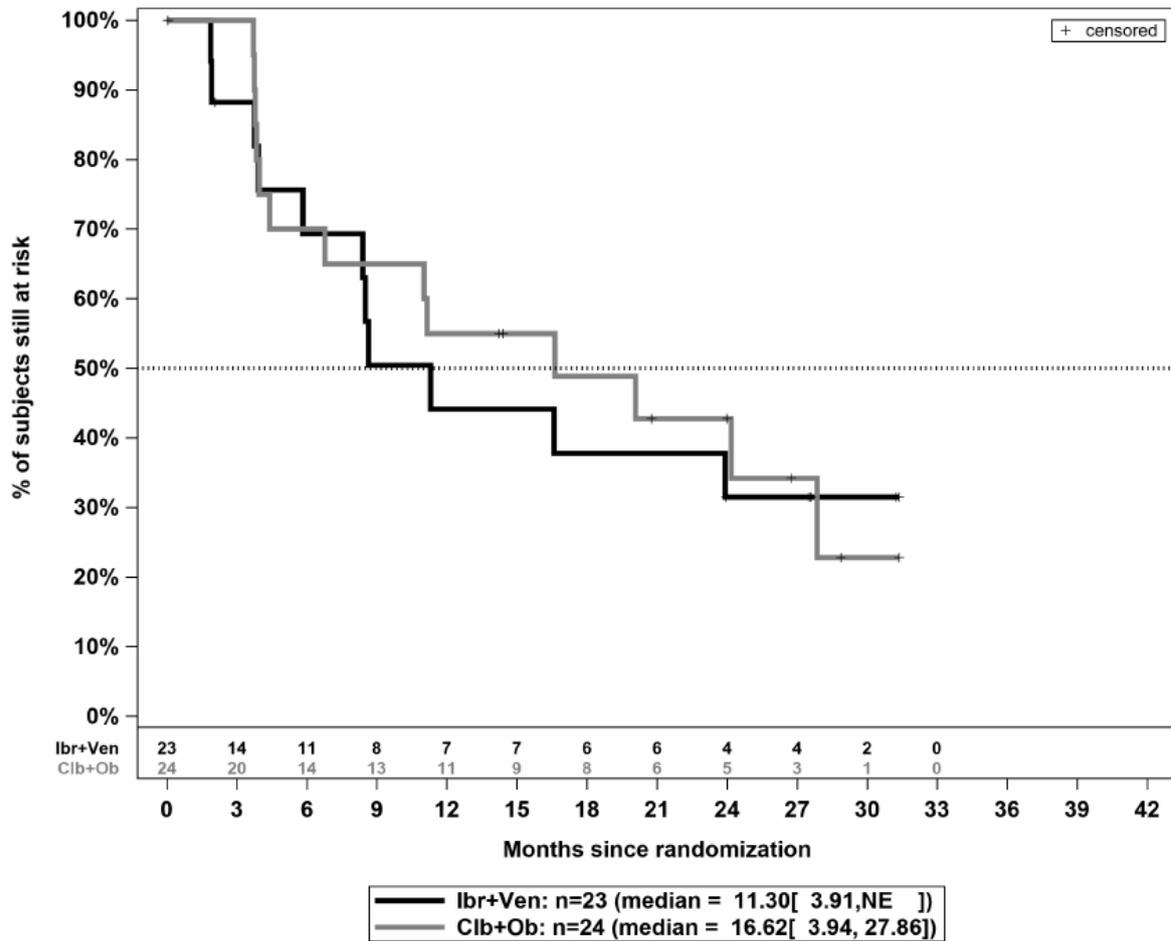


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

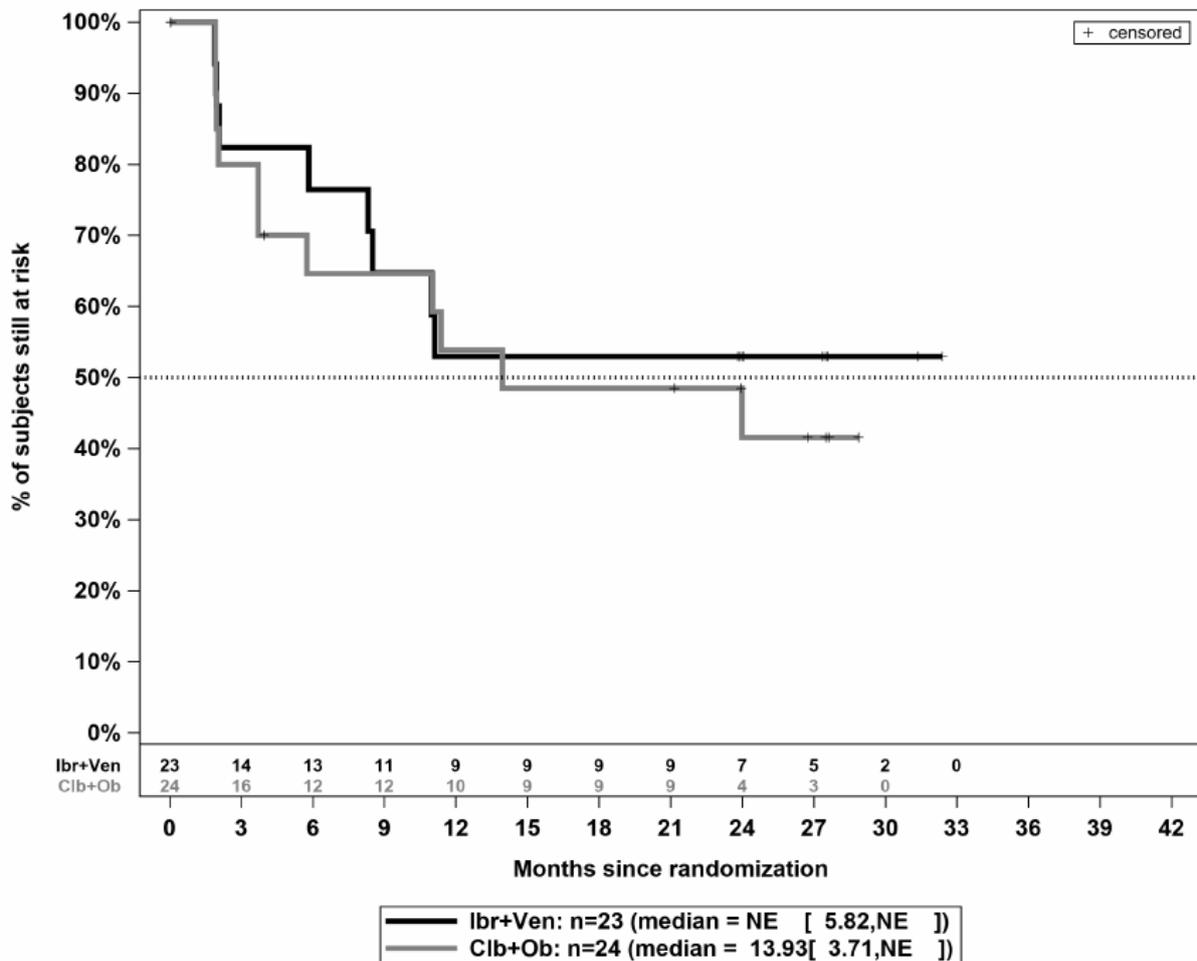


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

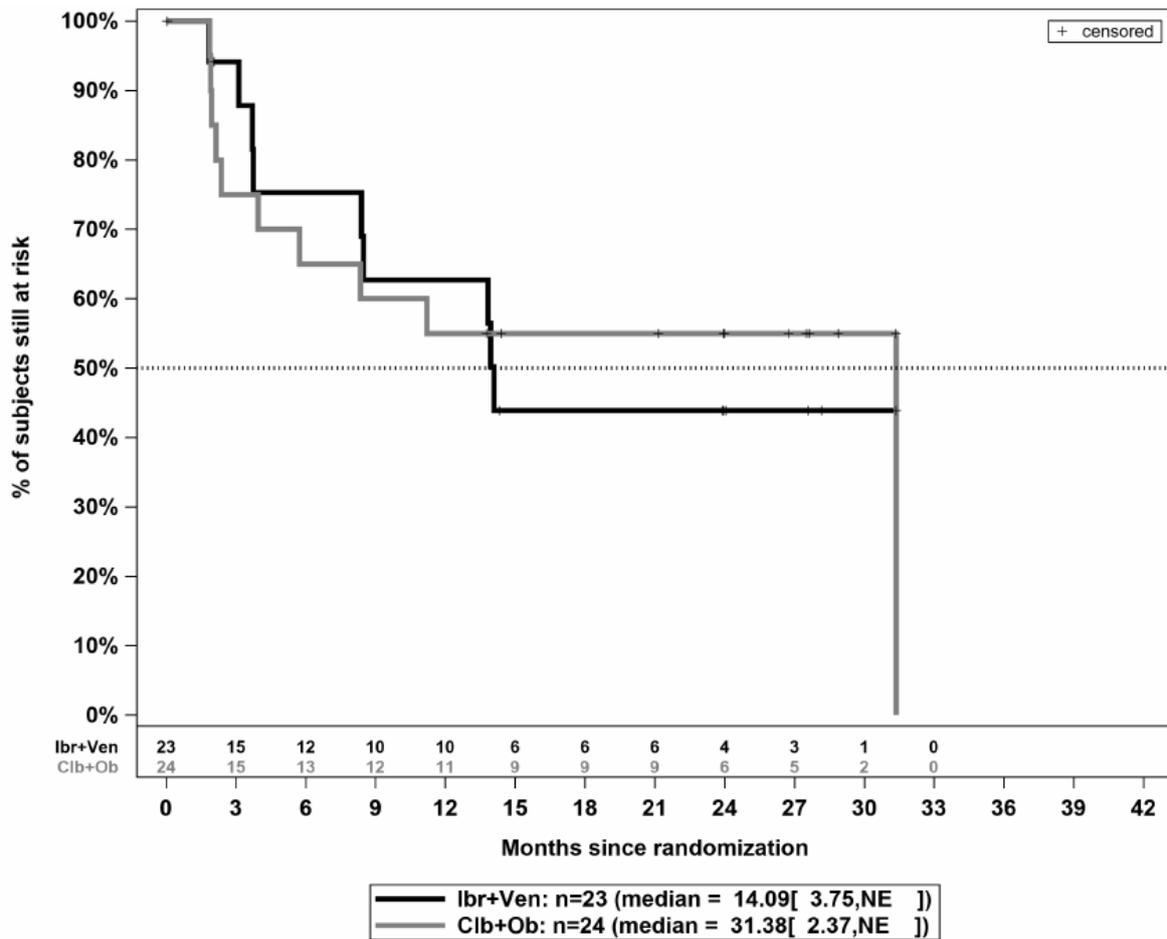


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

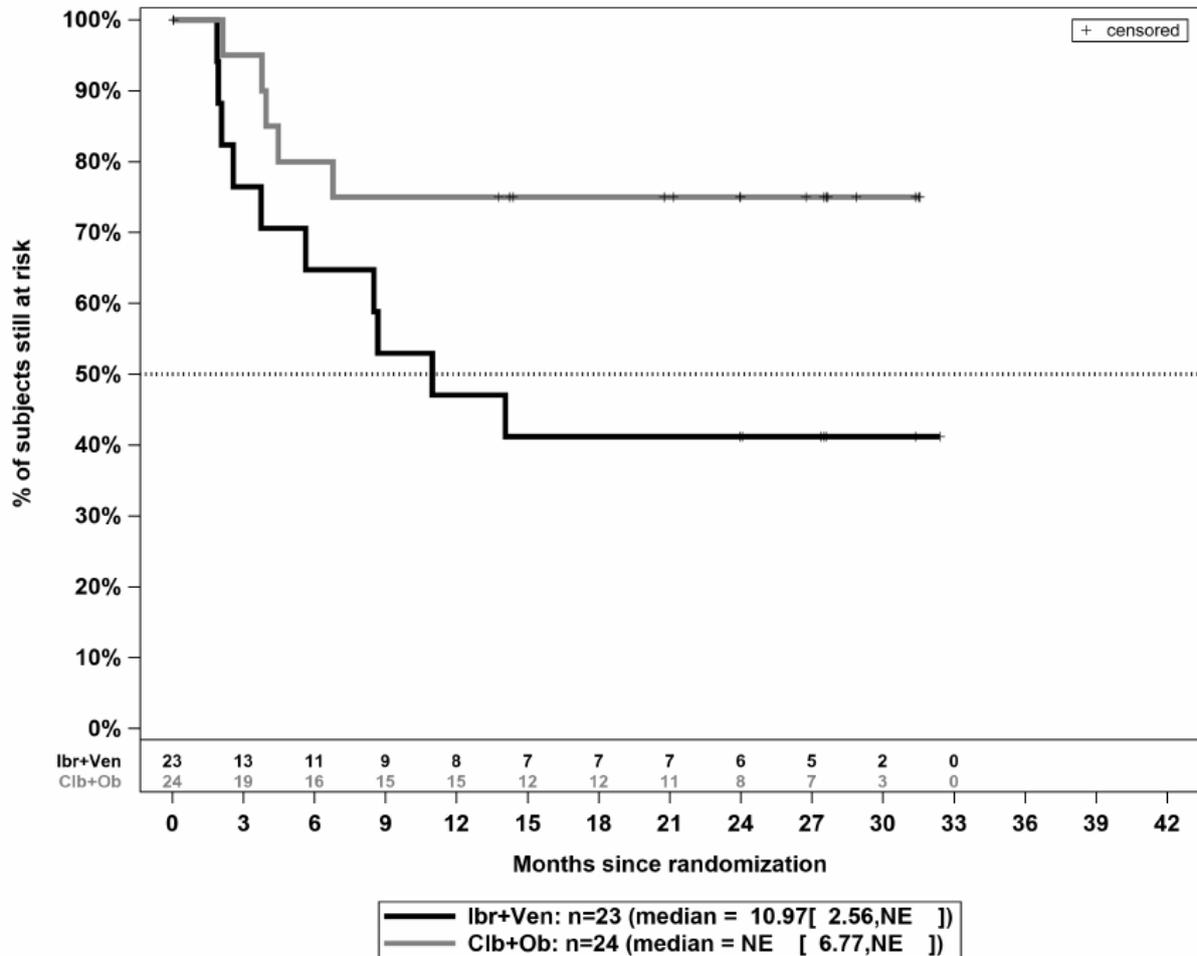


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

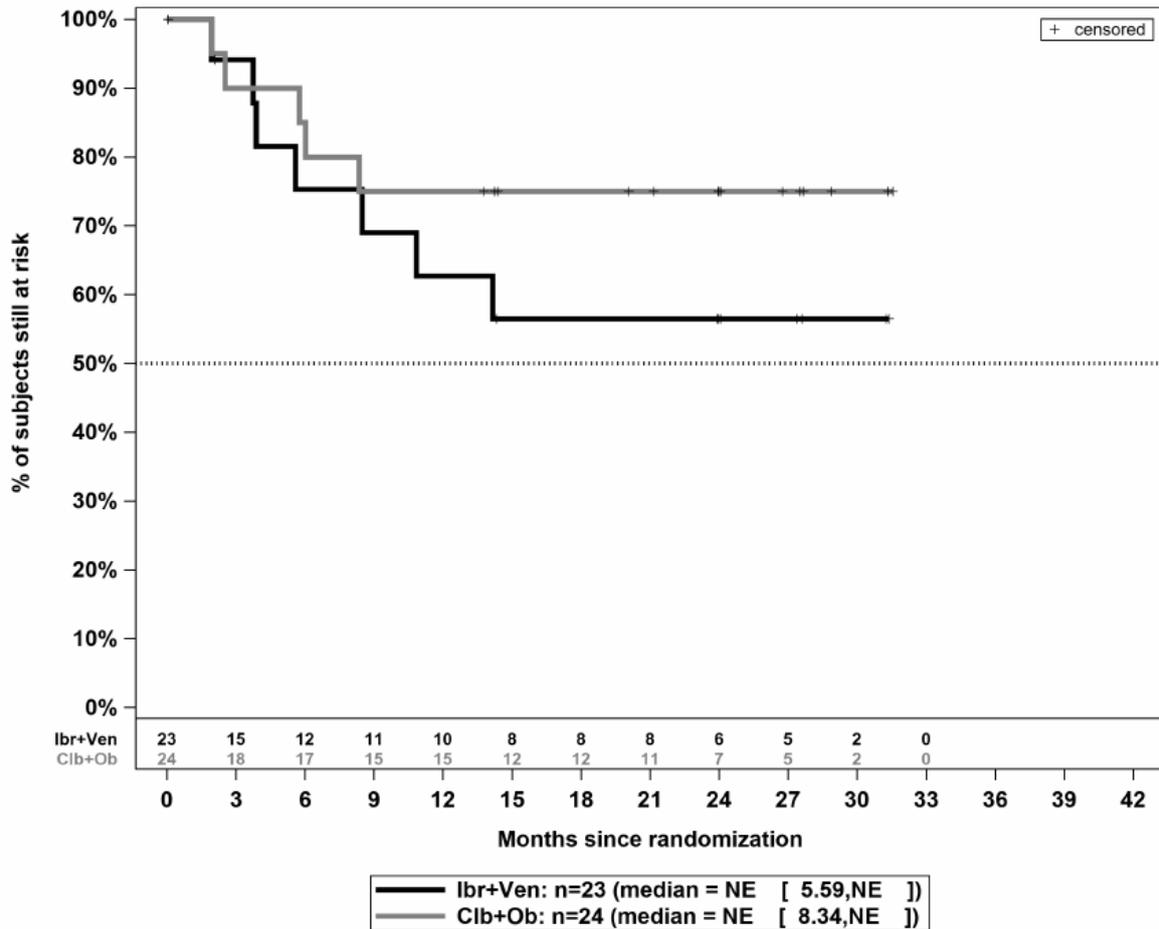


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

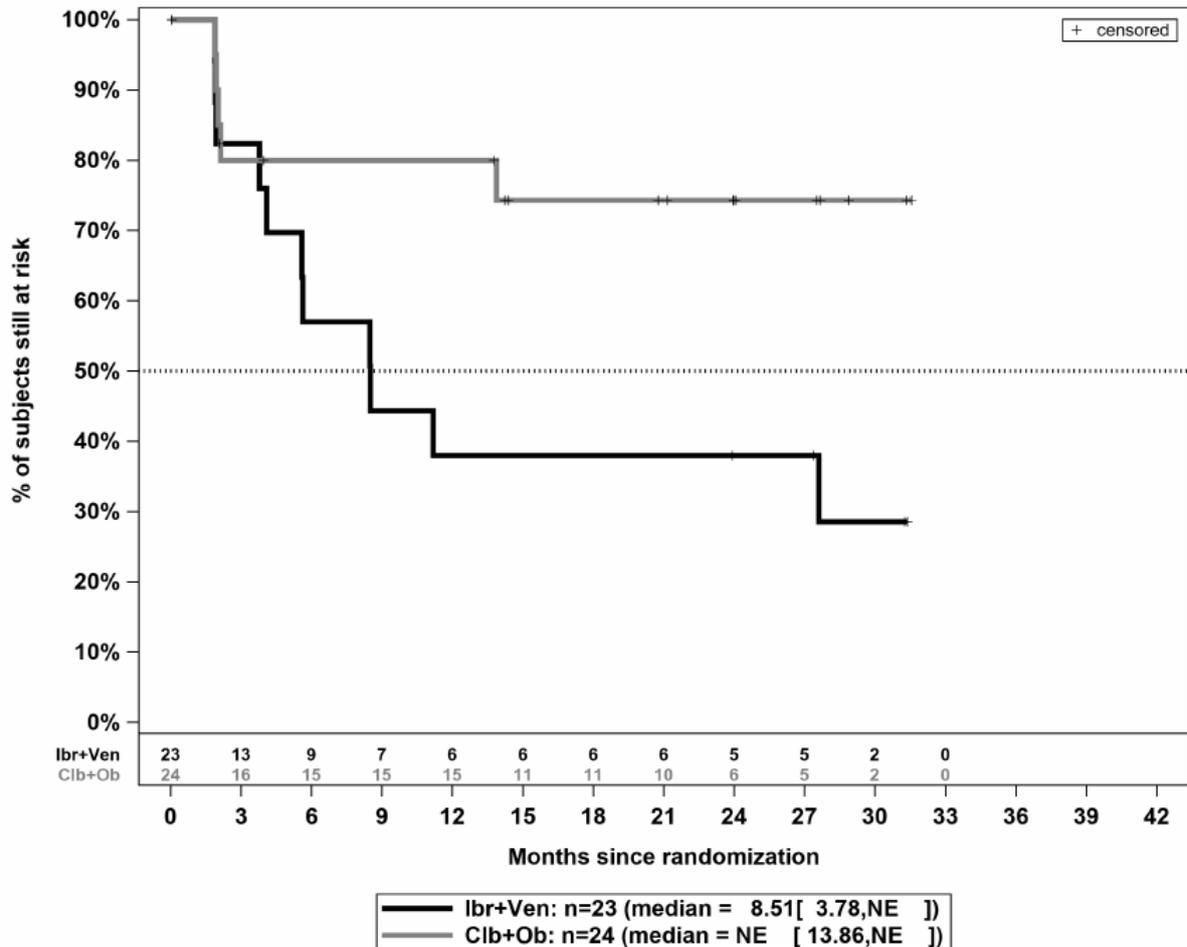


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

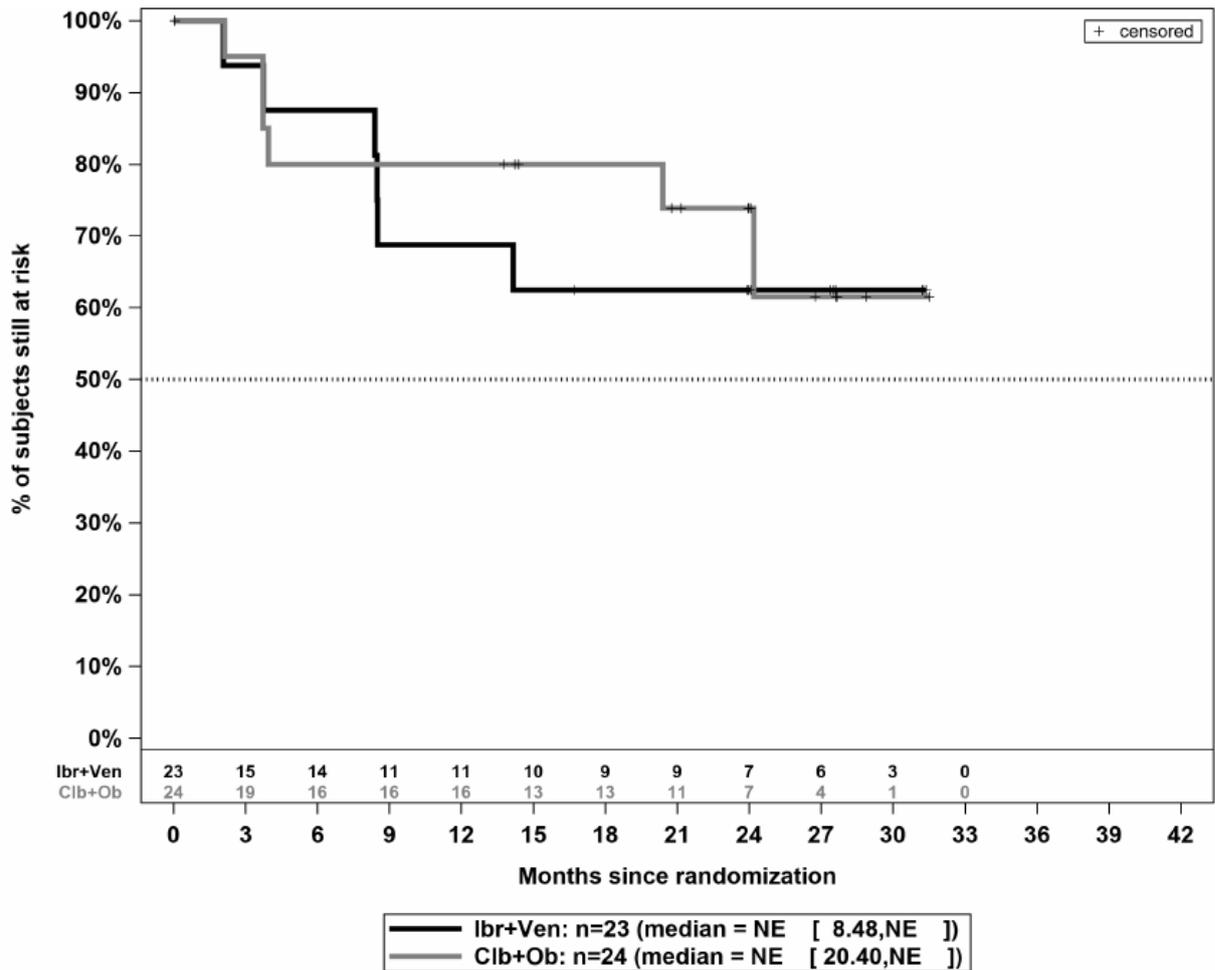


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt FACIT-Fatigue (erstmalige Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

A.2.2 Gesundheitszustand

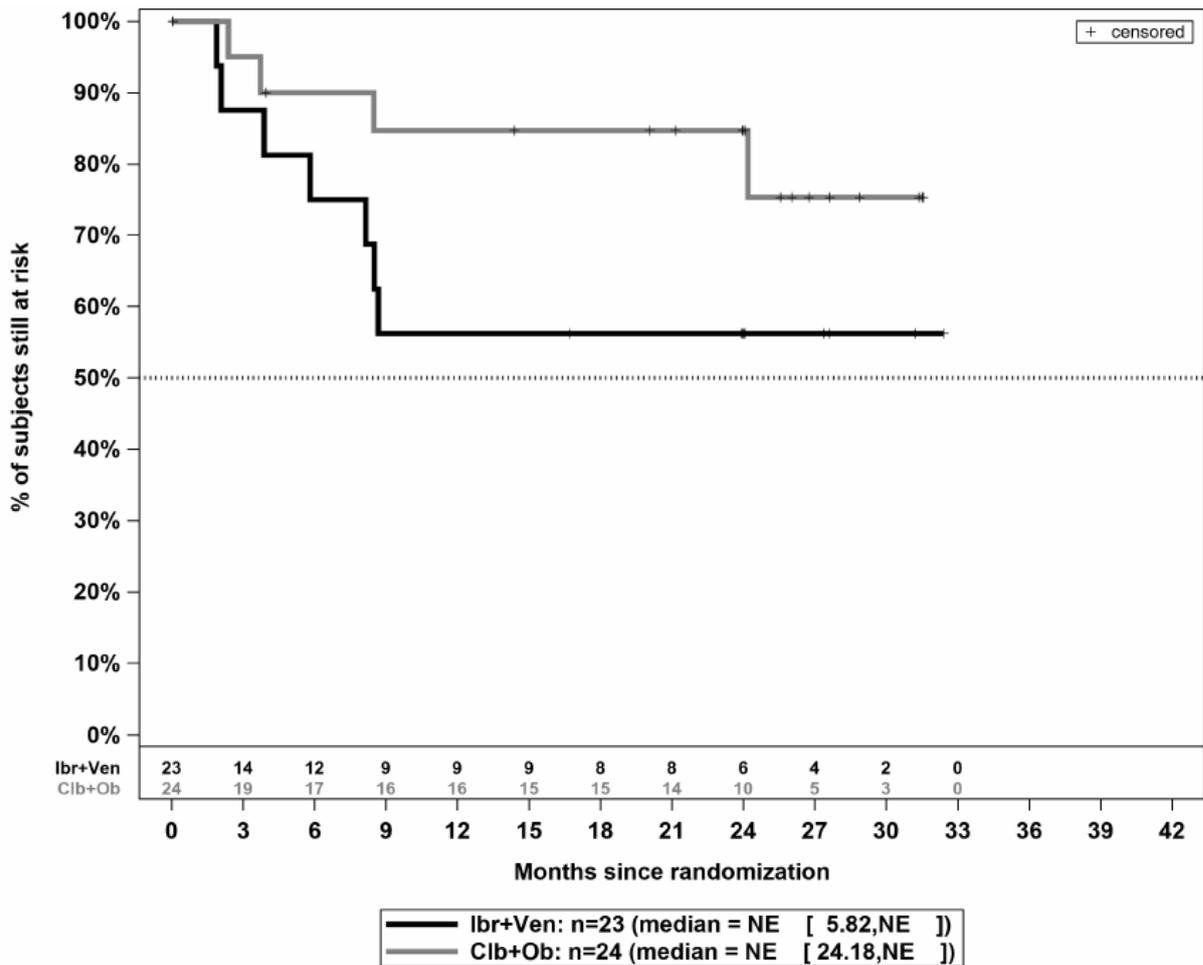


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

A.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

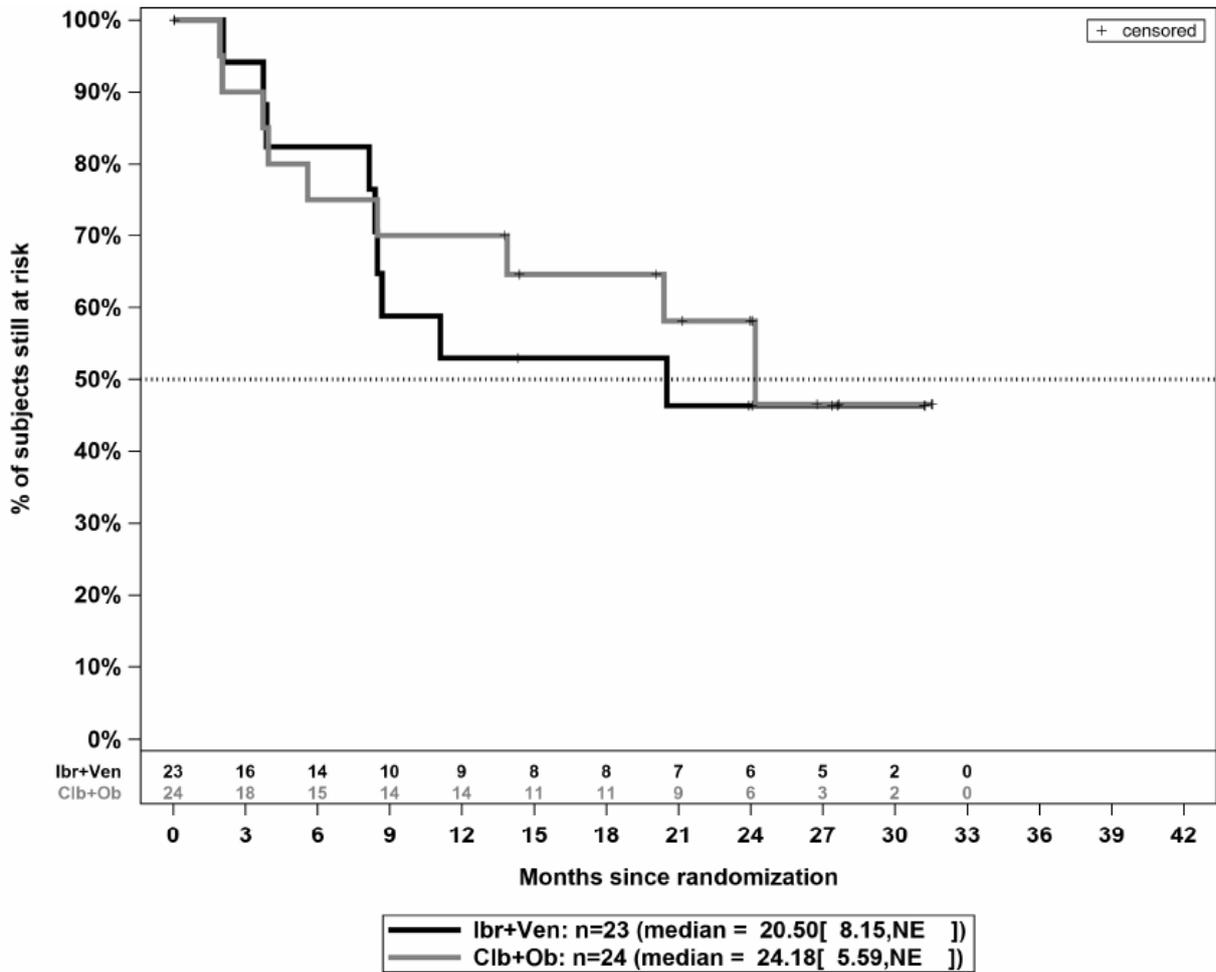


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

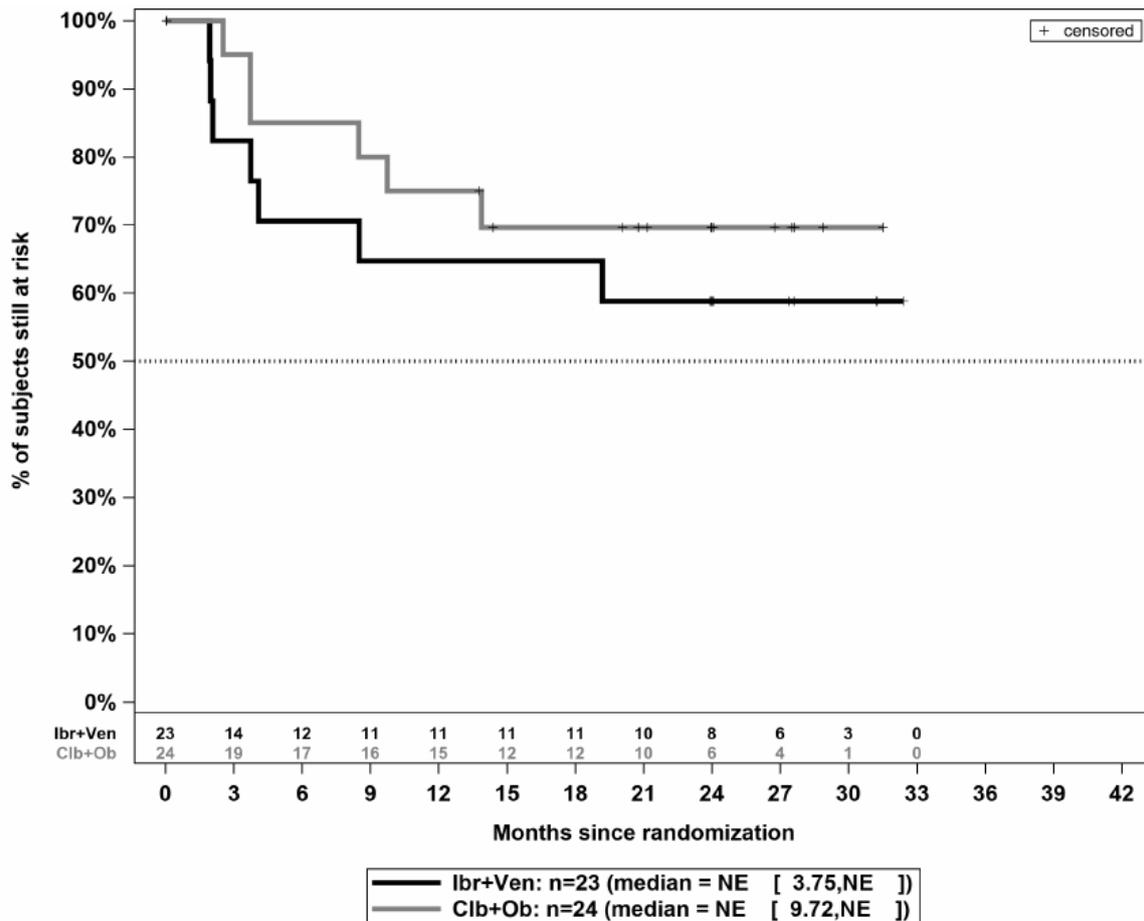


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

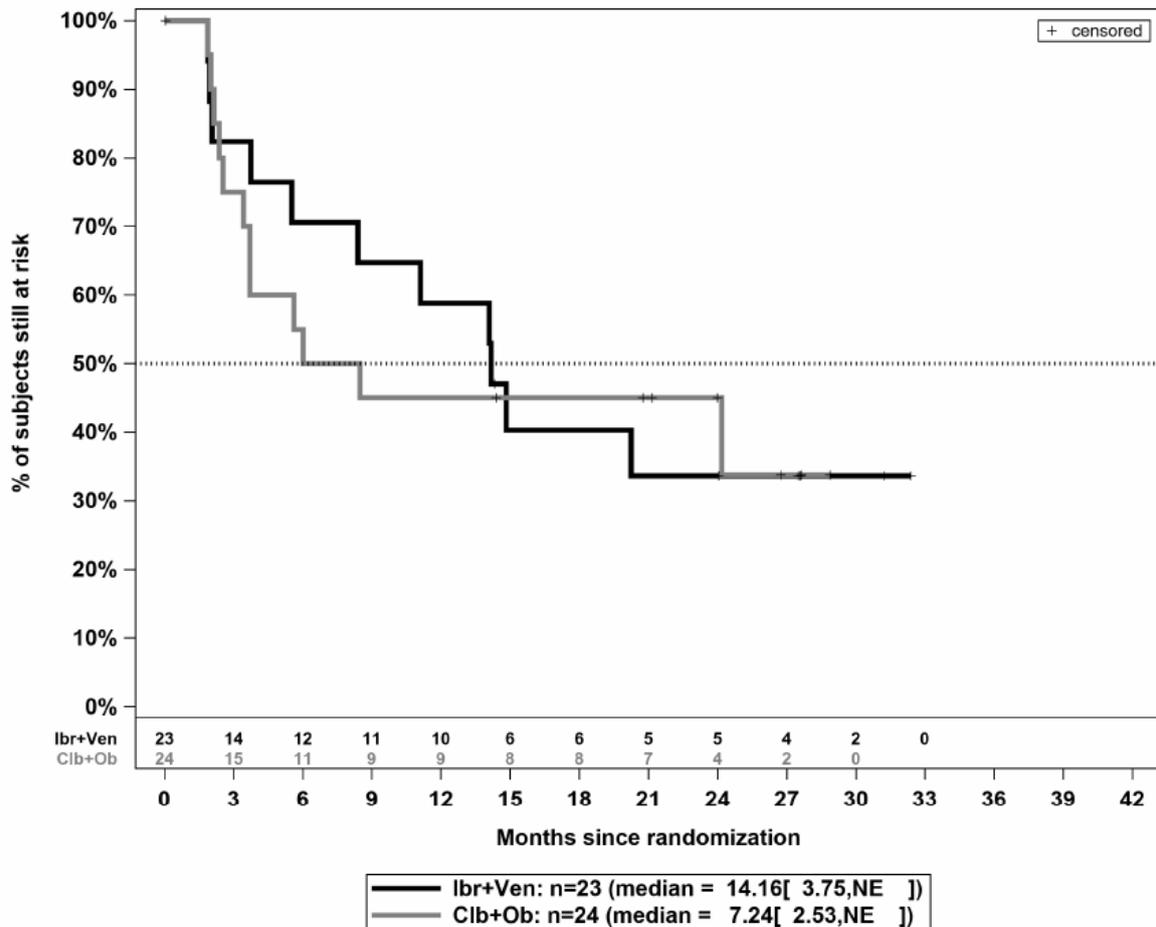


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

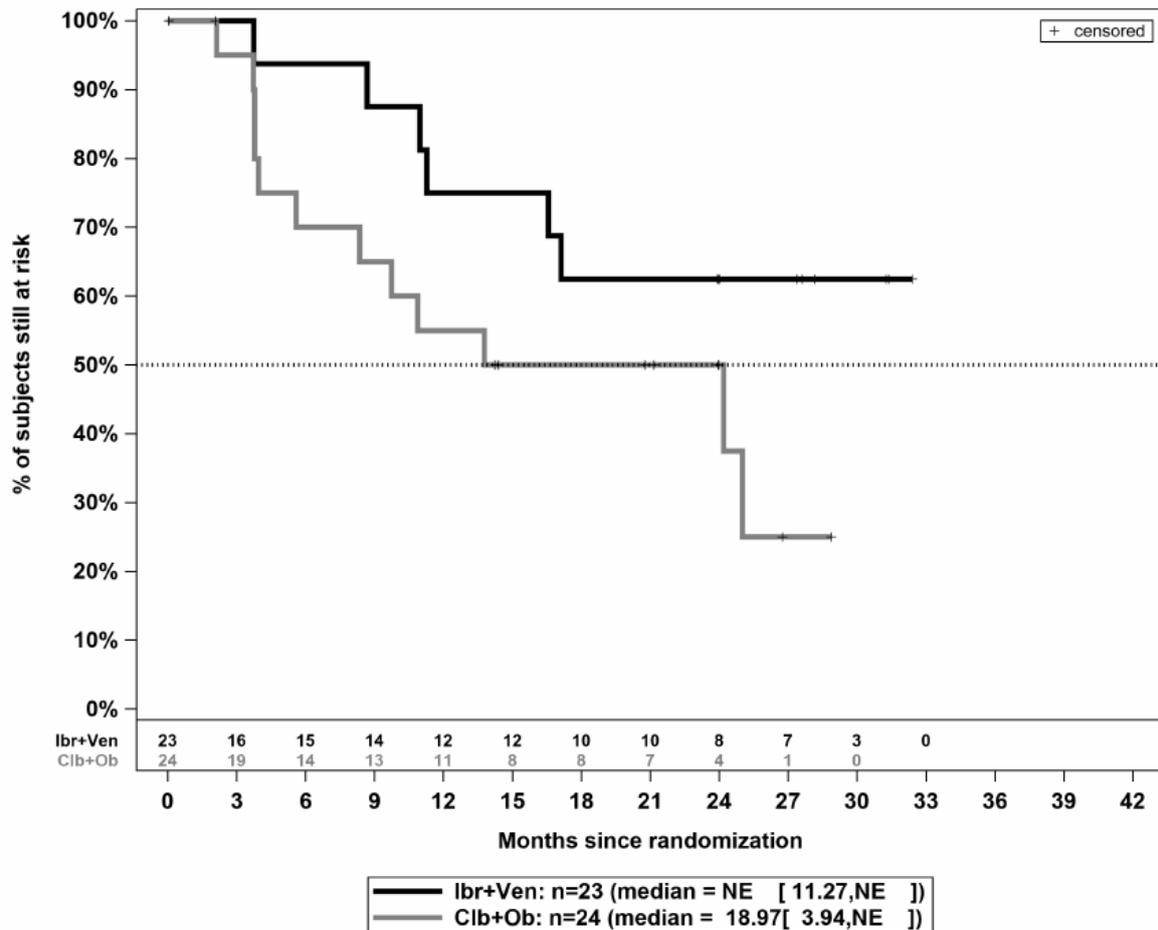


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

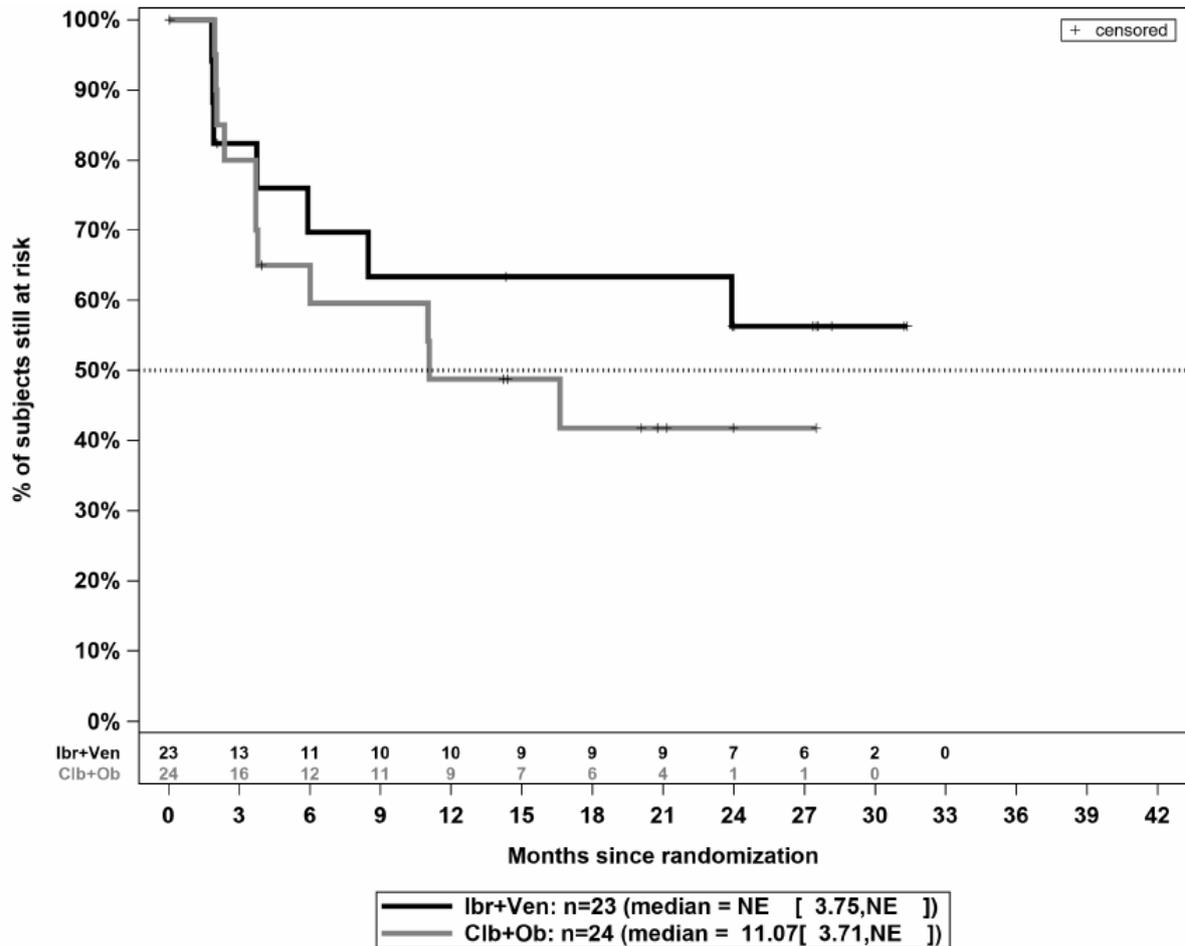


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

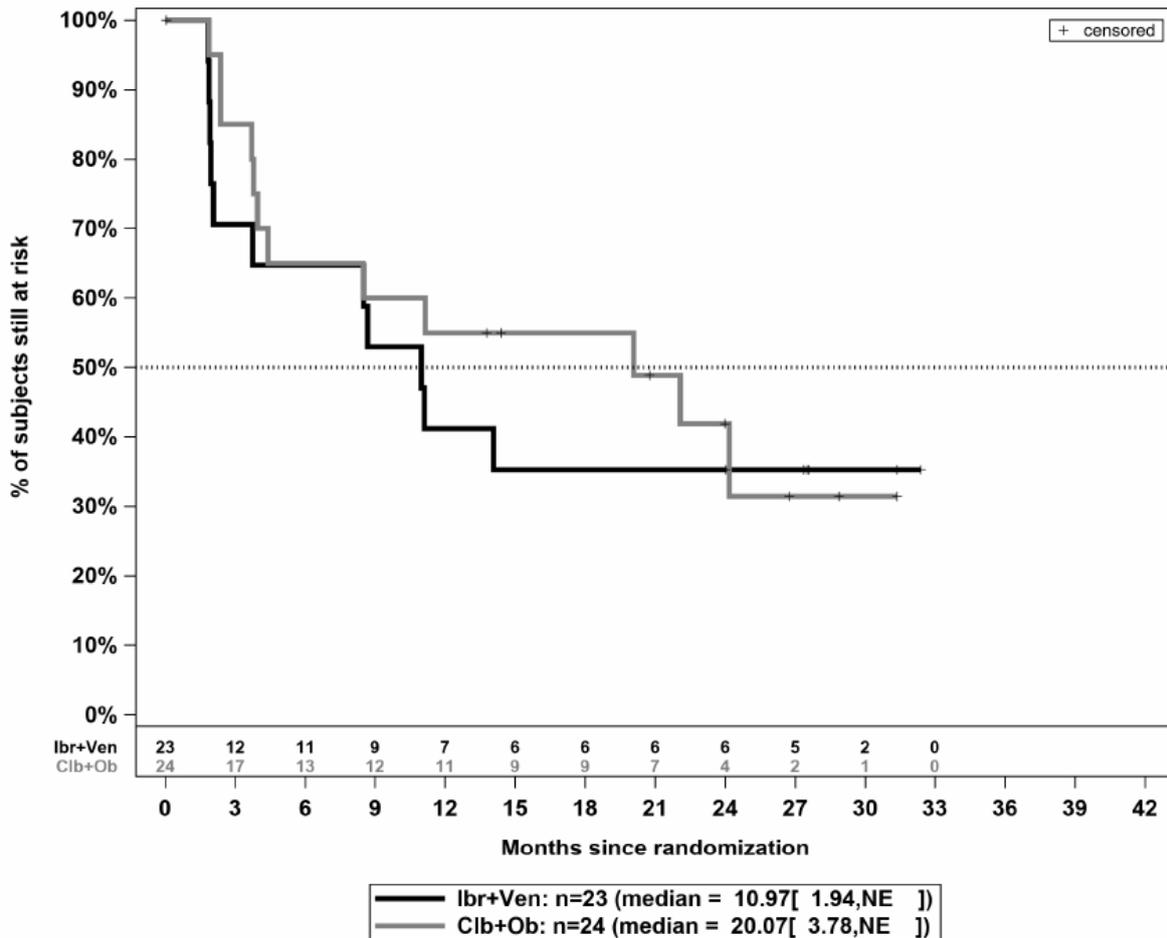


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

A.3 Nebenwirkungen

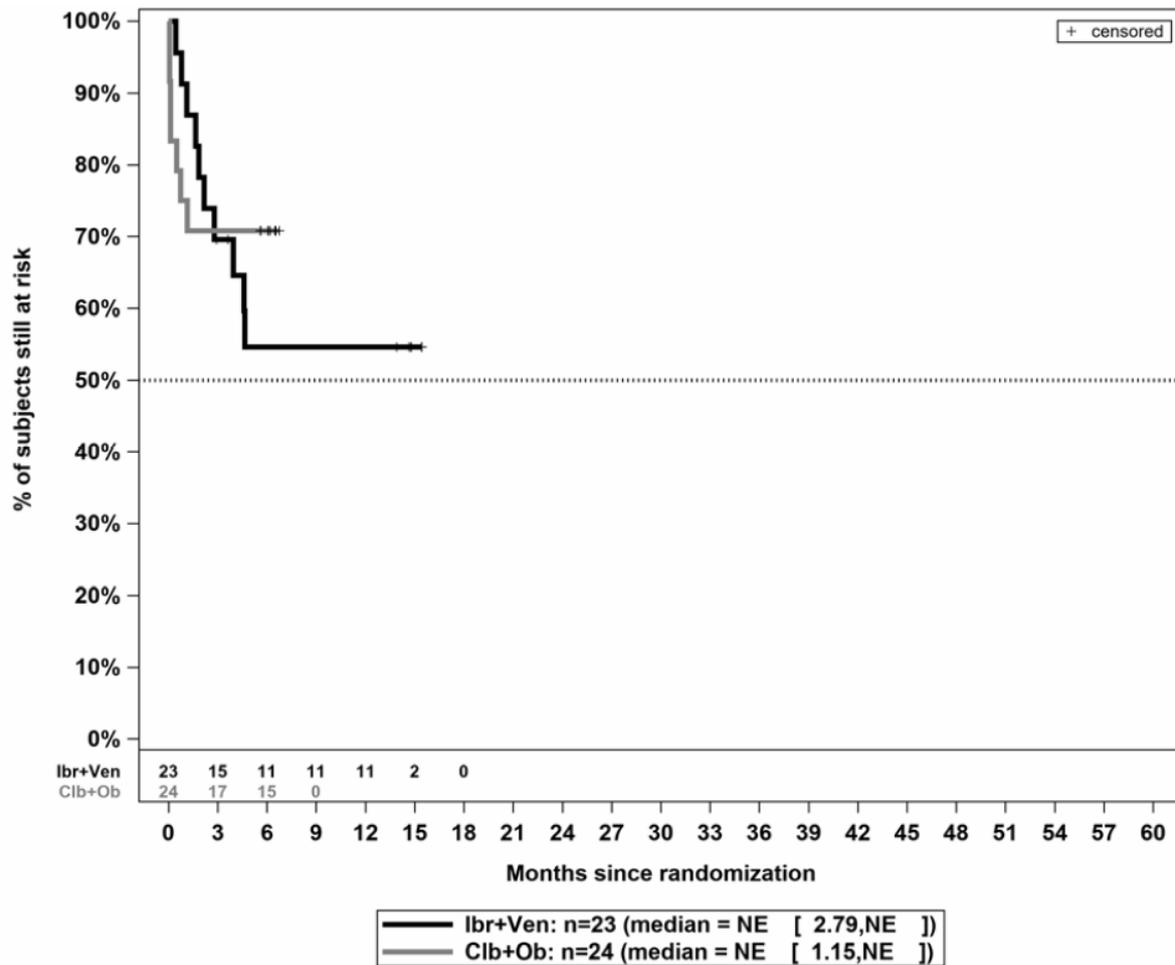


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

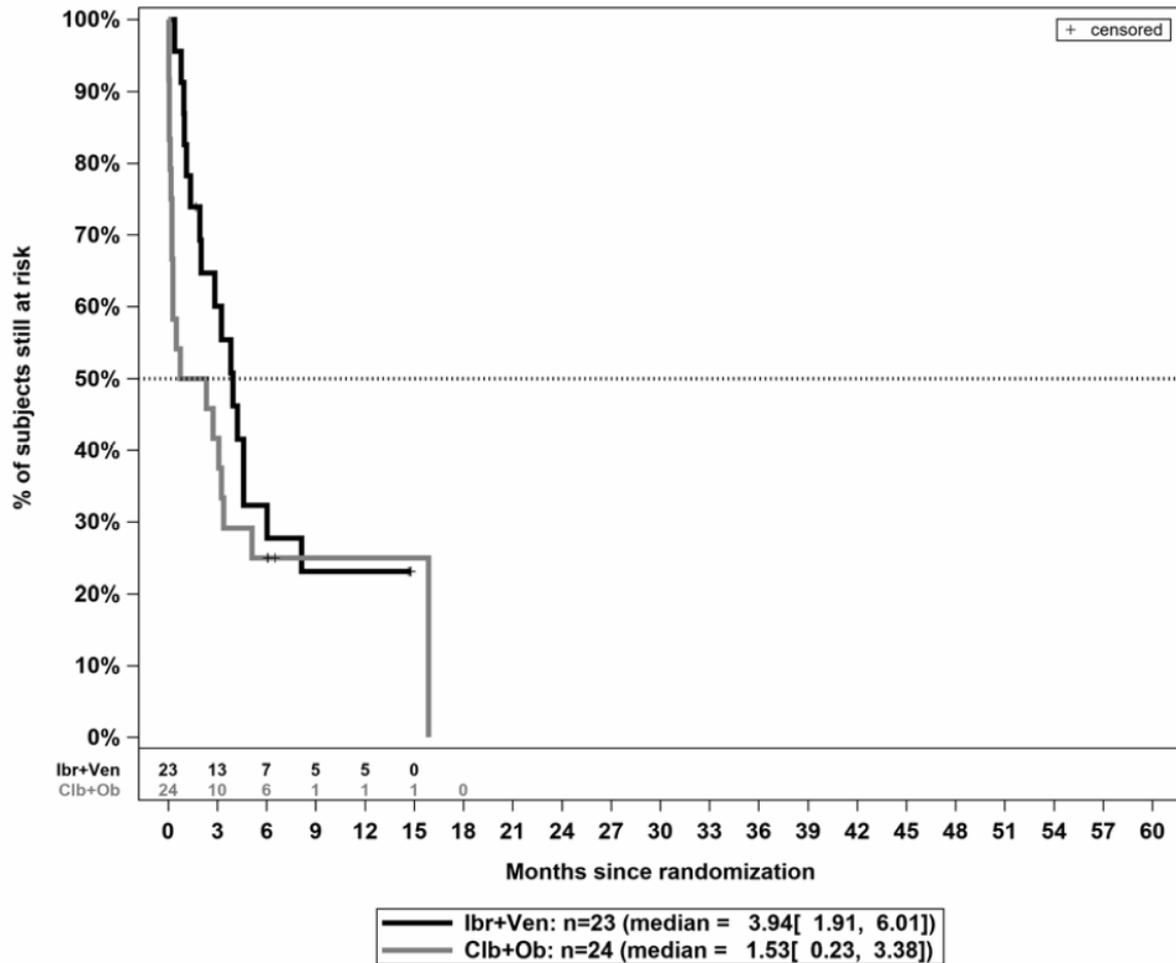


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

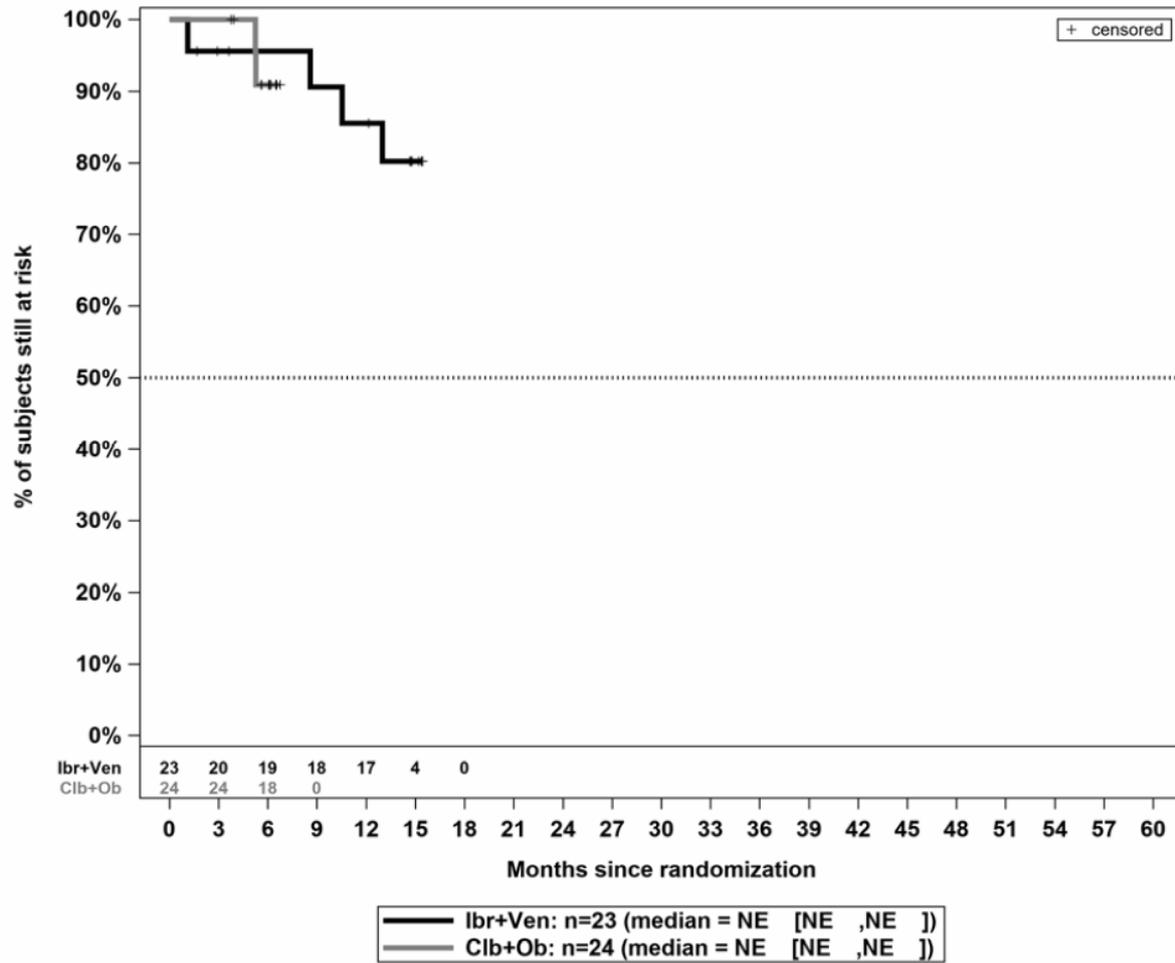


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

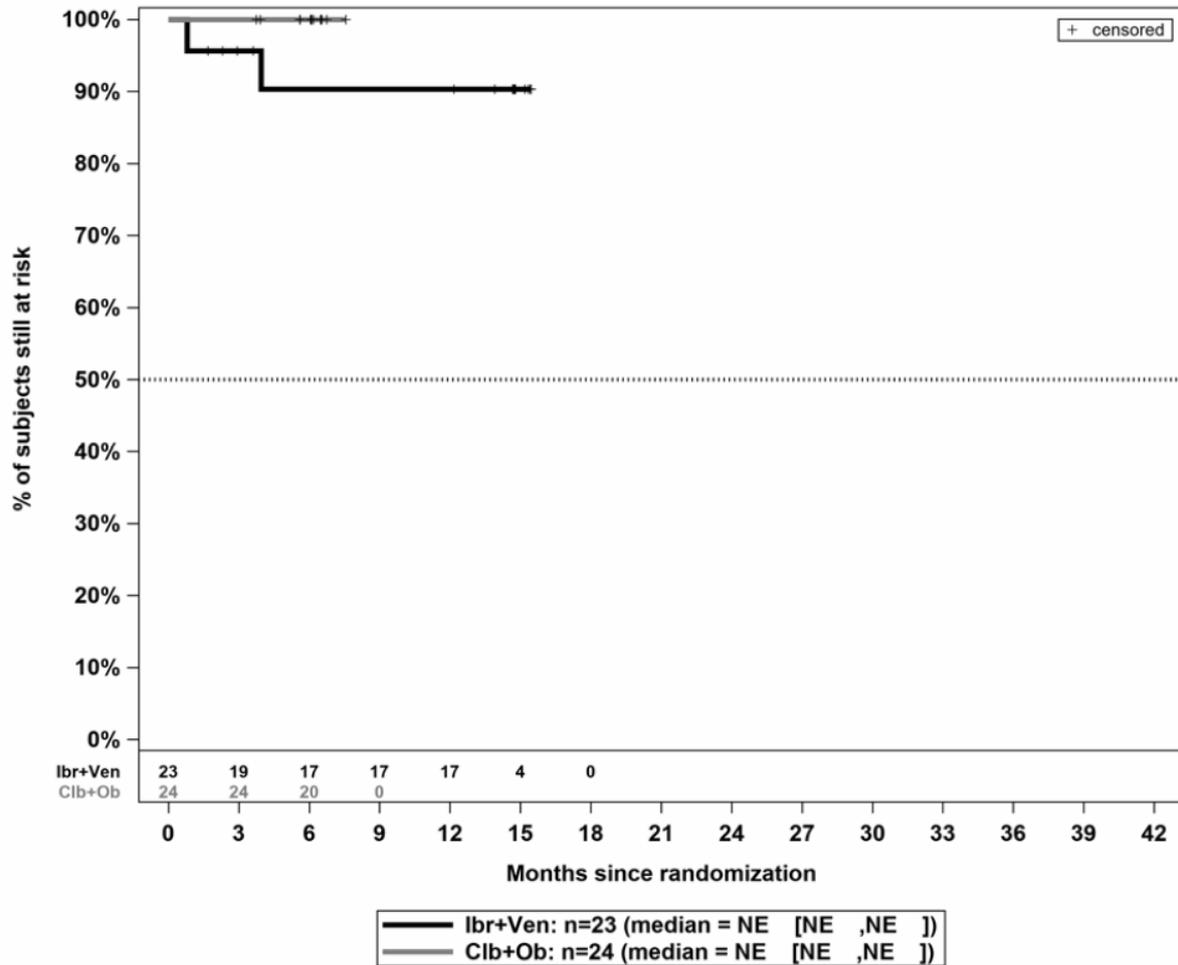


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Blutungen (schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

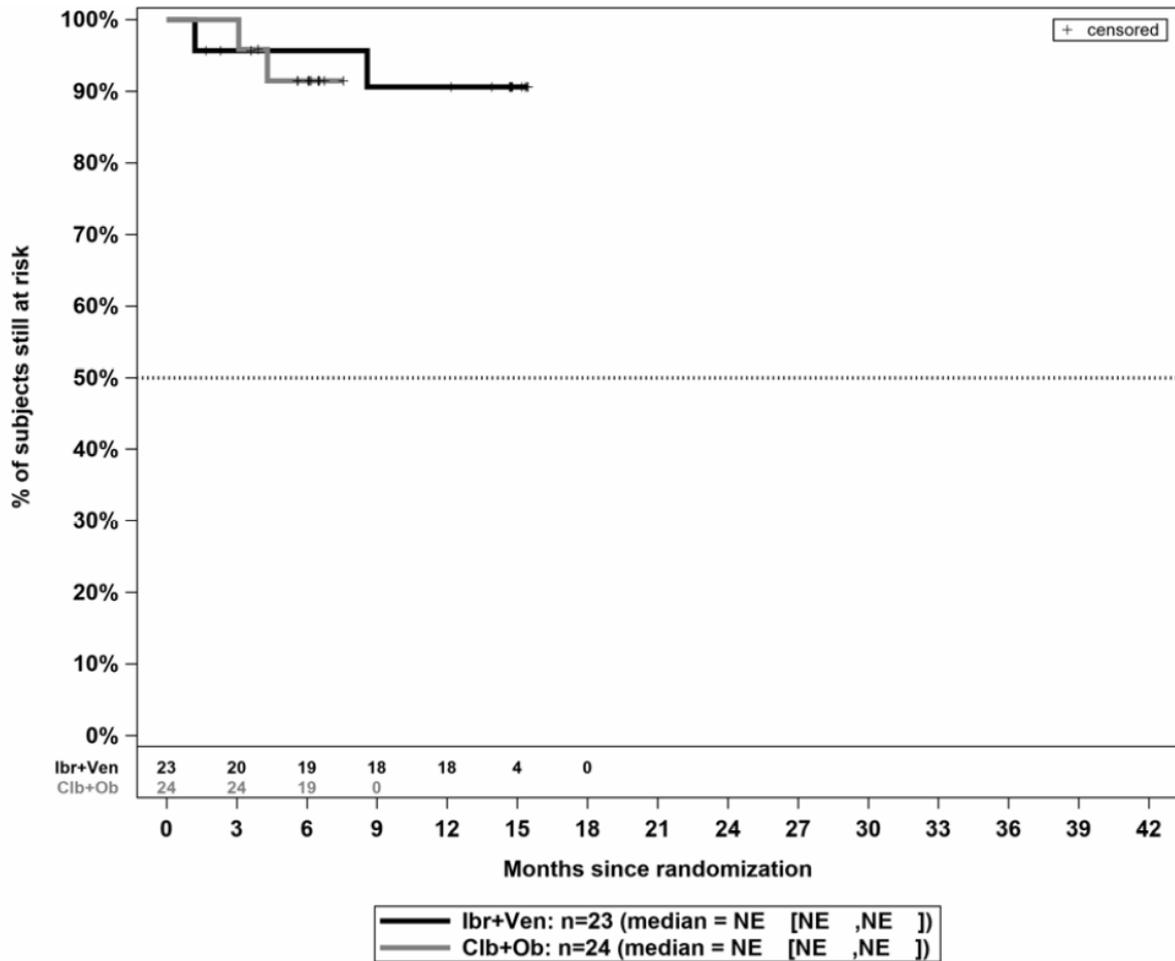


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

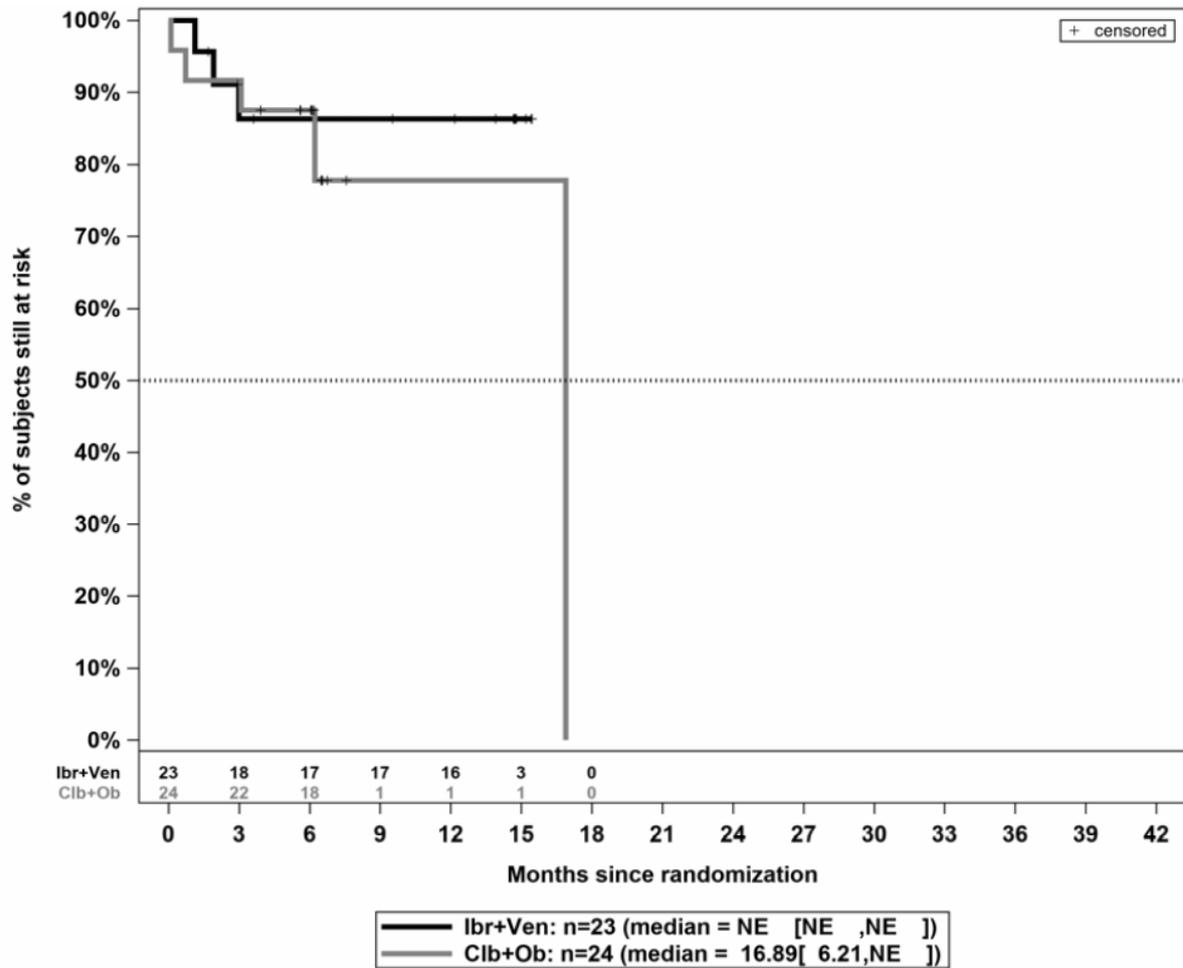


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 3. Datenschnitt – Studie GLOW

Anhang B Ergebnisse zu den Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Venetoclax N = 23	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 24
GLOW		
Gesamtrate UEs	23 (100)	24 (100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (82,6)	10 (41,7)
Diarrhö	15 (65,2)	1 (4,2)
Mundulzeration	6 (26,1)	0 (0)
Übelkeit	5 (21,7)	9 (37,5)
Dyspepsie	4 (17,4)	0 (0)
Erbrechen	4 (17,4)	4 (16,7)
Obstipation	2 (8,7)	3 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (73,9)	14 (58,3)
Harnwegsinfektion	5 (21,7)	2 (8,3)
Konjunktivitis	4 (17,4)	0 (0)
Pharyngitis	3 (13,0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	3 (13,0)	4 (16,7)
Pneumonie	2 (8,7)	3 (12,5)
Nasopharyngitis	1 (4,3)	4 (16,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (69,6)	4 (16,7)
Ausschlag	6 (26,1)	1 (4,2)
Onychoklasie	3 (13,0)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (65,2)	18 (75,0)
Neutropenie	11 (47,8)	16 (66,7)
Anämie	4 (17,4)	7 (29,2)
Thrombozytopenie	3 (13,0)	5 (20,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (56,5)	12 (50,0)
Ermüdung	7 (30,4)	1 (4,2)
Ödem peripher	5 (21,7)	2 (8,3)
Fieber	3 (13,0)	7 (29,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (47,8)	8 (33,3)
Appetit vermindert	5 (21,7)	3 (12,5)
Hyperphosphatämie	4 (17,4)	0 (0)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Venetoclax N = 23	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 24
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (47,8)	8 (33,3)
Epistaxis	4 (17,4)	1 (4,2)
Husten	3 (13,0)	5 (20,8)
Dyspnoe	3 (13,0)	2 (8,3)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (43,5)	5 (20,8)
Kopfschmerz	3 (13,0)	3 (12,5)
Syndrom der ruhelosen Beine	3 (13,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	8 (34,8)	8 (33,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (13,0)	3 (12,5)
Gefäßerkrankungen	8 (34,8)	6 (25,0)
Hypertonie	3 (13,0)	1 (4,2)
Hypotonie	2 (8,7)	4 (16,7)
Herzerkrankungen	6 (26,1)	5 (20,8)
Vorhofflimmern	3 (13,0)	0 (0)
Palpitationen	3 (13,0)	2 (8,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (26,1)	7 (29,2)
Arthralgie	4 (17,4)	2 (8,3)
Schmerz in einer Extremität	2 (8,7)	3 (12,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (21,7)	8 (33,3)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	8 (33,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (17,4)	0 (0)
Augenerkrankungen	3 (13,0)	4 (16,7)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (8,7)	4 (16,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (8,7)	4 (16,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Venetoclax N = 23	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 24
GLOW		
Gesamtrate SUEs	10 (43,5)	7 (29,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	2 (8,3)
Neutropenie	2 (8,7)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (8,7)	1 (4,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (8,7)	5 (20,8)
Pneumonie	1 (4,3)	3 (12,5)
Gefäßerkrankungen	2 (8,7)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (4,3)	2 (8,3)
Untersuchungen	1 (4,3)	2 (8,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;</p>		

Tabelle 13: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Venetoclax N = 23	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 24
GLOW		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	17 (73,9)	19 (79,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (43,5)	17 (70,8)
Neutropenie	9 (39,1)	16 (66,7)
Thrombozytopenie	0 (0)	5 (20,8)
Untersuchungen	4 (17,4)	4 (16,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (13,0)	2 (8,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (13,0)	0 (0)
Diarrhö	3 (13,0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (13,0)	5 (20,8)
Pneumonie	1 (4,3)	3 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (13,0)	0 (0)
Ausschlag	2 (8,7)	0 (0)
Herzerkrankungen	2 (8,7)	2 (8,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (8,7)	1 (4,2)
Asthenie	2 (8,7)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	2 (8,7)	1 (4,2)
Hypertonie	2 (8,7)	1 (4,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (4,3)	3 (12,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Venetoclax N = 23	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 24
GLOW		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	4 (17,4)	2 (8,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0)
Pneumonie	1 (4,3)	0 (0)
Pneumonie durch Streptokokken	1 (4,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (4,3)	0 (0)
Herzinsuffizienz	1 (4,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (4,3)	0 (0)
Ischämischer Schlaganfall	1 (4,3)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (4,2)
Neutropenie	0 (0)	1 (4,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (4,2)
Multiple Verletzungen	0 (0)	1 (4,2)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		