



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

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

Venetoclax

Vom 16. Mai 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	23
4. Verfahrensablauf	23
5. Beschluss	25
6. Anhang	37
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	37
B. Bewertungsverfahren.....	46
1. Bewertungsgrundlagen	46
2. Bewertungsentscheidung.....	46
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
2.2 Nutzenbewertung	46
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	46
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	46
2.2.4 Therapiekosten	46
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	47
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	48
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	53
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	54
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	54
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	55
5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH	55

5.2	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	97
5.3	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	103
5.4	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	130
5.5	Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	140
D.	Anlagen	164
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	164
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	184

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 Venetoclax wurde am 1. Januar 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 29. Oktober 2018 hat Venetoclax die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. November 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Venetoclax mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Venetoclax 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 vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Venetoclax 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 Venetoclax (Venclyxto®) laut Zulassung vom 29. Oktober 2018

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

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

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

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

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

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

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

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

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

zu 1. Zur Behandlung der CLL sind die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Ibrutinib (als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab), Idelalisib (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Venetoclax, Obinutuzumab, Ofatumumab, Rituximab (in Kombination mit einer Chemotherapie), Prednisolon und Prednison zugelassen. Ofatumumab ist in Deutschland jedoch nicht mehr verkehrsfähig.

Da die CLL zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome zählt, sind auch die Wirkstoffe Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin grundsätzlich zugelassen.

zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Diese kommt jedoch nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage und kann nicht zu den Standardtherapien für einen Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet gezählt werden. Vorliegend wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Idelalisib: Beschlüsse vom 15. September 2016 und 16. März 2017
- Ibrutinib: Beschlüsse vom 16. April 2015, 21. Juli 2016, 15. Dezember 2016 und 16. März 2017
- Venetoclax: Beschluss vom 15. Juni 2017
- Obinutuzumab: Beschluss vom 5. Februar 2015

zu 4.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, in zwei relevante Teilpopulationen einzuteilen.

a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation können auch in der zweiten Therapielinie von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren. Eine Therapieentscheidung soll dabei unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie gefällt werden. Auch eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist möglich. Unter diesen Voraussetzungen stellen Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) mögliche, von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasste Therapieoptionen dar.

Ein Zusatznutzen von Idelalisib (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab) und Ibrutinib als Einzelsubstanz ist für diese Teilpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet bisher nicht belegt (siehe Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen vom 21. Juli 2016, 15. September 2016 und 16. März 2017).

Für Patienten der vorliegenden Teilpopulation mit mindestens zwei Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination aus Ibrutinib, Bendamustin und Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst. Für diese Patientengruppe wurde vom G-BA gegenüber Bendamustin mit Rituximab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss von 16. März 2017).

Der G-BA hat deshalb für vorbehandelte Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sprechen deutlich schlechter auf eine Chemo-Immuntherapie an, eine Remission ist meist nur von kurzer Dauer. Leitlinien empfehlen in dieser Therapiesituation eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib/Rituximab.

Der G-BA hat Rahmen der Nutzenbewertung für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, sowohl für Ibrutinib als auch für Idelalisib mit Rituximab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Insbesondere bei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation zeigten sich dabei klinisch relevante Vorteile. Bei den Bewertungen wurde jedoch auf Patienten abgestellt, für die eine Chemotherapie aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes, der Anzahl der Vortherapien oder bestehender Kontraindikationen nicht angezeigt ist. Es ist allerdings trotz der limitierten Evidenz davon auszugehen, dass auch bei Patienten, die gegenüber einer vorangegangene Chemo-Immuntherapien refraktär waren oder nur ein kurzes Rezidiv-freies Intervall zeigten, eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib mit Rituximab vorzuziehen wäre, auch wenn diese Patienten, bezogen auf Ihren Allgemeinzustand, grundsätzlich für eine erneute Chemo-Immuntherapie infrage kommen würden.

Nach dem Versagen von Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab bei der Primärbehandlung der CLL gibt es keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen BCRi. Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der

Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen. Best-Supportive-Care ist dabei nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab versagt hat, Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Mit Venetoclax als Monotherapie steht eine weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert auf Grundlage der Evidenz, die dem Beschluss vom 15. Juni 2017 zugrunde lag, jedoch derzeit nicht abschließend beurteilbar ist. Der Beschluss vom 15. Juni 2017 wurde aufgrund der limitierten Datenbasis bis Juni 2022 befristet, verbunden mit der Auflage weitergehende Studienevidenz für Venetoclax als Monotherapie zu generieren.

Für beide Teilanwendungsgebiete wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass nur behandlungsbedürftige Patienten (bspw. mit Stadium C nach Binet) umfasst sind.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben
- a1) Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie MURANO herangezogen.

In die randomisierte, offene Phase-III-Studie wurden insgesamt 391 erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach iwCLL-Kriterien² eingeschlossen. Die Patienten mussten mindestens eine, jedoch nicht mehr als drei Vortherapien aufweisen. Zu Studienbeginn wurden die Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder einer Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab zugewiesen. Die Behandlung mit der jeweiligen Kombinationstherapie erfolgte für maximal 6 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression bzw. dem Auftreten von nicht tolerierbaren Toxizitäten. Sofern keine Progression oder Toxizitäten auftraten, war im Interventionsarm eine nachfolgende Monotherapie mit Venetoclax für insgesamt bis zu 2 Jahre möglich. Die Dosierung der eingesetzten Arzneimittel entsprach, auch was die Aufdosierung von Venetoclax anbelangt, sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen.

² Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.

Eingeschlossen wurden Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG PS 0 bis 1) nach Rezidiv oder mit refraktärer Erkrankung. Eine refraktäre Erkrankung lag definitionsgemäß vor, wenn ein Patient nicht auf die Vortherapie angesprochen hat oder die Erkrankung nach weniger als 6 Monaten fortschritt. Rezidierte Patienten sprachen auf die Vorbehandlung zumindest partiell an und wiesen nach frühestens 6 Monaten eine Progression der Erkrankung auf. Eine Vortherapie mit Bendamustin war nur gestattet, wenn das Ansprechen auf die Therapie zuvor mindestens 24 Monate betrug. Patienten nach vorangegangener allogener Stammzelltransplantation waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Der Einschluss der Patienten in die MURANO-Studie erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation. Für den Nachweis des Zusatznutzens für Teilpopulation a hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Subgruppe an Patienten dargestellt, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweist und zudem auf die Vortherapie angesprochen haben (Rezidiv nach mehr als 12 Monate nach Chemotherapie oder 24 Monate nach Chemoimmuntherapie). Im Interventionsarm verbleiben für die entsprechende Auswertung 74 Patienten, im Vergleichsarm 66 Patienten. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 63 bzw. 65 Jahren.

Primärer Studienendpunkt war das vom Studienarzt dokumentierte progressionsfreie Überleben. Der Endpunkt wurde darüber hinaus zur Interimanalyse durch ein Independent Review Committee ausgewertet. Weitere sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, der Anteil an Patienten mit komplettem Ansprechen, das ereignisfreie Überleben und die Zeit bis zur nächsten Behandlung. Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mit der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst, mittels des EORTC QLQ-C30 wurde die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität im Rahmen der Studie untersucht. Explorativ wurde zudem der Anteil an Patienten mit minimaler Resterkrankung erfasst. In die Analyse der Nebenwirkungen gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die nach Studienbeginn und bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studientherapie oder 90 Tage nach der letzten Dosis von Rituximab auftraten, je nachdem welcher Zeitraum länger war.

Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung ist die MURANO-Studie noch nicht abgeschlossen. Im Dossier wurden Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 8. Mai 2017, bzw. sofern verfügbar vom 8. Mai 2018 dargestellt.

Die Operationalisierung der CIT-Population im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation mit Rezidiv nach mehr als 12 Monate nach Chemotherapie oder 24 Monate nach Chemoimmuntherapie) wird als adäquat und für die Versorgungspraxis repräsentativ für Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, erachtet.

In Übereinstimmung mit den Einschätzungen der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird davon ausgegangen, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab für einen großen Teil der Patienten im vorliegenden Teilanwendungsgebiet die primäre Therapieoption darstellt. Grundsätzlich sind vom Teilanwendungsgebiet jedoch auch Patienten umfasst, für die andere Therapieoptionen, beispielsweise eine Therapie mit FCR, geeigneter gewesen wäre. Der G-BA geht gleichwohl davon aus, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab für die überwiegende Anzahl der Patienten im vorliegenden Fall eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Eine Auswahl der Therapie durch den Studienarzt war im Rahmen der MURANO-Studie dennoch nicht möglich. Insofern wurden die weiteren Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegend nicht abgebildet.

Die Ergebnisse der MURANO-Studie können folglich nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens in der gesamten Teilpopulation a) herangezogen werden. Die Aufteilung der Population in Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a1) und Patienten, für die eine andere

Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a2) ist daher sachgerecht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben unterschied sich zwischen den Studienarmen hinsichtlich des p-Werts auf Grundlage des prä-spezifizierten Log-Rank-Tests statistisch signifikant (Hazard Ratio (HR): 0,32 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,10; 1,02]; p-Wert 0,043). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen zum vorliegenden Datenschnitt vom 8. Mai 2018 noch nicht erreicht. Die Auswertung basiert auf sehr geringen Ereigniszahlen mit nur 4 Todesfällen im Interventionsarm (5,4 %) und 10 Todesfällen im Vergleichsarm (15,2%).

Aufgrund der bislang geringen Fallzahlen, die in die Auswertung des Gesamtüberlebens eingingen, unter Berücksichtigung des breiten Konfidenzintervalls des Effektschätzers, der 1 mit umfasst, kann der Vorteil von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens derzeit nicht quantifiziert werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt PFS ist in der Studie MURANO operationalisiert als Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache.

Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studienarmen statistisch signifikant unterschiedlich, zugunsten der Intervention (HR: 0,11 [95 %-KI: 0,05; 0,25]; p-Wert < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Interventionsarm zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 noch nicht erreicht; für nur 9,5 % der Patienten wurde ein Ereignis erfasst. Im Vergleichsarm betrug die mediane Zeit bis zum Ereignis 22,8 Monate.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Visuelle Analogskala EQ-5D

Zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Studienpatienten liegen Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D vor.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores und zudem Responderanalysen für die Zeit bis zur Veränderung um ≥ 7 und um ≥ 12 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Zusätzlich zu den Responderanalysen wird im Addendum des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Hinsichtlich keiner der vorgelegten Auswertungen ist der Unterschied zwischen den Studienarmen statistisch signifikant.

Symptomskalen EORTC QLQ-C30

Die Symptomatik der Patienten wurde in der MURANO-Studie durch die Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier MMRM-Auswertungen (gemischtes Modell mit Messwiederholungen) und zusätzlich Responderanalysen vor. Vorliegend können die Responderanalysen für die Zeit bis zur Veränderung um ≥ 10 Punkte jedoch nicht herangezogen werden. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass ein hoher Anteil an Patienten insbesondere aus dem Interventionsarm nicht in die Auswertungen einging. Aufgrund eines Protokollfehlers wurde im Interventionsarm nur für 40,5 % der Patienten zu Studienbeginn ein Ausgangswert erhoben (Vergleichsarm 93,9 %). Hinzu kommt, dass Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung des Ausgangswerts bereits Kenntnis über die Therapiezuweisung hatten. Im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm waren die Ausgangswerte ferner relevant unterschiedlich.

Es scheint jedoch plausibel, dass die Teilmenge der später rekrutierten Patienten, für die eine Erhebung zu Studienbeginn vorliegt, strukturgleich mit der Kontrollgruppe ist, sodass die Ergebnisse abweichend vom pharmazeutischen Unternehmer dennoch verwendet werden. In die MMRM-Auswertungen konnten höchstens Patienten mit Ausgangswert eingehen. Darüber hinaus musste für eine Berücksichtigung in der Auswertung vermutlich jeweils mindestens 1 Wert nach Studienbeginn vorliegen. Zudem wurde bezüglich des Ausgangswerts adjustiert. Nichtsdestotrotz verbleiben hinsichtlich der Auswertung erhebliche Unsicherheiten zu diesem Endpunkt.

Bezüglich der Mittelwertdifferenz ergab sich allein für die Diarrhö-Symptomskala ein statistisch signifikanter Unterschied, zuungunsten der Intervention (Mittelwertdifferenz (MD): 10,74 [95 %-KI: 1,37; 20,10]). Unter Berücksichtigung des Hedges g' kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass dieser Unterschied klinisch relevant ist (0,50 [95 %-KI: 0,05; 0,94]). Hinsichtlich aller weiteren Symptomskalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

B-Symptome

Im Rahmen des Endpunkts B-Symptome wurden unerklärlicher Gewichtsverlust (>10 % in höchstens 6 Monaten), Nachtschweiß und unerklärbares Fieber erfasst. Die Komponenten des Endpunkts sind grundsätzlich patientenrelevant.

Zum einen wurden Patienten ausgewertet, die zu Studienbeginn mindestens ein B-Symptom aufwiesen, das nach zwischenzeitlicher Symptombefreiheit wieder aufgetreten ist. Patienten ohne zwischenzeitliche Symptombefreiheit gingen folglich nicht in die Analyse mit ein. Für die Bewertung dieser Auswertung fehlen zudem Angaben dazu, nach welcher Zeit die Symptombefreiheit im Verlauf der Behandlung aufgetreten ist. Dieser Zeitpunkt der ersten

Symptomfreiheit markiert für die Analyse den Startpunkt. Insgesamt ist unklar, inwieweit die Randomisierung für diese Auswertung aufrecht erhalten blieb.

Zum anderen wurde bei Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer entsprechenden Symptomatik untersucht. Da dies nur für einen Teil der Patienten gegeben ist (68 % vs. 64 %) können für die Gesamtpopulation keine Aussagen abgeleitet werden.

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Morbidität weder Vor- noch Nachteile von Venetoclax in Kombination mit Rituximab vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus & Funktionsskalen EORTC QLQ-C30

Die Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 treffen gleichermaßen auf die Auswertung der zugehörigen Funktionsskalen des Instruments zu. Unter Berücksichtigung der genannten Einschränkung zeigte sich in den MMRM-Auswertungen weder für den globalen Gesundheitszustand, noch für eine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegt kein Zusatznutzen vor.

Nebenwirkungen

Nahezu alle Patienten in beiden Studienarmen hatten im Verlauf der jeweiligen Behandlung ein unerwünschtes Ereignis (100 % vs. 97,0 %).

Bei nahezu identischen Gesamtraten (37,8 % vs. 37,9 %) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venetoclax mit Rituximab hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) vor (HR 0,39 [95 %-KI: 0,20; 0,76]; p-Wert 0,005). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SUEs betrug im Vergleichsarm 8,8 Monate; im Interventionsarm wurde die mediane Zeit noch nicht erreicht.

Schwere unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE von Grad ≥ 3 zeigten sich bei 79,7 % der Patienten im Interventionsarm, bzw. bei 65,2 % der Patienten im Vergleichsarm, nach median 3,1 bzw. 3,7 Monaten. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Im Interventionsarm brachen 16,2 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, im Vergleichsarm 10,6 %. Der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigten sich in den Ereigniszeitanalysen ausschließlich Vorteile der Intervention hinsichtlich der PTs (Preferred term) jeglichen Schweregrads zu Übelkeit, Erbrechen, infusionsbedingten Reaktionen, vermindertem Appetit, Dyspnoe und Ausschlag. Hinsichtlich des SOCs (System Organ Class) Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich auf Ebene der SUEs ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venetoclax in Kombination mit Rituximab (HR: 0,33 [95 %-KI: 0,12; 0,94]; p-Wert 0,038).

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich Effekte zugunsten von Venetoclax in Kombination mit Rituximab vor. Das Ausmaß der Verbesserungen wird in der Gesamtschau als moderat bewertet.

Auf Ebene der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigten sich Vorteile maßgeblich bei unerwünschten Ereignissen, die in der Versorgung als beherrschbar und hinreichend gut behandelbar angesehen werden.

In der Gesamtschau liegt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein geringer Zusatznutzen vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab liegen für die zu betrachtende Teilpopulation Ergebnisse der MURANO-Studie zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Venetoclax in Kombination mit Rituximab verlängert gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab statistisch signifikant das Gesamtüberleben, jedoch auf Grundlage bislang nur weniger Ereignisse.

Hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine zu berücksichtigenden Unterschiede zwischen den Interventionen vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich positive Effekte der zu bewertenden Arzneimittelkombination.

Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung wird auf Grundlage der positiven Effekte ein geringer Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab in Teilpopulation a1) festgestellt. Es liegt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, insbesondere hinsichtlich einer moderaten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesundheitszustand wird hingegen auf Basis der ausgeführten Einschränkungen als potenziell hoch eingestuft.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ist zudem zu beachten, dass die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen deutlich voneinander abweicht. Die Erhebung erfolgte in beiden Armen bis 28 Tage nach letzter Studienbehandlung, jedoch ist die Behandlungsdauer im Vergleichsarm auf 6 Zyklen á 28 Tage begrenzt, wohingegen im Interventionsarm bis zu 2 Jahre weiter behandelt werden konnte. Da nur wenige Zensurierungen vor dem Behandlungsende im Vergleichsarm erfolgten, kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass eine relevante Verzerrung durch potenziell informative Zensurierungen wenig wahrscheinlich ist, weshalb insgesamt das Verzerrungspotenzial bezüglich der SUE und der schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 als niedrig eingeschätzt wird. Der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ist aufgrund des offenen Studiendesigns hingegen als potenziell hochverzerrt anzusehen.

Trotz der beschriebenen Limitation kann auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie MURANO insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

a2) *Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt*

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können unter Berücksichtigung der MURANO-Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse mit einem Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine verwertbaren Angaben vor.

Der Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab ist für Teilpopulation a2) somit nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

Für den Nachweis des Zusatznutzens in Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse der zuvor beschriebenen, pivotalen Studie MURANO herangezogen. Im Dossier wurden hierzu die Ergebnisse einer vom Unternehmer definierten Hochrisikopopulation (Patienten mit bekannter 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, behandlungsrefraktäre Patienten und Patienten mit Rezidiv nach weniger als 12 Monaten) ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtstudienpopulation der MURANO-Studie dargestellt.

Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorgelegten Datenbasis nicht möglich, da aus dem vorgelegten Vergleich von Venetoclax mit Rituximab gegenüber Bendamustin und Rituximab keine Rückschlüsse auf Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der bewertungsgegenständlichen Teilpopulation möglich sind.

Ergänzend stellt der pharmazeutische Unternehmer einzelne Ergebnisse zum OS, PFS und zum Ansprechen aus verschiedenen Studien, in denen Ibrutinib untersucht wurde (RESONATE, RESONATE-17, CLL3002, NCT01500733, Compassionate Use Programm der Polish Adult Leukaemia Group, PCYC-1102-CA), deskriptiv den Ergebnissen zu Venetoclax mit Rituximab aus der MURANO-Studie gegenüber.

Der pharmazeutische Unternehmer nutzt hierfür allerdings keinerlei Adjustierungsverfahren und diskutiert auch nicht hinreichend die Vergleichbarkeit der jeweiligen Populationen. Die Gegenüberstellung umfasst auch nicht alle für die Nutzenbewertung relevanten Endpunktkategorien. Das Vorgehen ist insgesamt nicht geeignet, um für die Nutzenbewertung zu berücksichtigende, vergleichende Ergebnisse zum Nachweis eines Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren.

Der Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Bewertung Venclyxto® mit dem Wirkstoff Venetoclax in folgendem neuem Anwendungsgebiet:

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

In der Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

und

b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie festgelegt, unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse einer Teilpopulation aus der Zulassungsstudie MURANO vor, in der die Kombinationen Venetoclax und Rituximab sowie Bendamustin und Rituximab verglichen wurde.

Die vorgelegten Nachweise sind dazu geeignet für einen Teil der Patienten in der vorliegenden Patientengruppe einen Zusatznutzen nachzuweisen.

Für Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, wird aufgrund von statistisch signifikanten Vorteilen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und hinsichtlich der Nebenwirkungen ein Zusatznutzen festgestellt.

Infolge der geringen Fallzahlen, die bei der Auswertung des Gesamtüberlebens berücksichtigt wurden, ist die Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Endpunkt eingeschränkt. Dennoch wird in Verbindung mit der moderaten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen insgesamt ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird unter Berücksichtigung der vorliegenden, einzelnen klinischen Studie in die Kategorie Hinweis eingeordnet.

Für Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen hingegen keine verwertbaren Angaben vor. Der Zusatznutzen ist für diese Patienten nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden in der vorliegenden Teilpopulation Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Best-Supportive-Care festgelegt, letzteres nur nach vorheriger Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib.

Für den Nachweis des Zusatznutzens in Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse der MURANO-Studie herangezogen. Auf Grundlage eines Vergleichs gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab kann der Zusatznutzen gegenüber den genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht bewertet werden.

Die weiteren vorgelegten Nachweise, basierend auf einem nicht-adjustierten historischen Vergleich, sind aufgrund der geringen Aussagekraft ebenfalls nicht geeignet. Somit ist ein Zusatznutzen für Patientengruppe b) nicht belegt.

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen sind vorangegangenen Beschlüssen zu Ibrutinib und Idelalisib in der bewertungsgegenständlichen Indikation entnommen. Die hier herangezogenen Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die Anteilswerte zur Unterteilung in die Teilpopulationen ist als Annäherung zu verstehen.

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 Venclyxto® (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. April 2019):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

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.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Die Anwendung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab ist auf 2 Jahre begrenzt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bendamustin + Rituximab (BR) ³				
Bendamustin	alle 28 Tage an Tag 1 und 2	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ⁴				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ⁵				
Fludarabin	alle 28 Tage an Tag 1, 2 und 3	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage an Tag 1, 2 und 3	6 Zyklen	3	18
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (IbrBR)				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Bendamustin	alle 28 Tage an Tag 2 und 3 (1. Zyklus) bzw. Tag 1 und 2 (Folgezyklen)	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6

³ Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66.

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

⁵ Robak T et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Apr 1; 28(10):1756-65.

Verbrauch:

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstag e/ Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax ⁷	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 2 x 10 mg Woche 2: 1 x 50 mg Woche 3: 1 x 100 mg Woche 4: 2 x 100 mg Woche 5ff: 4 x 100 mg	365	14 x 10 mg 7 x 50 mg 1 369 x 100 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	70 mg/m ²	133 mg	6 x 25 mg	12	72 x 25 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Rituximab (ClBR)					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

⁷ Berechnung für das erste Behandlungsjahr. Im Folgejahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1 460 Tabletten á 100 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)⁸					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	18	18 x 500 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (IbrBR)					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	3 x 140 mg	365	1 095 x 140 mg
Bendamustin	70 mg/m ²	133 mg	6 x 25 mg	12	72 x 25 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Venetoclax	10 mg, 14 TAB	94,36 €	1,77 €	-	92,59 €
	50 mg, 7 TAB	219,40 €	1,77 €	-	217,63 €
	100 mg, 112 TAB	6.523,13 €	1,77 €	-	6.521,36 €

⁸ Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

Rituximab	100 mg, 2 DFL	716,88 €	1,77 €	39,08 €	676,03 €
	500 mg, 1 DFL	1.777,00 €	1,77 €	98,21 €	1.677,02 €
Chlorambucil	2 mg, 50 TAB	137,42 €	1,77 €	68,23 €	67,42 €
Fludarabin	2 ml, 1 DFL	118,20 €	1,77 €	5,09 €	111,34 €
	2 ml, 5 DFL	546,52 €	1,77 €	25,41 €	519,34 €
Cyclophosphamid	500 mg, 6 DFL	81,92 €	1,77 €	8,98 €	71,17 €
Bendamustin	25 mg, 5 DFL	374,48 €	1,77 €	17,25 €	355,46 €
Ibrutinib	140 mg, 120 TAB	8.516,41 €	1,77 €	-	8.514,64 €
<i>DFL: Durchstechflasche; TAB: Tabletten</i>					

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2019

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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den

Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Die Anwendung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab ist auf 2 Jahre begrenzt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Idelalisib + Rituximab ⁹				
Idelalisib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Rituximab	einmalig zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20	8 Zyklen	1	8
Best-Supportive-Care (BSC) ¹⁰				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

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

⁹ Dosierung von Idelalisib in Kombination mit Rituximab gemäß dem in der Fachinformation abgebildeten Schema in der Studie 312-0116.

¹⁰ Bei einem Vergleich gegenüber BSC auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstag e/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax ¹¹	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 2 x 10 mg Woche 2: 1 x 50 mg Woche 3: 1 x 100 mg Woche 4: 2 x 100 mg Woche 5ff: 4 x 100 mg	365	14 x 10 mg 7 x 50 mg 1 369 x 100 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	3 x 140 mg	365	1 095 x 140 mg
Idelalisib + Rituximab					
Idelalisib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-8: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-8: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-8: 2 x 500 mg	8	3 x 100 mg 15 x 500 mg
Best-Supportive-Care (BSC)					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

¹¹ Berechnung für das erste Behandlungsjahr. Im Folgejahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1 460 Tabletten á 100 mg.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Venetoclax	10 mg, 14 TAB	94,36 €	1,77 €	-	92,59 €
	50 mg, 7 TAB	219,40 €	1,77 €	-	217,63 €
	100 mg, 112 TAB	6.523,13 €	1,77 €	-	6.521,36 €
Rituximab	100 mg, 2 DFL	716,88 €	1,77 €	39,08 €	676,03 €
	500 mg, 1 DFL	1.777,00 €	1,77 €	98,21 €	1.677,02 €
Ibrutinib	140 mg, 120 TAB	8.516,41 €	1,77 €	-	8.514,64 €
Idelalisib	150 mg, 60 TAB	4.534,74 €	1,77 €	255,71 €	4.277,26 €
<i>DFL: Durchstechflasche; TAB: Tabletten</i>					

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2019

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	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € ¹² Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ¹³		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,76 €	6-8	29,52 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	1,36 € ¹⁴	6-8	1,36 €

¹² GOP-Ziffer 32781.

¹³ GOP-Ziffer 32614.

¹⁴ 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

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 16. August 2017, eingegangen am 16. August 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. Oktober 2017 statt.

Am 22. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Venetoclax beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. November 2018 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 Venetoclax beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2019 statt.

Mit Schreiben vom 9. April 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. April 2019 übermittelt.

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

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 7. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. April 2019 29. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII – Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Venetoclax (neues Anwendungsgebiet:
chronische lymphatische Leukämie,
Kombination mit Rituximab)**

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. April 2019 (BAnz AT 13.06.2019 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Venetoclax gemäß dem Beschluss vom 16. Mai 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Venetoclax

Beschluss vom: 16. Mai 2019

In Kraft getreten am: 16. Mai 2019

BAnz AT 26. Juni 2019 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Oktober 2018):

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

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

- a1) Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

- a2) Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁵

- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

a1) Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Mortalität

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	74	n. e. 4 (5,4)	66	n. e. 10 (15,2)	0,32 [0,10; 1,02]; 0,043 ^b AD: n. b.

¹⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-81) und dem Addendum (A19-35) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab			Bendamustin + Rituximab			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^c Absolute Differenz (AD)
Progressionsfreies Überleben (PFS)							
IRC-Assessment DS: 8. Mai 2017	74	n. e. 7 (9,5)		66	22,8 [16,2; 33,0] 34 (51,5)		0,11 [0,05; 0,25]; < 0,001 AD: n. b.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 7 Punkte ^d	30	11,0 [2,7; n. b.] 19 (63,3)		62	3,0 [1,9; 6,9] 41 (66,1)		0,66 [0,37; 1,16]; 0,142
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 12 Punkte ^d	30	n. e. [8,3; n. b.] 13 (43,3)		62	15,6 [5,6; n. b.] 30 (48,4)		0,63 [0,33; 1,23]; 0,171
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte ^d	30	31,4 [6,8; n. b.] 15 (50,0)		62	12,4 [4,7; 25,6] 37 (59,7)		0,66 [0,36; 1,23]; 0,186
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 12 Punkte ^d	30	n. e. [22,5; n. b.] 11 (36,7)		62	n. e. [21,6; n. b.] 24 (38,7)		0,79 [0,38; 1,67]; 0,542
Endpunkt	Venetoclax + Rituximab			Bendamustin + Rituximab			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW ^f (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f Absolute Differenz (AD)
EQ-5D VAS ^g	k. A.	75,17 (17,57)	9,21 (2,53)	k. A.	70,29 (19,51)	3,67 (1,78)	5,54 [-0,54; 11,63]; 0,074
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30)^h							
Fatigue	k. A.	26,67 (23,63)	-8,16 (3,55)	k. A.	34,05 (24,63)	-8,21 (2,51)	0,04 [-8,50; 8,59]; 0,992

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab			Bendamustin + Rituximab			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert ^f Absolute Differenz (AD)
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW ^f (SE)	
Übelkeit / Erbrechen	k. A.	1,11 (4,23)	-0,52 (1,85)	k. A.	6,18 (14,23)	-1,56 (1,31)	1,05 [-3,42; 5,52]; 0,646
Schmerzen	k. A.	7,78 (14,34)	-0,46 (2,60)	k. A.	13,17 (21,58)	-1,10 (1,84)	0,64 [-5,61; 6,89]; 0,841
Dyspnoe	k. A.	16,67 (24,37)	-10,80 (4,11)	k. A.	22,04 (26,95)	-6,68 (2,90)	-4,12 [-14,00; 5,76]; 0,413
Schlaflosigkeit	k. A.	18,89 (20,87)	-4,58 (5,02)	k. A.	28,96 (29,49)	3,91 (3,58)	-8,49 [-20,60; 3,62]; 0,169
Appetitlosigkeit	k. A.	3,33 (10,17)	-7,56 (3,76)	k. A.	20,97 (27,15)	-1,65 (2,67)	-5,92 [-15,00; 3,17]; 0,202
Obstipation	k. A.	3,33 (10,17)	0,38 (3,45)	k. A.	11,48 (21,85)	-0,81 (2,45)	1,19 [-7,13; 9,51]; 0,779
Diarrhö	k. A.	4,44 (11,52)	12,64 (3,87)	k. A.	13,89 (23,20)	1,91 (2,77)	10,74 [1,37; 20,10]; 0,025 Hedges' g [95 %-KI] ^j : 0,50 [0,05; 0,94]

(Fortsetzung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab			Bendamustin + Rituximab			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert ^f Absolute Differenz (AD)
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW ^f (SE)	
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)^h							
allgemeiner Gesundheitszustand	k. A.	71,11 (19,42)	9,48 (3,56)	k. A.	64,62 (20,62)	2,85 (2,52)	6,63 [-1,94; 15,19]; 0,129
körperliche Funktion	k. A.	87,78 (15,17)	2,07 (2,24)	k. A.	84,81 (17,15)	0,92 (1,58)	1,15 [-4,23; 6,53]; 0,674
Rollenfunktion	k.	87,78	4,75 (3,52)	k.	79,03	2,62	2,13

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab			Bendamustin + Rituximab			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW ^f (SE)	
	A.	(19,04)		A.	(25,24)	(2,49)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f Absolute Differenz (AD)
kognitive Funktion	k. A.	90,00 (16,14)	1,48 (3,55)	k. A.	87,43 (16,00)	-3,31 (2,51)	4,79 [-3,75; 13,34]; 0,271
emotionale Funktion	k. A.	81,11 (18,82)	7,49 (2,83)	k. A.	80,87 (21,37)	2,19 (2,00)	5,30 [-1,50; 12,11]; 0,126
soziale Funktion	k. A.	90,56 (16,77)	2,53 (3,31)	k. A.	85,52 (21,83)	-0,80 (2,34)	3,34 [-4,62; 11,30]; 0,411

(Fortsetzung)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	74	0,3 [0,1; 0,5] 74 (100)	66	0,1 [0,0; 0,3] 64 (97,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	74	n. e. [25,0; n. b.] 28 (37,8)	66	8,8 [8,8; 21,8] 25 (37,9)	0,39 [0,20; 0,76]; 0,005
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^j					
	74	3,1 [1,4; 6,7] 59 (79,7)	66	3,7 [2,1; 10,3] 43 (65,2)	1,04 [0,69; 1,57]; 0,847
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	74	n. e. 12 (16,2) ^k	66	n. e. 7 (10,6)	0,36 [0,09; 1,40]; 0,125
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Übelkeit (PT, UE)	74	n. e. 13 (17,6)	66	n. e. [2,3; n. b.] 27 (40,9)	0,29 [0,14; 0,59]; < 0,001

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Erbrechen (PT, UE)	74	n. e. 7 (9,5)	66	n. e. 11 (16,7)	0,30 [0,10; 0,95]; 0,041
Reaktion im Zsh. mit einer Infusion (PT, UE)	74	n. e. 6 (8,1)	66	n. e. 17 (25,8)	0,29 [0,12; 0,74]; 0,009
Appetit vermindert (PT, UE)	74	n. e. 2 (2,7)	66	n. e. 7 (10,6)	0,12 [0,01; 0,96]; 0,046
Dyspnoe (PT, UE)	74	n. e. 2 (2,7)	66	n. e. 8 (12,1)	0,10 [0,01; 0,83]; 0,033
Ausschlag (PT, UE)	74	n. e. 7 (9,5)	66	n. e. [8,8; n. b.] 9 (13,6)	0,17 [0,04; 0,70]; 0,014
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	74	n. e. 13 (17,6)	66	n. e. [8,8; n. b.] 12 (18,2)	0,33 [0,12; 0,94]; 0,038

a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; beim Endpunkt Gesamtüberleben Modell und Test stratifiziert nach geografischer Region; bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen Modell und Test unstratifiziert

b: Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des stratifizierten Log-Rank-Tests und des Cox-Proportional-Hazards-Modells (p = 0,054).

c: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach geografischer Region

d: Änderung im Vergleich zum Ausgangswert; Operationalisierung nicht präspezifiziert

e: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

f: MW und SE (Änderung EOCTR-Visite pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn

g: Positive Werte bedeuten eine Verbesserung.

h: Bei den Symptomskalen bedeuten niedrige Werte eine bessere Symptomatik (negative Änderung: Verbesserung), bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten hohe Werte eine höhere Lebensqualität (positive Änderung: Verbesserung).

i: Berechnung des IQWiG basierend auf MD- und KI-Schätzung des MMRM unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten mit Ausgangswert (30 [Venetoclax + Rituximab] vs. 60 [Bendamustin + Rituximab]) in der Auswertung berücksichtigt wurden

j: enthält auch Ereignisse, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden können

k: Ereignisse traten bei 9 Patientinnen und Patienten während der Aufdosierungsphase auf, bei 3 Patientinnen und Patienten während der Kombinationstherapiephase.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DS = Datenschnitt; EOCTR: End of Combination Treatment Response; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; IRC = Independent Review Committee; k. A.: keine Angabe; KI =

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)
Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

a2) Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

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

b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

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

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

a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

ca. 1 500 bis 5 600 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

ca. 500 bis 1 900 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 Venclyxto® (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. April 2019):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax + Rituximab	
Venetoclax	80.022,20 € ¹⁶
Rituximab	19.799,28 €
Gesamt	99.821,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹⁷ :	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5.331,90 €
Rituximab	19.799,28 €
Gesamt	25.131,18 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	337,10 €
Rituximab	19.799,28 €
Gesamt	20.136,38 €
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1.892,04 €
Cyclophosphamid	213,51€
Rituximab	19.799,28 €
Gesamt	21.904,83 €
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (IbrBR)	

¹⁶ Unter Berücksichtigung der initialen 5-wöchigen Aufdosierung, die bei Anwendung über ein Jahr hinaus für die Folgejahre entfällt. Jahrestherapiekosten in den Folgejahren: 85.010,59 €

¹⁷ Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Ibrutinib	77.696,09 €
Bendamustin	5.331,90 €
Rituximab	19.799,28 €
Gesamt	102.827,27

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax + Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt	1.398 €				
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1.458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1.458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	71 €	1	6	426 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
	monoklonalen Antikörpern				
Gesamt	3.342 €				
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (IbrBR)					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt	1.398 €				

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax + Rituximab	
Venetoclax	80.022,20 € ¹⁸
Rituximab	19.799,28 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	42,28 €
Gesamt	99.863,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Gesamt	77.696,09 €
Idelalisib + Rituximab	
Idelalisib	52.040,00 €
Rituximab	26.507,36 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	42,28 €
Gesamt	78.589,64 €
Best-Supportive-Care (BSC) ¹⁹	
Gesamt	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

¹⁸ Unter Berücksichtigung der initialen 5-wöchigen Aufdosierung, die bei Anwendung über ein Jahr hinaus für das Folgejahr entfällt. Jahrestherapiekosten im Folgejahre: 85.010,59 €

¹⁹ Bei einem Vergleich gegenüber BSC auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax + Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Idelalisib + Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8	568 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Mai 2019

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 (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Venetoclax
(neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)**

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. April 2019 (BAnz AT 13.06.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Venetoclax gemäß dem Beschluss vom 16. Mai 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Venetoclax

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Oktober 2018):

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

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

- a1) *Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt*

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

- a2) *Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt*

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

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

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



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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

a1) Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Mortalität

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)

Gesamtüberleben

	74	n. e. 4 (5,4)	66	n. e. 10 (15,2)	0,32 [0,10; 1,02]; 0,043 ^b AD: n. b.
--	----	------------------	----	--------------------	--

Morbidität

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)

Progressionsfreies Überleben (PFS)

IRC-Assessment DS: 8. Mai 2017	74	n. e. 7 (9,5)	66	22,8 [16,2; 33,0] 34 (51,5)	0,11 [0,05; 0,25]; < 0,001 AD: n. b.
-----------------------------------	----	------------------	----	-----------------------------------	---

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 7 Punkte ^d	30	11,0 [2,7; n. b.] 19 (63,3)	62	3,0 [1,9; 6,9] 41 (66,1)	0,66 [0,37; 1,16]; 0,142
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 12 Punkte ^d	30	n. e. [8,3; n. b.] 13 (43,3)	62	15,6 [5,6; n. b.] 30 (48,4)	0,63 [0,33; 1,23]; 0,171
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte ^d	30	31,4 [6,8; n. b.] 15 (50,0)	62	12,4 [4,7; 25,6] 37 (59,7)	0,66 [0,36; 1,23]; 0,186
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 12 Punkte ^d	30	n. e. [22,5; n. b.] 11 (36,7)	62	n. e. [21,6; n. b.] 24 (38,7)	0,79 [0,38; 1,67]; 0,542

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-81) und dem Addendum (A19-35) sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Venetoclax + Rituximab			Bendamustin + Rituximab			Intervention vs. Kontrolle
	N*	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW (SE)	N*	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)
EQ-5D VAS ^g	k. A.	75,17 (17,57)	9,21 (2,53)	k. A.	70,29 (19,51)	3,67 (1,78)	5,54 [-0,54; 11,63]; 0,074
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) ^h							
Fatigue	k. A.	26,67 (23,63)	-8,16 (3,55)	k. A.	34,05 (24,63)	-8,21 (2,51)	0,04 [-8,50; 8,59]; 0,992
Übelkeit/Erbrechen	k. A.	1,11 (4,23)	-0,52 (1,85)	k. A.	6,18 (14,23)	-1,56 (1,31)	1,05 [-3,42; 5,52]; 0,646
Schmerzen	k. A.	7,78 (14,34)	-0,46 (2,60)	k. A.	13,17 (21,58)	-1,10 (1,84)	0,64 [-5,61; 6,89]; 0,841
Dyspnoe	k. A.	16,67 (24,37)	-10,80 (4,11)	k. A.	22,04 (26,95)	-6,68 (2,90)	-4,12 [-14,00; 5,76]; 0,413
Schlaflosigkeit	k. A.	18,89 (20,87)	-4,58 (5,02)	k. A.	28,96 (29,49)	3,91 (3,58)	-8,49 [-20,60; 3,62]; 0,169
Appetitlosigkeit	k. A.	3,33 (10,17)	-7,56 (3,76)	k. A.	20,97 (27,15)	-1,65 (2,67)	-5,92 [-15,00; 3,17]; 0,202
Obstipation	k. A.	3,33 (10,17)	0,38 (3,45)	k. A.	11,48 (21,85)	-0,81 (2,45)	1,19 [-7,13; 9,51]; 0,779
Diarrhö	k. A.	4,44 (11,52)	12,64 (3,87)	k. A.	13,89 (23,20)	1,91 (2,77)	10,74 [1,37; 20,10]; 0,025 Hedges' g [95 %-KI]: 0,50 [0,05; 0,94]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) ^h							
allgemeiner Gesundheitszustand	k. A.	71,11 (19,42)	9,48 (3,56)	k. A.	64,62 (20,62)	2,85 (2,52)	6,63 [-1,94; 15,19]; 0,129
körperliche Funktion	k. A.	87,78 (15,17)	2,07 (2,24)	k. A.	84,81 (17,15)	0,92 (1,58)	1,15 [-4,23; 6,53]; 0,674
Rollenfunktion	k. A.	87,78 (19,04)	4,75 (3,52)	k. A.	79,03 (25,24)	2,62 (2,49)	2,13 [-6,34; 10,61]; 0,622
kognitive Funktion	k. A.	90,00 (16,14)	1,48 (3,55)	k. A.	87,43 (16,00)	-3,31 (2,51)	4,79 [-3,75; 13,34]; 0,271



Endpunkt	Venetoclax + Rituximab			Bendamustin + Rituximab			Intervention vs. Kontrolle
	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW (SE)	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung EOCTR-Visite MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f Absolute Differenz (AD)
emotionale Funktion	k. A.	81,11 (18,82)	7,49 (2,83)	k. A.	80,87 (21,37)	2,19 (2,00)	5,30 [-1,50; 12,11]; 0,126
soziale Funktion	k. A.	90,56 (16,77)	2,53 (3,31)	k. A.	85,52 (21,83)	-0,80 (2,34)	3,34 [-4,62; 11,30]; 0,411
Nebenwirkungen							
Endpunkt	Venetoclax + Rituximab			Bendamustin + Rituximab			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)							
	74	0,3 [0,1; 0,5] 74 (100)		66	0,1 [0,0; 0,3] 64 (97,0)		-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)							
	74	n. e. [25,0; n. b.] 28 (37,8)		66	8,8 [8,8; 21,8] 25 (37,9)		0,39 [0,20; 0,76]; 0,005
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^l							
	74	3,1 [1,4; 6,7] 59 (79,7)		66	3,7 [2,1; 10,3] 43 (65,2)		1,04 [0,69; 1,57]; 0,847
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^l							
	74	n. e. 12 (16,2) ^k		66	n. e. 7 (10,6)		0,36 [0,09; 1,40]; 0,125
Spezifische unerwünschte Ereignisse							
Übelkeit (PT, UE)	74	n. e. 13 (17,6)		66	n. e. [2,3; n. b.] 27 (40,9)		0,29 [0,14; 0,59]; < 0,001
Erbrechen (PT, UE)	74	n. e. 7 (9,5)		66	n. e. 11 (16,7)		0,30 [0,10; 0,95]; 0,041
Reaktion im Zsh. mit einer Infusion (PT, UE)	74	n. e. 6 (8,1)		66	n. e. 17 (25,8)		0,29 [0,12; 0,74]; 0,009
Appetit vermindert (PT, UE)	74	n. e. 2 (2,7)		66	n. e. 7 (10,6)		0,12 [0,01; 0,96]; 0,046
Dyspnoe (PT, UE)	74	n. e. 2 (2,7)		66	n. e. 8 (12,1)		0,10 [0,01; 0,83]; 0,033
Ausschlag (PT, UE)	74	n. e. 7 (9,5)		66	n. e. [8,8; n. b.] 9 (13,6)		0,17 [0,04; 0,70]; 0,014



Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	74	n. e. 13 (17,6)	66	n. e. [8,8; n. b.] 12 (18,2)	0,33 [0,12; 0,94]; 0,038

- a HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; beim Endpunkt Gesamtüberleben Modell und Test stratifiziert nach geografischer Region; bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen Modell und Test unstratifiziert.
- b Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des stratifizierten Log-Rank-Tests und des Cox-Proportional-Hazards-Modells (p = 0,054).
- c HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach geografischer Region.
- d Änderung im Vergleich zum Ausgangswert; Operationalisierung nicht präspezifiziert.
- e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- f MW und SE (Änderung EOCTR-Visite pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich); MMRM; adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn.
- g Positive Werte bedeuten eine Verbesserung.
- h Bei den Symptomskalen bedeuten niedrige Werte eine bessere Symptomatik (negative Änderung: Verbesserung), bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten hohe Werte eine höhere Lebensqualität (positive Änderung: Verbesserung).
- i Berechnung des IQWiG basierend auf MD- und KI-Schätzung des MMRM unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten mit Ausgangswert (30 [Venetoclax + Rituximab] vs. 60 [Bendamustin + Rituximab]) in der Auswertung berücksichtigt wurden.
- j Enthält auch Ereignisse, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden können.
- k Ereignisse traten bei 9 Patientinnen und Patienten während der Aufdosierungsphase auf, bei drei Patientinnen und Patienten während der Kombinationstherapiephase.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DS = Datenschnitt; EOCTR: End of Combination Treatment Response; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; IRC = Independent Review Committee; k. A.: keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

a2) Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

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

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben
ca. 1 500 bis 5 600 Patienten
 - b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben
ca. 500 bis 1 900 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 Venclxyto® (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. April 2019):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:



- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax + Rituximab	
Venetoclax	80 022,20 € ²
Rituximab	19 799,28 €
Gesamt	99 821,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie³:	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5 331,90 €
Rituximab	19 799,28 €
Gesamt	25 131,18 €
Chlorambucil + Rituximab (CbR)	
Chlorambucil	337,10 €
Rituximab	19 799,28 €
Gesamt	20 136,38 €
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 892,04 €
Cyclophosphamid	213,51 €
Rituximab	19 799,28 €
Gesamt	21 904,83 €
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (IbBR)	
Ibrutinib	77 696,09 €
Bendamustin	5 331,90 €
Rituximab	19 799,28 €
Gesamt	102 827,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax + Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					1 398 €

² Unter Berücksichtigung der initialen 5-wöchigen Aufdosierung, die bei Anwendung über ein Jahr hinaus für die Folgejahre entfällt. Jahrestherapiekosten in den Folgejahren: 85 010,59 €.

³ Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt		3 342 €			
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (IbBR)					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt		1 398 €			

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax + Rituximab	
Venetoclax	80 022,20 € ⁴
Rituximab	19 799,28 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>42,28 €</i>
Gesamt	99 863,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Gesamt	77 696,09 €
Idelalisib + Rituximab	
Idelalisib	52 040,00 €
Rituximab	26 507,36 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>42,28 €</i>
Gesamt	78 589,64 €
Best-Supportive-Care (BSC)⁵	
Gesamt	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. April 2019)

⁴ Unter Berücksichtigung der initialen 5-wöchigen Aufdosierung, die bei Anwendung über ein Jahr hinaus für das Folgejahr entfällt. Jahrestherapiekosten im Folgejahr: 85 010,59 €.

⁵ Bei einem Vergleich gegenüber BSC auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax + Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Idelalisib + Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8	568 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2019 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. November 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Venetoclax eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. April 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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 Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Venetoclax
- **Handelsname:** Venclyxto®
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414)

- [Modul 1 \(371,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2765/2018-11-22_Modul1_Venetoclax.pdf)
- [Modul 2 \(1,0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2766/2018-11-22_Modul2_Venetoclax.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/418/>

01.03.2019

- [Modul 3A \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2767/2018-11-22_Modul3A_Venetoclax.pdf)
- [Modul 3B \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2768/2018-11-22_Modul3B_Venetoclax.pdf)
- [Modul 4A \(6,6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2769/2018-11-22_Modul4A_Venetoclax.pdf)
- [Modul 4B \(9,0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2770/2018-11-22_Modul4B_Venetoclax.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,3 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2772/2018-12-01_Informationen-zVT_Venetoclax_D-414.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Venetoclax (Venclyxto®)

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, lautet:

a) Für Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist:

- Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (CibR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar.

b) Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:

- Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best-Supportive-Care

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

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

Stand der Information: Oktober 2017

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombinationstherapie)
Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(386,3 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2771/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-414.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2019
 - Mündliche Anhörung: 08.04.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.04.2019 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften 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 **22.03.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

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

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Venetoclax%20-%202018-12-01-D-414>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Venetoclax - 2018-12-01-D-414). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 08.04.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.04.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/418/>

01.03.2019

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Bortezomib) (Seite 41/61) (01.03.2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/271/>)
- [Verfahren vom 01.12.2018 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/419/>)

Inhalte drucken [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8.04.2019 um 16:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH	22.03.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.03.2019
Janssen-Cilag GmbH	22.03.2019
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.03.2019

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH						
Tews, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Drechsler, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Unnebrink, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kaup, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Krause, Hr. Dr.	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Eckart, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Tomeczkowski, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wendtner, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH

Datum	<< 21. März 2019 >>
Stellungnahme zu	<< Venetoclax/Venclyxto® >>
Stellungnahme von	<< AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zu der am 1. März 2019 veröffentlichten Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Venetoclax (Venclyxto®).</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf folgende Anwendungsgebiete (AWG):</p> <p><i>D414 – Neues AWG in Kombination mit Rituximab</i></p> <p>Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.</p> <p><i>D415 – Aufhebung des Orphan-Drug-Status</i></p> <p>Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die eine 17p-Deletion (del(17p)) oder TP53-Mutation (TP53mut) aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder ▪ die keine del(17p) oder TP53mut aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie (CIT) als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi) ein Therapieversagen auftrat. <p>Venetoclax ermöglicht seit Dezember 2016 als erster und einziger zugelassener Hemmer des B-Zell-Lymphom-2-Proteins (BCL-2-Hemmer) im therapeutischen</p>	<p>Vgl. auch Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spektrum der CLL einen neuartigen Wirkansatz, der zur Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit der Tumorzellen führt. Mit der Verfügbarkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR) profitieren Patienten zum ersten Mal von einer verträglichen Therapie, die mit einer zeitlich begrenzten Therapiedauer eine tiefe und lang anhaltende Wirksamkeit erreicht. Die Möglichkeit, ein zielgerichtetes, chemotherapiefreies Anti-CLL-Regime nach einer definierten Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.</p> <p>Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten im Anwendungsgebiet A (Venetoclax in Kombination mit Rituximab):</p> <p>Für die Nutzenbewertung von VenR im AWG A differenziert der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zwischen zwei Patientenpopulationen und bestimmt die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien:</p> <p><i>Teilpopulation I (CIT-Population)</i> Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie. Im vorliegenden AWG stellen Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR), Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) und Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (CbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. <p><i>Teilpopulation II (Hochrisiko-Population)</i> Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best Supportive Care (BSC) (1) <p>Das IQWiG kommt in seinem Bewertungsbericht zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen für VenR im vorliegenden Anwendungsgebiet für keine der</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fragestellungen belegt sei. Für die Bewertung des Zusatznutzens schließt das IQWiG die im Dossier vorgelegte randomisierte, kontrollierte MURANO-Studie nicht ein.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme begründet AbbVie die Eignung der MURANO-Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens für VenR bei vorbehandelten Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT mit BR die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.</p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass die Wahl des Vergleichsarms dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entspricht, da der Einsatz von BR für diese Patientenpopulation angezeigt und etabliert ist. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine andere Therapieoption vorzuziehen wäre. Die MURANO-Studie bildet die reale Versorgungspraxis für CIT-geeignete Patienten bestmöglich ab, da BR unter den CIT im Rezidiv den bedeutendsten Stellenwert innehat. Die individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes in Absprache mit dem Patienten für den Studieneinschluss bildet die Abwägung der patientenindividuellen ZVT hinreichend ab. Zudem wurde mittels der Ein- und Ausschlusskriterien sichergestellt, dass keine Patienten in die CIT-Population eingeschlossen wurden, die nicht geeignet für eine Therapie mit BR sind.</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen für die CIT-Population zeigen, dass VenR gegenüber der ZVT</p> <ul style="list-style-type: none">• eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) und• ein tiefes und andauerndes Ansprechen bewirkt,• zu einer Verbesserung der Symptomatik sowie• zu einer deutlichen Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie führt• und verträglich ist. <p>Die Studienergebnisse belegen für Patienten der CIT-Population eine konsistente</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überlegenheit von VenR gegenüber BR in den Kategorien Mortalität und Morbidität ohne zu einer höheren Belastung durch Nebenwirkungen zu führen. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für VenR bei vorbehandelten Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT mit BR die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.</p> <p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten im Anwendungsgebiet B (Aufhebung des Orphan-Drug-Status):</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Venetoclax im AWG B differenziert der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zwischen zwei Patientenpopulationen und bestimmt die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien:</p> <p><i>Teilpopulation I:</i></p> <p>Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation aufweisen und für die Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor Signalweges nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten</p> <ul style="list-style-type: none">• Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder BSC (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat) <p><i>Teilpopulation II:</i></p> <p>Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor Signalweges ein Therapieversagen auftrat</p> <ul style="list-style-type: none">• Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best-Supportive Care <p>Zur Zusatznutzenbewertung von Venetoclax als Monotherapie sollte die vorliegende bestverfügbare Evidenz herangezogen werden.</p> <p>Mit Venetoclax steht seit Dezember 2016 ein Wirkstoff für eine Patientengruppe zur</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verfügung, für die selbst die neuen zielgerichteten Behandlungskonzepte, Ibrutinib und Idelalisib, nicht geeignet sind. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat den Stellenwert von Venetoclax anerkannt, indem sie das Arzneimittel schon kurz nach der Verfügbarkeit in Deutschland in die DGHO Leitlinie zur Behandlung der CLL aufgenommen hat (2).</p> <p>Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung wird für Teilpopulation I und II ein Zusatznutzen für Venetoclax als Monotherapie gesehen, da die Daten für beide Teilpopulationen zeigen, dass Venetoclax</p> <ul style="list-style-type: none">• ein tiefes und schnelles Ansprechen bewirkt,• ein andauerndes Ansprechen mit nur geringer Symptomlast erzielt,• zu einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik führt und• eine klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglicht. <p>Des Weiteren zeigten sich im Verlauf der Studien keine weiteren Hinweise, die auf einen zusätzlichen Schaden durch die Behandlung mit Venetoclax als Monotherapie schließen lassen.</p> <p>Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Venetoclax als Monotherapie.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten im AWG A

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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. 8ff.	<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die randomisierte, kontrollierte MURANO-Studie wird vom IQWiG nicht zur Bewertung des Zusatznutzens der CIT-Population herangezogen. Die Einschätzung des IQWiG ist nach Ansicht von AbbVie nicht gerechtfertigt.</p> <p>Als ZVT hat der G-BA für Teilpopulation I (CIT-Population): „eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie“ festgelegt. Er konkretisiert, dass im vorliegenden AWG FCR, BR und CbR etablierte und zugelassene Therapieoptionen darstellen. Zusätzlich sei für Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Vortherapien noch Ibrutinib in Kombination mit BR von der ZVT umfasst (1).</p> <p>Aus Sicht von AbbVie bildet die MURANO-Studie diese ZVT mit BR als Vergleichsarm ab, sodass eine hochwertige Evidenzbasis zur Ableitung eines Zusatznutzens für VenR bei vorbehandelten Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT mit BR die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, vorliegt.</p> <p>Die Umsetzung der ZVT durch die MURANO-Studie ist aus folgenden Gründen als adäquat zu bewerten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Wahl des Vergleichsarms entspricht dem aktuellen 	<p>Die Operationalisierung der CIT-Population im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation mit Rezidiv nach mehr als 12 Monate nach Chemotherapie oder 24 Monate nach Chemoimmuntherapie) wird als adäquat und für die Versorgungspraxis repräsentativ für Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, erachtet.</p> <p>In Übereinstimmung mit den Einschätzungen der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird davon ausgegangen, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab für einen großen Teil der Patienten im vorliegenden Teilanwendungsgebiet die primäre Therapieoption darstellt. Grundsätzlich sind vom Teilanwendungsgebiet jedoch auch Patienten umfasst, für die andere Therapieoptionen, beispielsweise eine Therapie mit FCR, geeigneter</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>medizinischen Erkenntnisstand, da der Einsatz von BR für diese Patientenpopulation angezeigt und etabliert ist. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine andere Therapieoption vorzuziehen wäre.</p> <p>2. Die MURANO-Studie bildet die reale Versorgungspraxis für CIT-geeignete Patienten bestmöglich ab, da BR unter den CIT im Rezidiv den bedeutendsten Stellenwert innehat.</p> <p>3. Die individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes mit dem Patienten für den Studieneinschluss bildet die Abwägung der patientenindividuellen ZVT hinreichend ab. Zudem wurde sichergestellt, dass keine Patienten in die CIT-Population eingeschlossen wurden, die nicht geeignet für eine BR-Therapie sind.</p> <p><i>Zu 1.</i></p> <p>Das IQWiG kritisiert bezüglich der Umsetzung der patientenindividuellen CIT für die CIT-Population, dass nicht ersichtlich sei, ob andere Therapieoptionen als die im Vergleichsarm abgebildete CIT unter klinischen Aspekten vorzuziehen gewesen wären. Weiter wird ausgeführt, dass auch eine Wiederholung der Primärtherapie für die Patienten in Frage gekommen wäre und ein Großteil der Patienten der MURANO-Studie mit FCR vorbehandelt sei.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie lässt sich aus den gültigen Therapieleitlinien und relevanter Evidenz keine ausschließliche Empfehlung zur Wiederholung der Primärtherapie ableiten. Für die patientenindividuelle Therapieentscheidung</p>	<p>gewesen wäre. Der G-BA geht gleichwohl davon aus, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab für die überwiegende Anzahl der Patienten im vorliegenden Fall eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.</p> <p>Eine Auswahl der Therapie durch den Studienarzt war im Rahmen der MURANO-Studie dennoch nicht möglich. Insofern wurden die weiteren Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegend nicht abgebildet.</p> <p>Die Ergebnisse der MURANO-Studie können folglich nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens in der gesamten Teilpopulation a) herangezogen werden. Die Aufteilung der Population in Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a1) und Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a2) ist daher sachgerecht.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>ist unter Berücksichtigung der Vortherapie immer auch der Wechsel auf eine andere CIT in Betracht zu ziehen.</p> <p>So gibt die Leitlinie der DGHO im Therapiealgorithmus für die Zweitlinientherapie der CLL im Falle eines Spätrezidivs sowohl den Wechsel auf eine andere CIT als auch die Wiederholung der Primärtherapie an. Bei der Umstellung auf eine andere CIT wird eine Bendamustin-basierte CIT explizit als bevorzugte Therapieoption benannt (2).</p> <p>Entsprechend gibt die S3-Leitlinie basierend auf einem Expertenkonsens die folgende offene Empfehlung: „Im Fall eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs (mehr als ein Jahr nach dem Ende einer Chemotherapie bzw. mehr als zwei Jahre nach dem Ende einer CIT) kann die Primärtherapie wiederholt werden“ (3). Weiter gibt die S3-Leitlinie vor: „Alternativ kann ein Wechsel der Chemotherapiekomponente erfolgen. So kann eine Fludarabin-basierte/Bendamustin-basierte Therapie auf eine Bendamustin-basierte/Fludarabin-basierte Therapie umgestellt werden. Sofern die Erstlinientherapie sehr schwach war (z. B. Chlorambucil mono oder verkürzte Chemoimmuntherapie) kann auch eine Chemoimmuntherapie über 6 Zyklen erfolgen. Die Kombinationen aus Bendamustin, Rituximab (BR) und Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab (FCR) gehören aktuell zu den am häufigsten angewendeten Chemoimmuntherapien zur Behandlung der CLL.“ (3).</p> <p>Die deutschen Leitlinien zeigen, dass die Empfehlung für BR als Therapie im Spätrezidiv für Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut eindeutig und uneingeschränkt ist. Sowohl zur Therapie von Patienten, die mit einer</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>anderen CIT oder einer reinen Chemotherapie oder mit BR selbst vorbehandelt wurden, ist im angesprochenen Behandlungskontext eine BR-Behandlung in Betracht zu ziehen.</p> <p>Für den Wechsel von einer Fludarabin-basierten auf eine Bendamustin-basierte CIT spricht, dass die erneute Behandlung mit Fludarabin mit einer erhöhten Anzahl sekundärer Neoplasien und/oder prolongierter Zytopenien einhergehen kann (4).</p> <p>Die Auswahl des Vergleichsarms der MURANO-Studie wurde in Einvernehmen mit den Zulassungsbehörden getroffen. Im <i>Scientific Advice</i> zum Studiendesign 2012 wurde argumentiert, dass BR als adäquater Komparator betrachtet wird, da andere zur Verfügung stehende CLL-Therapien entweder mit hoher Toxizität einhergehen (z.B. FCR, allogene Stammzelltransplantation, hochdosierte Steroidkombinationen und Alemtuzumab) oder eine begrenzte Wirksamkeit haben (z.B. Ofatumumab, Rituximab Monotherapie oder Chlorambucil). Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) folgt dieser Einschätzung und schreibt, dass für die Studienpopulation BR ein geeigneter Komparator wäre, da die einzuschließenden Patienten für eine intensivere Therapie nicht in Frage kommen (5).</p> <p>AbbVie erachtet es als gegeben, dass der behandelnde Arzt bei der individuellen Therapieentscheidung die Wirksamkeit und damit einhergehende Verträglichkeit der Optionen einbezieht.</p> <p>Zum Vergleich von FCR und BR in der rezidierten/refraktären (R/R) CLL</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>liegen keine prospektiven, vergleichenden Studien vor. Einen Eindruck zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Anti-CLL-Regime ermöglicht eine Studie der deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG), die CLL2M-Studie, die BR in der R/R CLL untersuchte, sowie die Phase-III-Studie REACH, welche FC mit FCR in der R/R CLL verglich (6, 7).</p> <p>In der REACH Studie hatten die Patienten ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 30,6 Monaten nach FCR. BR führte in der CLL2M Studie zu einem medianen PFS von 15,2 Monaten. In Bezug auf den Anteil der Patienten, die eine komplette Remission (CR) erreichen, weisen die beiden Studien identische CR-Raten von 9 % auf – jeweils bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee. Der Unterschied im PFS zwischen der REACH und der CLL2M-Studie kann u. a. dadurch erklärt werden, dass die Patienten der REACH Studie jünger waren und eine geringere Krankheitslast bzw. weniger negative prognostische Risikofaktoren (Binet Status; B-Symptome zu Baseline; Anteil Patienten mit Deletion 17p) aufwiesen (6, 7).</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von BR und FCR in der R/R CLL bestätigt eine retrospektive Analyse von 132 Patienten einer französischen Studiengruppe, die mit FCR vorbehandelt wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass das mediane PFS in der zweiten Therapielinie sowohl unter Behandlung mit FCR als auch mit BR 18 Monate betrug (8).</p> <p>Die beschriebenen Studien verdeutlichen zudem, dass BR mit einer besseren Verträglichkeit als FCR einhergeht. Unter FCR lag die Rate der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE (<i>common terminology criteria for</i></p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>adverse events</i>) Grad 3 und 4 mit 80 % höher als bei BR mit 51,3 %. Das Auftreten von Neutropenien wurde mit 42 % unter FCR vs. 23,1 % unter BR deutlich häufiger in der REACH-Studie berichtet. Unter FCR traten 18 % Infektionen des Schweregrades 3 oder 4 nach CTCAE auf, unter BR nur 12,8 %, wobei keine der Infektionen einem Grad 4 entsprach (6, 7).</p> <p>Die CLL10-Studie untersuchte FCR vs. BR in nicht vorbehandelten Patienten mit CLL. Sowohl die Anzahl an schwerwiegenden UE, als auch an UE mit CTCAE Grad 3 und 4 war im FCR-Arm deutlich höher. Unter FCR treten im Vergleich zu BR mehr Nebenwirkungen in Form von schweren Infektionen und sekundäre Neoplasien auf (9). Es ist davon auszugehen, dass der hier gezeigte Unterschied in der Verträglichkeit für therapienaive Patienten bei Patienten mit R/R CLL noch deutlicher wäre.</p> <p>Zusammengefasst ist ein Wirksamkeitsvorteil von FCR gegenüber BR in der R/R CLL nicht belegt. Vielmehr wären Patienten der CIT-Population in der MURANO-Studie unter FCR einer höheren Toxizität ausgesetzt gewesen, weshalb FCR als Therapieoption für diese Patienten nicht vorzuziehen ist. In der MURANO Studie wiesen die Patienten in der CIT-Population im Schnitt knapp sechs Komorbiditäten auf (anhand <i>Preferred Terms</i>); diese vor Studienbeginn vorliegende Komorbiditätslast wurde in die patientenindividuelle Therapieentscheidung für BR ggü. intensiveren Therapien einbezogen (10).</p> <p>Als weitere von der ZVT umfasste Anti-CLL-Therapie benennt der G-BA Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (CbR). In der MABLE-Studie wurde BR mit CbR bei Fludarabin-ungeeigneten Patienten verglichen. Für</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>die Subpopulation der vorbehandelten Patienten (N=106) wurde die Rate der kompletten Remissionen analysiert. Dabei zeigt sich BR mit einer Rate von 15,8 % CR vs. 1,7 % im Vergleichsarm statistisch signifikant überlegen ($p=0,009$) (11). Ein numerischer Vorteil für BR gegenüber CbR besteht für das PFS (Median 26,0 vs. 16,9 Monate) und das OS (Median nicht erreicht vs. 40,3 Monate). Das Sicherheitsprofil der beiden Therapiearme wird basierend auf gepoolten Ergebnissen von therapienaiven und vorbehandelten Patienten analysiert. Dabei zeigen sich für BR und CbR vergleichbare Raten von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und therapiebezogenen UE. Für die UE \geq Grad 3 nach CTCAE wird für BR mit 75 % vs. 64 % unter CbR eine geringfügig höhere Rate berichtet (12).</p> <p>CbR hat aufgrund seines unterlegenen Risiko-Nutzen-Profiles in der Therapie der R/R CLL einen nachrangigen Stellenwert und stellt im Vergleich zu BR keine präferierte Therapieoption für die CIT-Population da. Dies wird durch die untergeordnete Rolle von CbR in nationalen und internationalen Leitlinien unterstützt (2, 3, 13).</p> <p>Es gibt folglich keinen Hinweis darauf, dass eine andere von der ZVT umfasste Therapieoption für die im Nutzendossier analysierte CIT-Population vorzuziehen wäre. Die Entscheidung des Studienarztes, den Patienten in die BR-kontrollierte Studie einzuschließen, ist für die CIT-Population nach dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand unter Abwägung von Toxizität und Wirksamkeit der Therapiealternativen wissenschaftlich und klinisch begründet. Während FCR wegen seiner</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>schlechteren Verträglichkeit auszuschließen ist, unterliegt CbR BR in Bezug auf die Wirksamkeit. Der BR-Vergleichsarm bietet den vorbehandelten CLL Patienten der CIT-Population das bessere Nutzen-Risiko-Profil.</p> <p><i>Zu 2.</i></p> <p>Die Tatsache, dass BR unter den CIT in der Rezidivtherapie den bedeutendsten Stellenwert innehat, wird vom IQWiG in seinem Bewertungsbericht als irrelevant angesehen. Aus Sicht von AbbVie zeigt der vorrangige Einsatz von BR, dass der zuvor beschriebene medizinische Erkenntnisstand zur patientenindividuellen Therapiewahl in der realen Versorgungspraxis in Deutschland entsprechend angewendet wird.</p> <p>Basierend auf Registerdaten der DCLLSG wurde im März 2018 eine Analyse zur Häufigkeit des Einsatzes der von der ZVT umfassten Therapieoptionen durchgeführt. In der zweiten Therapielinie beträgt der Anteil von BR 72,2 %, gefolgt von FCR mit 20,9 % und CbR mit nur 7,0 %. Nach dem zweiten Rezidiv (Drittlinie) fiel die Therapieentscheidung zu 72,1 % auf BR (14). Die bevorzugte Wahl gegenüber den anderen Therapieoptionen wird auch von anderen Quellen aus dem deutschen Versorgungskontext bestätigt (15, 16).</p> <p>Die verfügbaren Quellen zeigen zudem, dass die Anwendung von FCR in der Erstlinientherapie durchaus relevant ist, jedoch im Rezidiv abnimmt. Da sich mit dem zunehmenden Alter der Patienten und der Anzahl der Vortherapien der Allgemeinzustand des Patienten in der Regel verschlechtert, ist die Eignung für eine intensive, Fludarabin-basierte</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie eingeschränkt. Der Stellenwert von CbR ist in allen Therapielinien sehr begrenzt (14-16).</p> <p>Die Annahme wird auch von Registerdaten der DCLLSG gestützt. Von allen eingeschlossenen Patienten (N=1.094) wiederholten nur 5,4 % die Primärtherapie. Für FCR ist der Anteil der Patienten, die ihre Vortherapie in der Rezidivtherapie wiederholten, mit 3,8 % noch geringer (14).</p> <p>Die im Modul 3A ausführlich beschriebenen Daten aus der deutschen Versorgungsrealität zeigen, dass die breite Empfehlung von BR für Patienten mit R/R CLL ohne del(17p) und/oder TP53mut in den Leitlinien und in der Versorgung Anwendung finden. Die MURANO-Studie bietet daher für die CIT-Population einen direkten Vergleich mit dem etabliertesten Therapieregime.</p> <p><i>Zu 3.</i></p> <p>Das IQWiG führt als Grund für den Ausschluss der MURANO-Studie weiterhin an, dass im Vergleichsarm keine anderen Therapieoptionen ausgewählt werden konnten.</p> <p>Obwohl das Studiendesign weitere Therapieoptionen im Vergleichsarm nicht berücksichtigt, ist aus Sicht von AbbVie sichergestellt, dass der behandelnde Arzt eine individuelle Therapieentscheidung treffen konnte. So stellt der Einschluss des Patienten in die Studie mit dem zuvor bekannten Design eine informierte, bewusste und individuelle Entscheidung in der jeweiligen Therapiesituation dar. Weitere zur Verfügung stehende Therapieoptionen ergeben sich durch die Versorgung außerhalb von</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>Studien bzw. bei der Abwägung zwischen anderen rekrutierenden Studien.</p> <p>Wie oben beschrieben bezieht der behandelnde Arzt bei der individuellen Therapieentscheidung die Wirksamkeit und damit einhergehende Verträglichkeit der Optionen ein. Die bevorzugte Entscheidung des Studieneinschlusses kann bspw. dadurch begründet gewesen sein, dass aus einer gemeinsamen Abwägung mit dem Patienten in der Rezidivtherapie eher weniger intensivere Therapien gewählt wurden, als FCR es ist.</p> <p>Zusätzlich war anhand der Ein- und Ausschlusskriterien der MURANO-Studie sichergestellt, dass Patienten der CIT-Population grundsätzlich für eine Therapie mit BR geeignet waren. So mussten Patienten, die bereits zuvor mit Bendamustin behandelt worden waren, für den Einschluss in die Studie mindestens 24 Monate darauf angesprochen haben. Es wurde sichergestellt, dass Patienten keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Bendamustin aufwiesen (17).</p> <p>Zusammengefasst möchte AbbVie hervorheben, dass die MURANO-Studie – im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG – zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet ist. Der Vorzug von BR ist gegenüber weiteren Therapieoptionen für die Patienten der CIT-Population nach dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand begründet. Der Vergleichsarm stellt einen klinischen Standard in der R/R CLL dar, der in der Versorgung breite Anwendung findet.</p> <p>Die im Nutzendossier präsentierten Ergebnisse zeigen einen Hinweis für</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)						
	einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, für die eine CIT mit BR die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.							
S. 10	<p>Medizinischer Zusatznutzen für die CIT-Population</p> <p>Mit der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie MURANO liegt für die CIT-Population ein hochwertiger direkter Vergleich gegenüber der ZVT vor. Für diese Fragestellung wurde eine Teilpopulation (VenR-Arm: N=74; BR-Arm: N=66) der gesamten Studienpopulation (VenR-Arm: N=194; BR-Arm: N=195) gebildet. Basierend darauf wurden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Modul 4A des vorgelegten Nutzendossiers basierend auf dem Datenschnitt vom 8. Mai 2018 beschrieben (18).</p> <p>Tabelle 1 stellt die statistisch signifikanten Ergebnisse für die CIT-Population in patientenrelevanten Endpunkten dar.</p> <table border="1" data-bbox="277 1031 1263 1212"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1031 689 1118">Nutzendimension Endpunkt</th> <th data-bbox="689 1031 1263 1118">Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1118 689 1166">Mortalität</td> <td data-bbox="689 1118 1263 1166"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1166 689 1212">Gesamtüberleben</td> <td data-bbox="689 1166 1263 1212"></td> </tr> </tbody> </table>	Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a	Mortalität		Gesamtüberleben		
Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a							
Mortalität								
Gesamtüberleben								

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

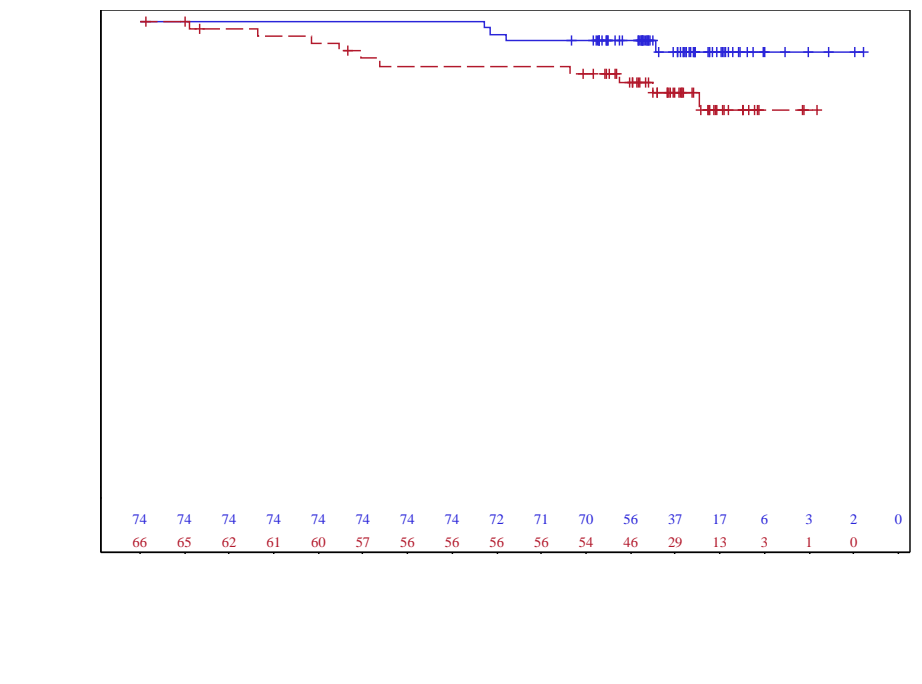
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="273 529 689 778"> HR [95 %-KI] p-Wert^a (Log-Rank-Test) <i>Analyse zur AHR₁₅^b</i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model) </td> <td data-bbox="689 529 1270 778"> 0,32 [0,10; 1,02] 0,0426 [0,14; 0,75] 0,0544 </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="273 778 1270 826">Morbidität</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="273 826 1270 874">Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 874 689 938">HR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td data-bbox="689 874 1270 938">0,13 [0,07; 0,23]; < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="273 938 1270 1010">Gesamtansprechrage, Ansprechdauer, komplette Remissionsrate, partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1010 689 1082">ORR RR [95 %-KI]; p-Wert</td> <td data-bbox="689 1010 1270 1082">1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1082 689 1153">DOR^d HR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td data-bbox="689 1082 1270 1153">0,14 [0,07; 0,26]; < 0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1153 689 1225">CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert</td> <td data-bbox="689 1153 1270 1225">2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="273 1225 1270 1265">Minimale Resterkrankungsrate im Blut</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1265 689 1337">MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert</td> <td data-bbox="689 1265 1270 1337">3,00 [2,03; 4,44]; < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="273 1337 1270 1374">Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</td> </tr> </table>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a (Log-Rank-Test) <i>Analyse zur AHR₁₅^b</i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)	0,32 [0,10; 1,02] 0,0426 [0,14; 0,75] 0,0544	Morbidität		Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,13 [0,07; 0,23]; < 0,0001	Gesamtansprechrage, Ansprechdauer, komplette Remissionsrate, partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051	DOR^d HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,14 [0,07; 0,26]; < 0,0001	CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139	Minimale Resterkrankungsrate im Blut		MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,00 [2,03; 4,44]; < 0,0001	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung		
HR [95 %-KI] p-Wert ^a (Log-Rank-Test) <i>Analyse zur AHR₁₅^b</i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)	0,32 [0,10; 1,02] 0,0426 [0,14; 0,75] 0,0544																							
Morbidität																								
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)																								
HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,13 [0,07; 0,23]; < 0,0001																							
Gesamtansprechrage, Ansprechdauer, komplette Remissionsrate, partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)																								
ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051																							
DOR^d HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,14 [0,07; 0,26]; < 0,0001																							
CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139																							
Minimale Resterkrankungsrate im Blut																								
MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,00 [2,03; 4,44]; < 0,0001																							
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung																								

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="277 528 689 587">HR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td data-bbox="689 528 1265 587">0,13 [0,07; 0,26]; < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 587 1265 635">Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen^e</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 635 689 911"> Zeit bis zum Wiederauftreten^d HR [95 %-KI] p-Wert^b (Log-Rank-Test) <i>Analyse zur AHR₁₅^b</i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model) </td> <td data-bbox="689 635 1265 911"> 0,42 [0,16; 1,11] 0,0652 [0,21; 0,86] 0,0795 </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 911 1265 959">Verträglichkeit</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 959 1265 1007">Jegliche SUE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1007 689 1066">HR [95 %-KI]; p-Wert</td> <td data-bbox="689 1007 1265 1066">0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 1066 1265 1326"> a: Stratifizierte Analyse b: Zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $\alpha = 0,15$ c: Nur Patienten mit Ansprechen gingen in die Analyse ein. d: Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde. </td> </tr> </table>	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,13 [0,07; 0,26]; < 0,0001	Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen^e		Zeit bis zum Wiederauftreten^d HR [95 %-KI] p-Wert ^b (Log-Rank-Test) <i>Analyse zur AHR₁₅^b</i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)	0,42 [0,16; 1,11] 0,0652 [0,21; 0,86] 0,0795	Verträglichkeit		Jegliche SUE		HR [95 %-KI]; p-Wert	0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046	a: Stratifizierte Analyse b: Zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $\alpha = 0,15$ c: Nur Patienten mit Ansprechen gingen in die Analyse ein. d: Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde.		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,13 [0,07; 0,26]; < 0,0001															
Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen^e																
Zeit bis zum Wiederauftreten^d HR [95 %-KI] p-Wert ^b (Log-Rank-Test) <i>Analyse zur AHR₁₅^b</i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)	0,42 [0,16; 1,11] 0,0652 [0,21; 0,86] 0,0795															
Verträglichkeit																
Jegliche SUE																
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046															
a: Stratifizierte Analyse b: Zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $\alpha = 0,15$ c: Nur Patienten mit Ansprechen gingen in die Analyse ein. d: Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde.																

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>AHR: Anhebungsregel; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; DOR: Ansprechdauer; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrte; OS: Gesamtüberleben; PH: proportional hazard; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab</p> <p><i>Tabelle 1: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen für die CIT-Population</i></p> <p>Die Daten für die CIT-Population zeigen, dass VenR im Vergleich zu BR eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und ein tiefes und andauerndes Ansprechen bewirkt, zu einer Verbesserung der Symptomatik sowie zu einer deutlichen Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie führt und verträglich ist.</p> <p><i>Statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter VenR vs. BR</i></p> <p>Für die CIT-Population ist bezüglich der Mortalität ein Vorteil für die Behandlung mit VenR belegt; das Risiko zu versterben ist unter VenR im Vergleich zu BR um 68 % reduziert (Hazard Ratio (HR) 0,32 [95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,10; 1,02]; p-Wert 0,0426).</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS trennen sich früh und anhaltend (vgl. Abbildung 1).</p>	<p>Das Gesamtüberleben unterschied sich zwischen den Studienarmen hinsichtlich des p-Werts auf Grundlage des prä-spezifizierten Log-Rank-Tests statistisch signifikant (Hazard Ratio (HR): 0,32 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,10; 1,02]; p-Wert 0,043). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen zum vorliegenden Datenschnitt vom 8. Mai 2018 noch nicht erreicht. Die Auswertung basiert</p>

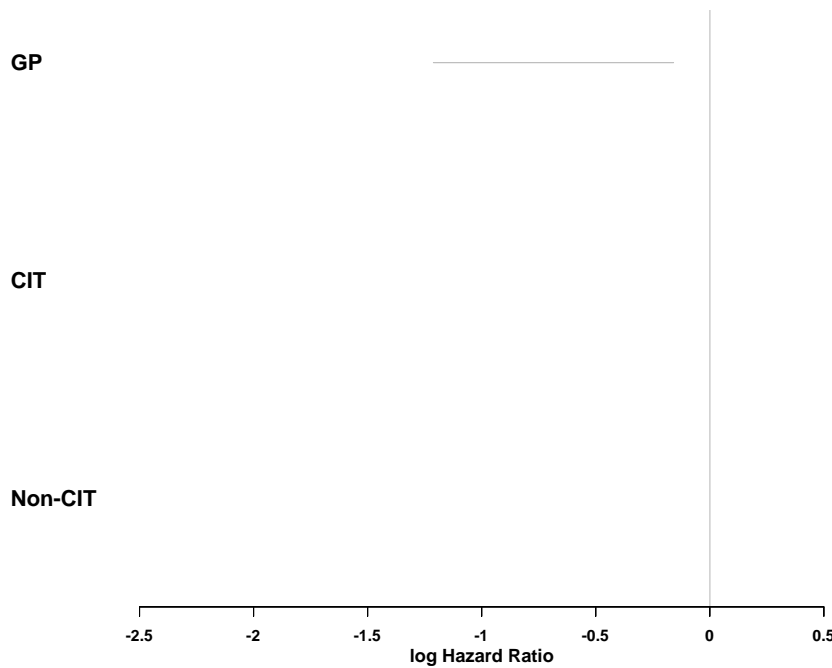
Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der CIT-Population</p> <p>Tabelle 2 zeigt die zugehörigen Überlebensraten.</p>	<p>auf sehr geringen Ereigniszahlen mit nur 4 Todesfällen im Interventionsarm (5,4 %) und 10 Todesfällen im Vergleichsarm (15,2%).</p> <p>Aufgrund der bislang geringen Fallzahlen, die in die Auswertung des Gesamtüberlebens eingingen, unter Berücksichtigung des breiten Konfidenzintervalls des Effektschätzers, der 1 mit umfasst, kann der Vorteil von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens derzeit nicht quantifiziert werden.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>VenR N=74</th> <th>BR N=66</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>1-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]</td> <td>100.0 [100.0, 100.0]</td> <td>95.3 [90.0, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>2-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]</td> <td>97.3 [93.6, 100.0]</td> <td>90.4 [83.2, 97.7]</td> </tr> <tr> <td>3-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]</td> <td>93.5 [87.2, 99.9]</td> <td>84.7 [75.5, 94.0]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Tabelle 2: Überlebensraten für das Gesamtüberleben der CIT-Population (10)</i></p> <p>Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests war statistisch signifikant zugunsten von VenR (0,0426). Hierbei handelt es sich um den laut statistischem Analyseplan (SAP) primären statistischen Test zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Therapieeffektes.</p> <p>Das aus dem Cox-Proportional-Model geschätzte 95 %-KI übersteigt knapp die 1 und liegt damit partiell in einem Wertebereich, für den kein Unterschied zwischen den Interventionen angenommen werden kann. Die im Modul 4A unterstützend dargestellte Analyse zur Anhebungsregel, für deren Anwendung alle Voraussetzungen erfüllt wurden (vgl. Abbildung 2),</p>	Endpunkt	VenR N=74	BR N=66	Gesamtüberleben			1-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	100.0 [100.0, 100.0]	95.3 [90.0, 100.0]	2-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	97.3 [93.6, 100.0]	90.4 [83.2, 97.7]	3-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	93.5 [87.2, 99.9]	84.7 [75.5, 94.0]	BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab				
Endpunkt	VenR N=74	BR N=66																			
Gesamtüberleben																					
1-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	100.0 [100.0, 100.0]	95.3 [90.0, 100.0]																			
2-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	97.3 [93.6, 100.0]	90.4 [83.2, 97.7]																			
3-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	93.5 [87.2, 99.9]	84.7 [75.5, 94.0]																			
BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab																					

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>bestätigt die bereits mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests gezeigte Überlegenheit von VenR gegenüber BR in der CIT-Population (10, 19).</p>  <p>GP</p> <p>CIT</p> <p>Non-CIT</p> <p>-2.5 -2 -1.5 -1 -0.5 0 0.5 log Hazard Ratio</p> <p>Abbildung 2: Erfüllung der notwendigen Datenkonstellation für die Anwendung der Anhebungsregel. Dargestellt ist das logarithmierte HR mit zugehörigem 95 %-KI; vertikaler Strich stellt Nulleffekt dar; GP=Gesamtpopulation (CIT-Population + Non-CIT-Population)</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>(10, 19).</p> <p>Aufgrund der großen Anzahl (BR: 51,5 % vs. VenR: 10,8 %) von Patienten im Kontrollarm, die bereits innerhalb der Studie eine Folgetherapie (insbesondere mit Ibrutinib) erhalten, ist tendenziell von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen, die zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes von VenR führt (10).</p> <p><i>Tiefes und andauerndes Ansprechen</i></p> <p>Die in Tabelle 1 dargestellten Ergebnisse für die Gesamtansprechraten und CR-Rate für die CIT-Population zeigen einen deutlichen Vorteil beim Ansprechen auf eine Therapie mit VenR. Die Nachhaltigkeit dieses Vorteils spiegelt sich in den Ergebnissen zur Ansprechdauer wider: unter einer Therapie mit VenR war die Zeit bis zu Progression/Rezidiv oder Tod deutlich verlängert (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [0,07; 0,26]; <0,0001).</p> <p>Der für VenR gezeigte hohe Anteil an Patienten mit einer MRD (<i>minimal residual disease</i>)-negativen Remission (86,5 %) wurde bislang in dieser Patientenpopulation noch nie erreicht. Die MRD-Negativität konnte in verschiedenen Studien als wichtiger prognostischer Marker, der mit einer signifikanten Verbesserung von PFS und sogar OS einhergeht, identifiziert werden (20-22).</p> <p><i>Verbesserung der Symptomatik</i></p> <p>Im Rahmen der G-BA Beratung nach §35a SGB V wurde AbbVie mitgeteilt, dass die B-Symptomatik vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt</p>	<p>Im Rahmen des Endpunkts B-Symptome wurden unerklärlicher Gewichtsverlust (>10 % in höchstens 6 Monaten), Nachtschweiß und unerklärbares Fieber</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angesehen wird (1). Da die B-Symptomatik – auch die Einzelsymptome Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß – in der vorliegenden Studie kontinuierlich dokumentiert wurde, ist AbbVie der Forderung des G-BA zum Nachweis von Vorteilen in patientenrelevanten Endpunkten im Dossier nachgekommen. Da die Aussagekraft eines Vergleiches der Häufigkeit von B-Symptomen zu ausgewählten Zeitpunkten limitiert ist, wurde eine Operationalisierung anhand von Überlebenszeitanalysen gewählt.</p> <p>Das Ergebnis der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen bei Patienten in der CIT-Population, die zu Studienbeginn B-Symptome hatten, ist: HR 0,42 [95-KI 0,16; 1,11] p=0,0652.</p> <p>Die knapp verfehlte statistische Signifikanz ist auf den Powerverlust bei der Analyse einer Teilpopulation zurückzuführen. Die Voraussetzungen zur Anwendung der sogenannten Anhebungsregel zur bedingten Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % sind im Falle des Endpunktes Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen in der Operationalisierung der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Analysen für die Gesamtpopulation sind statistisch signifikant (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,30; 0,91]; 0,0180). 2. Das Ergebnis der Zielpopulation (in diesem Fall CIT-Population) ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,42 [0,16; 1,11]; 0,0652), zeigt aber wie auch die Nicht-Zielpopulation einen gleichgerichteten Behandlungseffekt. 3. Es liegt kein signifikanter Interaktionstest zwischen der 	<p>erfasst. Die Komponenten des Endpunkts sind grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Zum einen wurden Patienten ausgewertet, die zu Studienbeginn mindestens ein B-Symptom aufwiesen, dass nach zwischenzeitlicher Symptommfreiheit wieder aufgetreten ist. Patienten ohne zwischenzeitliche Symptommfreiheit gingen folglich nicht in die Analyse mit ein. Für die Bewertung dieser Auswertung fehlen zudem Angaben dazu, nach welcher Zeit die Symptommfreiheit im Verlauf der Behandlung aufgetreten ist. Dieser Zeitpunkt der ersten Symptommfreiheit markiert für die Analyse den Startpunkt. Insgesamt ist unklar, inwieweit die Randomisierung für diese Auswertung aufrecht erhalten blieb.</p> <p>Zum anderen wurde bei Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer entsprechenden Symptomatik untersucht. Da dies nur für einen Teil der Patienten gegeben ist (68 % vs. 64 %) können für die Gesamtpopulation keine Aussagen abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>Zielpopulation und der Nichtzielpopulation vor (p-Wert=0,5742) (19).</p> <p>Bei der vom IQWiG vorgeschlagenen Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % ergibt sich für die CIT-Population ein 85 %-KI von [0,21; 0,86] und mit einem p-Wert aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Modell von 0,0795 ein zum Niveau 15 % statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von VenR. Das Risiko des Wiederauftretens von B-Symptomen ist bei einer Therapie mit VenR um 58 % reduziert (19).</p> <p><i>Deutliche Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie</i></p> <p>Die sehr gute Wirksamkeit von VenR zeigt sich auch in der Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,13 [0,07; 0,26]; <0,0001). In der CIT-Population wurde die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lediglich im BR-Arm erreicht, sie betrug 28,9 Monate. Unter VenR wird die nächste Therapielinie in der Gesamtpopulation im Median 21,8 Monate später gestartet als im BR-Arm.</p> <p><i>Verträglichkeit von VenR</i></p> <p>Das Sicherheitsprofil von VenR für die CIT-Population ist insgesamt günstig, abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Bei den SUE zeigte sich in der CIT-Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,46; 0,91]; 0,0105). Unter VenR auftretende Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar. Höhergradige Nebenwirkungen waren meist Zytopenien, die sich aber im Laufe der Behandlung verbesserten. Entsprechend schlussfolgert auch das CHMP in Bezug auf die Verträglichkeit von VenR,</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>dass die Nebenwirkungen von VenR durch Standardmaßnahmen handhabbar sind (23).</p> <p>Die Patienten der CIT-Population profitieren von der konsistenten Überlegenheit von VenR gegenüber BR in allen patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität, ohne einer höheren Belastung durch Nebenwirkungen ausgesetzt zu sein. Daher ist zusammenfassend für VenR bei vorbehandelten Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT mit BR die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	
S. 11	<p>Bestverfügbare Evidenz ist für die Hochrisiko-Population heranzuziehen</p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass zur Zusatznutzenbewertung von VenR die vorliegende bestverfügbare Evidenz herangezogen werden sollte. Für die Hochrisiko-Population (erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist) liegt ebenfalls hochwertige Evidenz aus einer Subpopulation der randomisierten, kontrollierten MURANO-Studie vor.</p> <p>Das IQWiG schreibt, dass „die vom pU betrachteten Daten keine Aussage zum Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung“ (24) erlauben.</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens in Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse der zuvor beschriebenen, pivotalen Studie MURANO herangezogen. Im Dossier wurden hierzu die Ergebnisse einer vom Unternehmer definierten Hochrisikopopulation (Patienten mit bekannter 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, behandlungsrefraktäre Patienten und Patienten mit Rezidiv nach weniger als 12 Monaten) ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtstudienpopulation der</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>BR stellt für diese Fragestellung zwar keine vom G-BA vergebene ZVT dar, dennoch liegt für die Hochrisiko-Population ein aktiver Vergleich von VenR gegenüber BR aus einer randomisierten, kontrollierten Studie vor. Dies stellt damit die beste verfügbare Evidenz für diese Teilpopulation des AWG dar.</p>	<p>MURANO-Studie dargestellt.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorgelegten Datenbasis nicht möglich, da aus dem vorgelegten Vergleich von Venetoclax mit Rituximab gegenüber Bendamustin und Rituximab keine Rückschlüsse auf Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der bewertungsgegenständlichen Teilpopulation möglich sind.</p> <p>Ergänzend stellt der pharmazeutische Unternehmer einzelne Ergebnisse zum OS, PFS und zum Ansprechen aus verschiedenen Studien, in denen Ibrutinib untersucht wurde (RESONATE, RESONATE-17, CLL3002, NCT01500733, Compassionate Use Programm der Polish Adult Leukaemia Group, PCYC-1102-CA), deskriptiv den Ergebnissen zu Venetoclax mit Rituximab aus der MURANO-Studie gegenüber.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer nutzt hierfür allerdings keinerlei Adjustierungsverfahren und diskutiert auch nicht hinreichend die Vergleichbarkeit der jeweiligen Populationen. Die Gegenüberstellung umfasst auch nicht alle für die Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
		relevanten Endpunktkategorien. Das Vorgehen ist insgesamt nicht geeignet, um für die Nutzenbewertung zu berücksichtigende, vergleichende Ergebnisse zum Nachweis eines Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren.
S. 23 Z. 16ff	<p>Die Kombination von Bendamustin und Rituximab ist im Anwendungsgebiet zugelassen</p> <p>Das IQWiG merkt in seinem Bewertungsbericht an, dass die Angaben zu den Kosten der Therapie „unter dem Vorbehalt des fraglichen Zulassungsstatus dieser genannten Kombination“ (24) erfolgen.</p> <p>Das AWG von Rituximab, als später zugelassener Kombinationspartner, umfasst im Wortlaut u. a. die Zulassung „in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie“(25). Bendamustin ist ausweislich des ATC-Codes (L01AA09) als Alkylans eindeutig den Chemotherapeutika zuzuordnen (26). Folglich beinhaltet die Zulassung von Rituximab auch eine Kombination von Rituximab mit Bendamustin. Als monoklonaler Antikörper fällt Rituximab in Deutschland in die Zuständigkeit des Paul Ehrlich Instituts (PEI), welches im Rahmen eines vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens die Zulassung von BR in der R/R CLL bestätigte (15).</p>	Studienergebnisse gegenüber Bendamustin und Rituximab wurden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
	Dieser Einschätzung folgt auch der G-BA in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren und bei der Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der gültigen Kriterien im Rahmen der Beratung gemäß § 35a SGB V (1, 27). Der Zulassungsstatus von BR im vorliegenden AWG ist daher nicht anzuzweifeln.	

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. 15	<p>Best Supportive Care ist keine vergleichbare Therapie für das Anwendungsgebiet von Venetoclax</p> <p>In Tabelle 2 des Bewertungsberichtes listet das IQWiG die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die eine del(17p) und/oder TP53 Mutation aufweisen oder für die aus anderen Gründen eine CIT nicht angezeigt ist, auf. Entsprechend der Festlegung durch den G-BA wird für diese Patientenpopulation (Hochrisiko-Population) Ibrutinib, Idelalisib mit Rituximab oder BSC als ZVT herangezogen.</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass BSC nur für solche Patienten und Patientinnen von der ZVT umfasst ist, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat.</p> <p>Vernachlässigt wird jedoch, dass für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit BCRi versagt hat, die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi angezeigt ist (28). Dies bestätigen sowohl internationale Leitlinien als auch die deutsche S3-Leitlinie für CLL. Diese empfehlen für diese Patienten ausdrücklich, dass eine bestmögliche Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen sollte, was den Stellenwert medikamentöser Therapieoptionen für diese Patientenpopulation unterstreicht (3, 13).</p> <p>Entsprechend erläutert der G-BA in seiner Niederschrift zur Beratung nach § 35a SGB V zu Venetoclax (2017-B-170): „Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder</p>	<p>Nach dem Versagen von Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab bei der Primärbehandlung der CLL gibt es keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen BCRi. Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen. Best-Supportive-Care ist dabei nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab versagt hat, Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Mit Venetoclax als Monotherapie steht eine weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert auf Grundlage der Evidenz, die dem Beschluss vom 15. Juni 2017 zugrunde lag, jedoch derzeit nicht abschließend</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>Idelalisib in Kombination mit Rituximab in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu BSC angesehen.“ (1).</p> <p>BSC wird sowohl nach nationaler als auch nach internationaler Expertenmeinung ausschließlich für Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht mehr für Anti-CLL Therapien geeignet sind, empfohlen. Für die von BSC umfassten Maßnahmen gibt es keine einheitliche Definition.</p> <p>Darüber hinaus geht AbbVie davon aus, dass für Patienten im AWG von Venetoclax eine eindeutige Therapieindikation besteht. Daher ist BSC für die vorliegende Therapiesituation nicht angezeigt und zählt keinesfalls zu den Standardtherapien im AWG. In Folge ist der Anteil der Patienten, die ausschließlich palliativ symptomorientiert behandelt werden, aufgrund der Verfügbarkeit neuer, gut verträglicher Therapien nicht hinreichend groß.</p> <p>BSC stellt aus diesen Gründen aus Sicht von AbbVie für die Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax oder VenR in Frage kommen, keine vergleichbare Therapie dar.</p>	<p>beurteilbar ist. Der Beschluss vom 15. Juni 2017 wurde aufgrund der limitierten Datenbasis bis Juni 2022 befristet, verbunden mit der Auflage weitergehende Studienevidenz für Venetoclax als Monotherapie zu generieren.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26	<p>Jahrestherapiekosten von Venetoclax mit Rituximab im dritten Jahr</p> <p>Mit der Zulassung von VenR für vorbehandelte Patienten, profitieren Patienten in der CLL erstmalig von einer zeitlich begrenzten und gleichzeitig zielgerichteten Therapie.</p> <p>In Modul 3A wird die Anwendung über drei Jahre hinweg dargestellt, da hier aufgrund einer Auftitringsphase und der zeitlich begrenzten Einnahme Unterschiede im Behandlungsmodus bzw. der Behandlungsdauer von Venetoclax pro Jahr bestehen. Zur besseren Vergleichbarkeit werden bei kontinuierlichen Therapien der ZVT ohne zeitliche Begrenzung ebenfalls drei Jahre dargestellt.</p> <p>Das IQWiG kommentiert im Abschnitt 3.2.5 sowie Tabelle 8 seines Bewertungsberichtes, dass die Angabe für die Arzneimittelkosten für VenR für das Jahr 3 unterschätzt seien, weil der anfallende Verwurf nicht berücksichtigt wird.</p> <p>In Jahr 3 fallen 35 Behandlungstage mit einem Verbrauch von 1 x täglich 400 mg Venetoclax an (29). Somit ergibt sich ein Verbrauch von 35 x 4 = 140 Filmtabletten à 100 mg. Die im Nutzendossier dargestellten Therapiekosten von 8.151,70 € pro Patient in Jahr 3 sind mit der größten verfügbaren Packung Venetoclax (Venclyxto®, 100 mg, 112 Filmtabletten, Pharmazentralnummer (PZN) 12448817) tablettengenau berechnet.</p> <p>Ein alternatives Vorgehen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der gemäß Zulassung begrenzten Therapiedauer, bei dem der Verwurf berücksichtigt wird, besteht darin unterschiedliche</p>	<p>Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Die Anwendung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab ist auf 2 Jahre begrenzt.</p> <p>Die Berechnung des Verbrauchs erfolgt für das erste Behandlungsjahr. Im Folgejahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1 460 Tabletten á 100 mg.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>Packungsgrößen zu kombinieren. 104 Tabletten aus der größten verfügbaren Packung (Venclyxto®, 100 mg, 112 Filmtabletten, PZN 12448817), welche in Jahr 2 begonnen wurde und in Jahr 3 zu Ende genommen wird, und drei Packungen mit jeweils 14 Filmtabletten (Venclyxto®, 100 mg, PZN 12448800) führen zu geringfügig höheren Jahrestherapiekosten von 8.584,25 € pro Patient. Alle Angaben beziehen sich auf den Stand der Lauer-Fischer-Steuer vom 15.09.2018.</p>	
S. 41	<p>Anlass des zur Bewertung herangezogenen Datenschnittes der MURANO-Studie</p> <p>Die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf dem Datenschnitt vom 8. Mai 2018. Zuvor wurde für die Beantragung der Zulassungserweiterung eine geplante Interimsanalyse, deren Zeitpunkt ereignisgetrieben bestimmt wurde, basierend auf einem Datenschnitt vom 8. Mai 2017 durchgeführt. Das IQWiG merkt in Tabelle 9 an, dass es sich beim Datenschnitt vom 8. Mai 2018 um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt handelt (24).</p> <p>Die Analyse reiferer Daten mit dem zweiten Datenschnitt vom 8. Mai 2018 wurde im Laufe des europäischen Zulassungsprozesses in Absprache mit den Zulassungsbehörden initiiert. Von besonderem Interesse war dabei der Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit und Sicherheit der Patienten im VenR-Arm nach der begrenzten Therapiedauer (23). Daher wurde ein Teil der aktualisierten Ergebnisse im EPAR (<i>European public assessment report</i>) und in der Fachinformation dargestellt (29).</p>	Der Datenschnitt wurde entsprechend berücksichtigt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
	Im Rahmen der Dossiereinreichung wurden dem G-BA somit die aktuellsten Studiendaten – mit einem medianen Follow-Up der Patienten von 36 Monaten – vorgelegt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten im AWG B

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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. 7	<p>Bestverfügbare Evidenz ist für die Bewertung von Venetoclax als Monotherapie heranzuziehen</p> <p>AbbVie ist der Ansicht, dass zur Zusatznutzenbewertung von Venetoclax als Monotherapie die vorliegende bestverfügbare Evidenz heranzuziehen ist (30).</p> <p>Das IQWiG ist der Auffassung: „<i>der pU legt keine geeigneten Studien vor, die einen Vergleich von Venetoclax mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Die Ableitung eines Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich</i>“ (31).</p> <p>In der speziellen Versorgungssituation von Patienten mit einer del(17)p oder TP53mut oder Patienten, die auf die vorhandenen Therapien wie CIT oder BCRi Behandlung versagt haben oder für diese nicht geeignet sind, gibt es einen hohen medizinischen Bedarf, der vor der Zulassung von Venetoclax nicht gedeckt war. Daher gab es keine medikamentöse Vergleichstherapie für Therapiesituation nach Versagen eines BCRis oder nach Abbruch eines BCRis.</p> <p>In dieser Situation mit einem extrem hohen medizinischen Bedarfs ohne therapeutische Alternativen wurden die validen Daten der Studien M13-982 und M14-032 zur Zulassung herangezogen und sind somit auch als</p>	<p>Würdigung der Stellungnahmen zu Anwendungsgebiet B siehe Zusammenfassende Dokumentation zu D-415.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>bestverfügbare Evidenz zur Zusatznutzenbewertung heranzuziehen (32).</p> <p>Anzumerken ist, dass bei beiden Phase-2-Studien sehr viel Wert auf die Erhebung von Lebensqualitätsdaten gelegt wurde. So wurden in beiden Studien der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL16 sowie der EQ-5D erhoben. Ebenfalls besonders hervorzuheben ist, dass die Qualitätsüberprüfung mittels TREND (<i>Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</i>)-Statements ergab, dass es sich um Studien mit einem hohen Qualitätsstandard handelt, da die internationalen Standards der Good Clinical Practice (GCP) (z. B. präspezifiziertes Studienziel, adäquate statistische Planung, Endpunktauswertung durch unabhängiges Bewertungsgremium, konsequente Anwendung von festgelegten Studienprotokollen) eingehalten wurden.</p> <p>Mit Blick auf die Patientencharakteristika, sind die Studienpopulationen zudem als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext anzusehen.</p> <p>Aus den genannten Gründen sollten die beiden Studien im Rahmen der besten verfügbaren Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax als Monotherapie herangezogen werden.</p>	
S. 4	<p>Best Supportive Care ist keine vergleichbare Therapie für das Anwendungsgebiet von Venetoclax</p> <p>In Tabelle 2 der Nutzenbewertung listet das IQWiG die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Venetoclax Monotherapie auf und gibt an, dass</p>	<p>Würdigung der Stellungnahmen zu Anwendungsgebiet B siehe Zusammenfassende Dokumentation zu D-415.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für Teilpopulation I BSC nur für solche Patientinnen und Patienten von der ZVT umfasst ist, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib mit Rituximab versagt hat.</p> <p>Vernachlässigt wird in der Nutzenbewertung des IQWiG jedoch, dass für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit BCRi versagt hat, die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi angezeigt ist (28). Dies bestätigen sowohl internationale Leitlinien als auch die deutsche S3-Leitlinie für CLL. Diese empfehlen für diese Patienten sogar ausdrücklich, dass eine bestmögliche Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen sollte, was den Stellenwert medikamentöser Therapieoptionen für diese Patientenpopulation unterstreicht (3, 13).</p> <p>Entsprechend erläutert der G-BA in seiner Niederschrift zur Beratung nach § 35a SGB V zu Venetoclax (2017-B-304): „Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu BSC angesehen.“ (33).</p> <p>BSC wird sowohl nach nationaler als auch nach internationaler Expertenmeinung ausschließlich für Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht mehr für Anti-CLL Therapien geeignet sind, empfohlen. Für die von BSC umfassten Maßnahmen gibt es keine einheitliche Definition.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>Darüber hinaus geht AbbVie davon aus, dass für Patienten im AWG von Venetoclax eine eindeutige Therapieindikation besteht. Daher ist BSC für die vorliegende Therapiesituation nicht angezeigt und zählt keinesfalls zu den Standardtherapien im AWG. In Folge ist der Anteil der Patienten, die ausschließlich palliativ symptomorientiert behandelt werden, aufgrund der Verfügbarkeit neuer, gut verträglicher Therapien nicht hinreichend groß.</p> <p>BSC stellt aus diesen Gründen aus Sicht von AbbVie für die Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax in Frage kommen, keine vergleichbare Therapie dar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-170 – Venetoclax in Kombination mit Rituximab zur Therapie der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL).
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@view/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 20.03.2019].
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 - März 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL CLL Langversion 1.0.pdf. [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
4. Alberta Health Services. Chronic Lymphocytic Leukemia 2018. Verfügbar unter: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>. [Zugriffsdatum: 20.03.2019].
5. European Medicines Agency. Scientific Advice - ABT-199. 2013.
6. Fischer K, Cramer P, 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;29:3559-66.
7. Robak T, Dmoszynska A, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28:1756-65.
8. Fornecker LM, Aurran-Schleinitz T, et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. Am J Hematol. 2015;90:511-4.
9. Eichhorst B, Fink A-M, 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. The lancet oncology. 2016;17(7):928-42.
10. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen Stellungnahme. 2019.
11. Hoffmann-La Roche. A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLe) 2015. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01056510?term=NCT01056510&rank=1>. [Zugriffsdatum: 20.03.2019].
12. Michallet AS, Aktan M, 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.
13. European Society for Medical Oncology. eUpdate - Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations 2017. Verfügbar unter: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>. [Zugriffsdatum: 12.03.19].
14. Robrecht S, Kelma F, et al. GCLLSG Registry – Status February 2018. Register. Deutsche CLL Studiengruppe, 2018.

15. Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ibrutinib (IMBRUVICA®) neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab Stand: 22.09.2016 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1700/2016-09-22_Modul3A_Ibrutinib.pdf. [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
16. Knauf W, Ahenhardt W, et al. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. Hematol Oncol. 2015;33:15-22.
17. Hoffmann-La Roche; AbbVie. Protocol – GO28667 (V9 - 30.03.2018). Stand: Dezember 2017.
18. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Venetoclax (Venclyxto®) Kombinationstherapie mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, Modul 4A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 22.11.2018 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2769/2018-11-22_Modul4A_Venetoclax.pdf. [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. Auftrag: GA18-01. IQWiG-Berichte – Nr. 638 [Internet]. 2018. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/GA18-01_Uebertragbarkeit-von-Studienergebnissen-auf-Teilpopulationen_Arbeitspapier_V1-0.pdf. [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
20. Kovacs G, Robrecht S, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(31):3758-65.
21. Kwok M, Rawstron AC, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. Blood. 2016;128(24):2770-3.
22. Langerak AW, Ritgen M, et al. Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. Blood. 2019;133(5):494.
23. European Medicines Agency. Assessment Report Venclyxto 2018. (20.09.2018).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A18 81) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2771/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-414.pdf. [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
25. Roche. Fachinformation MabThera i.v. 2018.
26. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation Bendamustin Ribosepharm 2,5mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020967>. [Zugriffsdatum: 20.03.2019].
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 20.03.2019].

28. Mato AR, Hill BT, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1050-6.
29. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 12/2018) - Venetoclax.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 01.11.2018). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A18 82) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2779/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-415.pdf. [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
32. European Medicines Agency. Assessment Report Venclyxto 2016. (13.10.2016).
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-304 – Venetoclax als Monotherapie zur Behandlung der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL).

5.2 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2019
Stellungnahme zu	Venetoclax (Venclyxto®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.03.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Venetoclax (Venclyxto®) von AbbVie Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für die Patientengruppe (1) ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie fest (im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar).</p> <p>Für die Patientengruppe (2) mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gründen nicht angezeigt ist, legte der G-BA Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best-Supportive-Care fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte randomisiert-kontrollierte Studie wurde dabei vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, da die Therapie im Kontrollarm (Bendamustin + Rituximab) für Patientengruppe (1) nicht sicher patientenindividuell erfolgt sei bzw. für Patientengruppe (2) formal nicht der zVT des G-BA entspräche.</p>	
<p>Studie MURANO mit bedeutsamen Vorteilen für Bendamustin + Rituximab beim Gesamtüberleben und weiteren Endpunkten ist zu berücksichtigen</p> <p>Das IQWiG stuft die randomisierte kontrollierte Studie MURANO mit einem Vergleich von Venetoclax + Rituximab gegenüber Bendamustin + Rituximab als nicht geeignet ein. Das IQWiG begründet dies damit, dass Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm nicht sicher patientenindividuell erfolgt sei, da andere, prinzipiell zur Auswahl stehende Therapieoptionen, im Vergleichsarm nicht angeboten wurden.</p> <p>Das Ergebnis der IQWiG-Bewertung ist als unverhältnismäßig und nicht sachgerecht zu kritisieren. Der Kontrollarm der Studie enthält die Therapie mit Bendamustin + Rituximab, was der vom G-BA vorgegebenen Alternative in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und der Vorgabe</p>	<p>Die Operationalisierung der CIT-Population im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation mit Rezidiv nach mehr als 12 Monate nach Chemotherapie oder 24 Monate nach Chemoimmuntherapie) wird als adäquat und für die Versorgungspraxis repräsentativ für Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, erachtet.</p> <p>In Übereinstimmung mit den Einschätzungen der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird davon ausgegangen, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab für einen großen Teil der Patienten im vorliegenden Teilanwendungsgebiet die primäre Therapieoption darstellt. Grundsätzlich sind vom Teilanwendungsgebiet jedoch auch</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des G-BA zufolge eine etablierte und zugelassene Therapieoption darstellt. Nach Ausführungen des Herstellers im Dossier stellt Bendamustin die am breitesten empfohlene Therapie in den Leitlinien dar und hat zugleich eine übergeordnete Rolle beim Einsatz in der Versorgungsrealität. Der Stellenwert von Bendamustin in der Versorgungsrealität wird jedoch vom IQWiG in seiner formalen Beurteilung zur Umsetzung der Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> <p>Festzustellen ist zugleich, dass in der MURANO-Studie sehr deutliche und patientenrelevante Vorteile für Venetoclax + Rituximab beim Gesamtüberleben sowie einer Reihe von weiteren Endpunkten wie Komplettansprechen, Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorliegen. Diese bedeutsamen positiven Effekte bleiben jedoch aufgrund des formalen Ausschlusses der Studie unberücksichtigt. Insgesamt sind nach Auffassung des vfa die in der Studie MURANO gezeigten bedeutsamen Vorteilen für Bendamustin + Rituximab in der Nutzenbewertung zwingend zu berücksichtigen.</p>	<p>Patienten umfasst, für die andere Therapieoptionen, beispielsweise eine Therapie mit FCR, geeigneter gewesen wäre. Der G-BA geht gleichwohl davon aus, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab für die überwiegende Anzahl der Patienten im vorliegenden Fall eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.</p> <p>Eine Auswahl der Therapie durch den Studienarzt war im Rahmen der MURANO-Studie dennoch nicht möglich. Insofern wurden die weiteren Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegend nicht abgebildet.</p> <p>Die Ergebnisse der MURANO-Studie können folglich nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens in der gesamten Teilpopulation a) herangezogen werden. Die Aufteilung der Population in Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a1) und Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a2) ist daher sachgerecht.</p>
<p>Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA: zusammenfassende Dokumentation für die zurückliegende Bewertung von Venetoclax auch nach zwei Jahren nicht verfügbar</p> <p>Es ist festzustellen, dass die zusammenfassende Dokumentation zu der zurückliegenden Bewertung von Venetoclax (Beschluss vom 15.06.2017) auch nach knapp 2 Jahren noch immer nicht veröffentlicht wurde. Eine Berücksichtigung der darin ggf.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>enthaltenen relevanten Inhalte (insb. der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen) ist damit weder für die Dossiererstellung noch für das Stellungnahmeverfahren möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist. Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen Verfahrensordnung (VerfO).</p> <p>Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: <i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i><i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i><i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,</i><i>4. Würdigung der vorgetragenen Argumente,</i><i>5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundeausschuss.“</i><p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO: <i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen, b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i>	

5.3 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22. März 2019
Stellungnahme zu	Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab), Nr. 729, A18-81, Version 1.0, Stand: 27.02.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist mit einer Inzidenz von etwa vier pro 100.000 die häufigste Leukämie bei Erwachsenen in der westlichen Welt. Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 72 Jahren und nur etwa 10 % der Patienten sind jünger als 55 Jahre bei Erstdiagnose (1). Laut Robert Koch-Institut (RKI) sind in Deutschland im Jahr 2014 etwa 13.700 Personen mit Leukämien diagnostiziert worden und etwa 40 % davon waren Patienten mit CLL (2).</p> <p>Die CLL ist eine progrediente hämatologische Erkrankung, die durch Akkumulation monoklonaler reifer B-Zellen im peripheren Blut, Knochenmark und sekundären lymphatischen Organen charakterisiert ist (≥ 5000 B-Lymphozyten/μl im peripheren Blut für die Dauer von mindestens drei Monaten). Die Stadieneinteilung der CLL erfolgt nach Binet vor allem anhand der Untersuchung des peripheren Blutbildes (Hämoglobinwert und Thrombozytenzahl) und der körperlichen Untersuchung (Anzahl vergrößerter Lymphknotenregionen) (3). Als prognostisch ungünstige (molekular-)genetische Faktoren gelten u. a. die 17p13-Deletion (17p-Deletion), die TP53-Mutation, die 11q-Deletion und nicht mutierte IGHV-Gene („immunoglobulin heavy chain variable region gene“). Patienten mit diesen genetischen Aberrationen zeigen eine geringere Ansprechrate sowie ein kürzeres progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) nach einer Chemotherapie (4;5).</p> <p>Bei der Auswahl der Erstlinientherapie von CLL werden der Allgemeinzustand, die Komorbidität, (molekular-)genetische Faktoren und das Alter des Patienten berücksichtigt. Die Zweitlinientherapie nach einem Progress der Erkrankung orientiert sich zusätzlich an der Art der</p>	<p>Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>primären Therapie und der Remissionsdauer (3).</p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sehen bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine Therapie mit Ibrutinib als Erstlinientherapie vor, bei Nichteignung kann alternativ eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab (oder Ofatumumab) oder Venetoclax erfolgen (3;6;7). Wenn die Therapie mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi) (Ibrutinib oder Idelalisib) nicht eingesetzt werden kann, sollen die Patienten Venetoclax erhalten (6-8). Ibrutinib und Idelalisib unterbrechen gezielt die Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor (B-cell receptor, BCR) Dadurch können Proliferation und Überleben von B-CLL-Zellen beeinflusst werden. Ibrutinib ist ein kleinmolekularer (small-molecule) Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor, Idelalisib hemmt die Phosphatidylinositol-3-Kinase p110δ (PI3Kδ), die bei reifen B-Zell-Neoplasien wie der CLL überaktiv ist (9;10).</p> <p>Neben den o. g. genetischen Aberrationen gelten Refraktärität auf eine Erstlinienbehandlung sowie eine kurze Remission (< 2–3 Jahre) als negative prognostische Faktoren. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt bei solchen Patienten ca. 1–2 Jahre ab Beginn der Rezidivtherapie (4). Bei einem Spätrezidiv empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie für Patienten <u>ohne</u> 17p-Deletion oder TP53-Mutation entweder die Wiederholung der Primärtherapie oder die Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder mit anderer Chemo-/Immuntherapie (CIT; z. B. Rituximab + Bendamustin bzw. Ofatumumab + Bendamustin). Bei einem frühen Rezidiv oder einer refraktären Erkrankung <u>ohne</u> 17p-Deletion oder TP53-Mutation wird die Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab bzw. Ofatumumab empfohlen (3;6;8).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten <u>mit</u> einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib oder mit Venetoclax (ggf. + Rituximab) oder mit Idelalisib + Rituximab angeboten werden. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder mit relevanter Komorbidität („unfit“) <u>mit</u> 17p-Deletion oder TP53-Mutation sollen Venetoclax oder Idelalisib + Rituximab erhalten (3;6;8).</p> <p>Venetoclax ist ein oral bioverfügbares kleines Molekül, das selektiv das Bcl-2(B-cell lymphoma 2)-Protein inhibiert. Der intrinsische Apoptoseweg einer Zelle wird physiologisch durch Proteine der Bcl-2-Proteinfamilie reguliert, die alle eine oder mehrere der vier charakteristischen homologen Proteindomänen tragen (BH1, BH2, BH3 und BH4). Die einzelnen Proteine sind auf der äußeren Membran der Mitochondrien lokalisiert und wirken proapoptotisch und antiapoptotisch durch die Regelung der Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran („mitochondrial outer membrane permeabilization“, MOMP), die den Schlüsselschritt der Apoptose darstellt. Die proapoptotischen Proteine der Bcl-2-Familie, wie z. B. BAK und BAX, werden durch u. a. Bcl-2 und Bcl-XL inaktiv gehalten und durch BH3-Proteine aktiviert. Venetoclax bindet direkt an die BH3-Bindungsdomäne von BCL-2 und verdrängt die proapoptotischen BH3-Proteine. Dadurch können Sie ihre Wirkung entfalten und eine Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran, eine Aktivierung von Caspasen und die Einleitung des programmierten Zelltods initiieren (11;12).</p> <p>Das Bcl-2-Protein wird in malignen Zellen (wie z. B. bei CLL) verstärkt exprimiert und spielt eine wichtige Rolle bei ihrem Schutz gegen Apoptose. Damit wird das Überleben von Tumorzellen gesichert und die Akkumulation von CD5+ und CD19+-B-Lymphozyten ermöglicht. Eine Überexpression von Bcl-2 ist auch mit Resistenzen gegen Chemotherapeutika und daraus resultierendem Wirkverlust assoziiert</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(13).</p> <p>Venetoclax wurde 2016 initial zugelassen als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL:</p> <ul style="list-style-type: none">• die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten <p>A. oder</p> <ul style="list-style-type: none">• die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat. <p>Als Orphan-Arzneimittel erhielt Venetoclax eine bedingte Zulassung („conditional marketing authorisation“, CMA), die mit Auflagen hinsichtlich der Erhebung zusätzlicher Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit verbunden ist (1). In dieser Indikation wurde der Zusatznutzen von Venetoclax bereits 2017 bewertet. Der Zusatznutzen galt aufgrund des Orphan-Drug-Status als belegt, das Ausmaß wurde vom G-BA als nicht quantifizierbar eingestuft. Der Beschluss wurde in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten befristet (14).</p> <p>Im Rahmen der Indikationserweiterung zur Behandlung in Kombination mit Rituximab von erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, wurde der Orphan-Drug-Status durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) überprüft. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) beantragte formal die Aufhebung des Orphan-Drug-Status vor der endgültigen Stellungnahme des Ausschusses (15).</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 7</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 42</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Venetoclax ist in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL zugelassen, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, also Patienten mit einer rezidivierten/refraktären CLL (R/R-CLL). Die therapie relevanten Patientenpopulationen unterscheiden sich hinsichtlich des Vorliegens einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und/oder Eignung für eine CIT. Daraus ergeben sich zwei Fragestellungen, die in Tabelle 1 dargestellt sind.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax</p> <table border="1" data-bbox="315 836 1193 1289"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 836 439 932">Fragestellung</th> <th data-bbox="439 836 835 932">Indikation</th> <th data-bbox="835 836 1193 932">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 932 439 1114">1</td> <td data-bbox="439 932 835 1114">erwachsene Patienten^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die <u>keine</u> 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist^c</td> <td data-bbox="835 932 1193 1114">eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1114 439 1289">2</td> <td data-bbox="439 1114 835 1289">erwachsene Patienten^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht geeignet ist^e</td> <td data-bbox="835 1114 1193 1289">Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best Supportive Care^f</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und dass eine</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	erwachsene Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die <u>keine</u> 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist ^c	eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^d	2	erwachsene Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht geeignet ist ^e	Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best Supportive Care ^f	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	erwachsene Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die <u>keine</u> 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist ^c	eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^d									
2	erwachsene Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht geeignet ist ^e	Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best Supportive Care ^f									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c: In der Bewertung als CIT-Population bezeichnet.</p> <p>d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen gemäß G-BA Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab von der ZVT mit umfasst.</p> <p>e: In der Bewertung als Hochrisikopopulation bezeichnet.</p> <p>f: Best Supportive Care (BSC) nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat; als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CIT: Chemo-/Immuntherapie</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 7</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 70–72</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt. Die definierten Fragestellungen entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Venetoclax in der Kombination mit Rituximab (16).</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Fragestellung 1 beinhaltet Patienten mit R/R-CLL, die keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist. Für diese Patienten ist die ZVT die patientenindividuelle CIT. Gemäß G-BA stellen hierzu Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib + Bendamustin</p>	<p>Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation können auch in der zweiten Therapielinie von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren. Eine Therapieentscheidung soll dabei unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie gefällt werden. Auch eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist möglich. Unter diesen Voraussetzungen stellen Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) mögliche, von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasste Therapieoptionen dar.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Idelalisib (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab) und Ibrutinib als Einzelsubstanz ist für diese Teilpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet bisher nicht</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>+ Rituximab von der ZVT mit umfasst.</p> <p>Die Fragestellung 2 umfasst Patienten mit R/R-CLL, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht geeignet ist. Für diese Patienten ist die ZVT Ibrutinib, Idelalisib + Rituximab oder Best Supportive Care (BSC).</p> <p>Die Auswahl der Therapie bei Rezidiv bzw. refraktärer Erkrankung soll unter Berücksichtigung individueller Faktoren erfolgen, zu denen neben Alter und Komorbiditäten des Patienten vor allem die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer gehören (3). Bei einem Spätrezidiv der CLL ist, wenn keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation vorliegen, die Behandlung mit einer CIT grundsätzlich möglich und wird in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (3;4). Bei Frührezidiven bzw. refraktärer Erkrankung werden aber aktuell die BCRi Ibrutinib und Idelalisib + Rituximab sowie Venetoclax + Rituximab empfohlen (3;4;6;8;17).</p> <p>Der vom G-BA festgelegten ZVT stimmt die AkdÄ grundsätzlich zu.</p>	<p>belegt (siehe Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen vom 21. Juli 2016, 15. September 2016 und 16. März 2017).</p> <p>Für Patienten der vorliegenden Teilpopulation mit mindestens zwei Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination aus Ibrutinib, Bendamustin und Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst. Für diese Patientengruppe wurde vom G-BA gegenüber Bendamustin mit Rituximab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss von 16. März 2017).</p> <p>Der G-BA hat deshalb für vorbehandelte Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sprechen deutlich schlechter auf eine Chemo-Immuntherapie an, eine Remission ist meist nur von kurzer Dauer. Leitlinien empfehlen in dieser Therapiesituation eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib/Rituximab.</p> <p>Der G-BA hat Rahmen der Nutzenbewertung für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, sowohl für Ibrutinib als auch für Idelalisib mit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Rituximab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Insbesondere bei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation zeigten sich dabei klinisch relevante Vorteile. Bei den Bewertungen wurde jedoch auf Patienten abgestellt, für die eine Chemotherapie aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes, der Anzahl der Vortherapien oder bestehender Kontraindikationen nicht angezeigt ist. Es ist allerdings trotz der limitierten Evidenz davon auszugehen, dass auch bei Patienten, die gegenüber einer vorangegangene Chemo-Immuntherapien refraktär waren oder nur ein kurzes Rezidiv-freies Intervall zeigten, eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib mit Rituximab vorzuziehen wäre, auch wenn diese Patienten, bezogen auf Ihren Allgemeinzustand, grundsätzlich für eine erneute Chemo-Immuntherapie infrage kommen würden.</p> <p>Nach dem Versagen von Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab bei der Primärbehandlung der CLL gibt es keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen BCRi. Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen. Best-Supportive-Care ist dabei nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab versagt hat, Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mit Venetoclax als Monotherapie steht eine weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert auf Grundlage der Evidenz, die dem Beschluss vom 15. Juni 2017 zugrunde lag, jedoch derzeit nicht abschließend beurteilbar ist. Der Beschluss vom 15. Juni 2017 wurde aufgrund der limitierten Datenbasis bis Juni 2022 befristet, verbunden mit der Auflage weitergehende Studienevidenz für Venetoclax als Monotherapie zu generieren.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8–9, 11– 12</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 119–145</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 122–123</p> <p>IQWiG Dossier-</p>	<p><u>Vorgelegte Evidenz</u></p> <p>Der pU legt für beide Fragestellungen die Ergebnisse der MURANO-Studie vor (18). MURANO ist eine noch laufende multizentrische, randomisierte, offene und aktiv kontrollierte (zweiarmige) Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden unabhängig vom 17p-Deletions- bzw. TP53-Mutationsstatus erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine und nicht mehr als drei Vortherapien erhalten haben. Insgesamt wurden 389 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Venetoclax + Rituximab und Bendamustin + Rituximab randomisiert.</p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Für die Fragestellung 1 schließt der pU die Patienten ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation und mit niedrigem Risikostatus gemäß Stratifizierungsfaktor der Studie (Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer CIT) ein: 74 Patienten im Venetoclax + Rituximab-Arm und 66 im Bendamustin + Rituximab-Arm (CIT-Population).</p>	<p>Die Operationalisierung der CIT-Population im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation mit Rezidiv nach mehr als 12 Monate nach Chemotherapie oder 24 Monate nach Chemoimmuntherapie) wird als adäquat und für die Versorgungspraxis repräsentativ für Patienten, für die eine</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung S. 8–10	<p>Aus Sicht des IQWiG ist damit die Umsetzung einer patientenindividuellen CIT im Sinne der ZVT nicht gegeben, weil die Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm nicht patientenindividuell getroffen wurde, sondern alle Patienten in diesem Studienarm einheitlich Bendamustin + Rituximab bekamen. Daher wird die Studie als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab gegenüber der ZVT eingestuft.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Auch für Fragestellung 2 reicht der pU die Daten der MURANO-Studie ein, in die aus seiner Sicht Patienten der Hochrisikopopulation eingeschlossen sind. Für diese Population berücksichtigt der pU Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und Patienten ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation mit hohem Risikostatus nach Stratifizierung durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IXRS) (definiert als Vorliegen einer 17p-Deletion, kein Ansprechen auf ein Therapieregime mit Chemotherapie in der Erstlinie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer Chemotherapie oder Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach einer CIT) (Hochrisikopopulation).</p> <p>Der pU gibt zwar an, die Daten der Hochrisikopopulation der Studie MURANO lediglich ergänzend darzustellen, da der Vergleich nicht gegen die ZVT erfolgt. Abweichend von dieser Angabe werden aber die Daten der MURANO-Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens in dieser Population herangezogen. Dafür wird ein indirekter Vergleich mit den Ergebnissen aus verschiedenen Studien mit Ibrutinib angestrebt, der lediglich</p>	<p>Chemoimmuntherapie angezeigt ist, erachtet.</p> <p>In Übereinstimmung mit den Einschätzungen der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird davon ausgegangen, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab für einen großen Teil der Patienten im vorliegenden Teilanwendungsgebiet die primäre Therapieoption darstellt. Grundsätzlich sind vom Teilanwendungsgebiet jedoch auch Patienten umfasst, für die andere Therapieoptionen, beispielsweise eine Therapie mit FCR, geeigneter gewesen wäre. Der G-BA geht gleichwohl davon aus, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab für die überwiegende Anzahl der Patienten im vorliegenden Fall eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.</p> <p>Eine Auswahl der Therapie durch den Studienarzt war im Rahmen der MURANO-Studie dennoch nicht möglich. Insofern wurden die weiteren Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegend nicht abgebildet.</p> <p>Die Ergebnisse der MURANO-Studie können folglich nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens in der gesamten Teilpopulation a) herangezogen werden. Die Aufteilung der Population in Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a1) und Patienten, für die eine</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 123–124, 656–665, 675–681</p>	<p>deskriptiv erfolgt. Der pU möchte damit die Einordnung der verfügbaren Evidenz zu Venetoclax + Rituximab für die Hochrisikopopulation gegenüber Ibrutinib als ZVT ermöglichen.</p> <p>Das IQWiG beurteilt dieses Vorgehen als nicht sachgerecht, da es sich um die reine Gegenüberstellung von Ergebnissen einzelner Arme aus verschiedenen Studien bei zusätzlich fehlender Berücksichtigung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der Operationalisierungen der Endpunkte handelt. Daher sind aus Sicht des IQWiG die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um einen Vorteil oder einen Nachteil von Venetoclax + Rituximab in der Hochrisikopopulation gegenüber Ibrutinib zu belegen.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p><u>Fragestellung 1: CIT-Population</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Umsetzung der ZVT mit Bendamustin + Rituximab akzeptabel.</p> <p>Das IQWiG führt korrekterweise aus, dass neben Bendamustin + Rituximab für Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist, verschiedene Therapieoptionen infrage kommen. Das kann z. B. eine Wiederholung der Primärtherapie sein, z. B. Bendamustin + Rituximab oder aber auch Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR-Schema) (3;4;6;7).</p> <p>Der Anteil der Patienten in der Gesamtpopulation der Studie MURANO, die zuvor bereits Bendamustin (in Kombination mit Rituximab) erhielten, ist sehr gering (4 im Arm Venetoclax +</p>	<p>andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a2) ist daher sachgerecht.</p> <p>Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können unter Berücksichtigung der MURANO-Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse mit einem Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine verwertbaren Angaben vor.</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens in Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse der zuvor beschriebenen, pivotalen Studie MURANO herangezogen. Im Dossier wurden hierzu die Ergebnisse einer vom Unternehmer definierten Hochrisikopopulation (Patienten mit bekannter 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, behandlungsrefraktäre Patienten und Patienten mit Rezidiv nach weniger als 12 Monaten) ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtstudienpopulation der MURANO-Studie dargestellt.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorgelegten Datenbasis nicht möglich, da aus dem</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rituximab bzw. 5 im Arm Bendamustin + Rituximab) (19). Auch wenn tatsächlich deutlich mehr Patienten der Gesamtpopulation als vorherige CLL-Therapie das FCR-Schema bekamen, ist das alleine kein nachvollziehbarer Grund, dass eine Wiederholung der Primärtherapie mit FCR grundsätzlich erfolgen muss oder infrage kommt. Wie das IQWiG zu Recht ausführt, kann laut deutscher S3-Leitlinie eine Fludarabin-basierte Therapie auf eine Bendamustin-basierte Therapie umgestellt werden und umgekehrt.</p> <p>Die Rekrutierung in die MURANO-Studie erfolgte zwischen dem 31.03.2014 und 23.09.2015 an 109 Zentren in 20 Ländern (18). Auch wenn derzeit in keiner der Leitlinien Bendamustin + Rituximab als bevorzugte Wahl gegenüber weiteren dort aufgeführten Therapieoptionen für die Zielpopulation benannt wird, kann daraus nicht auf den zum Zeitpunkt des Studienbeginn allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse geschlossen werden. Zu diesem Zeitpunkt waren weder Ibrutinib noch Idelalisib zugelassen, die Wirkstoffkombination Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab weder zugelassen noch etabliert. Eine Überlegenheit gegenüber dieser speziellen Therapieoption ist tatsächlich aus den vorgelegten Daten nicht abzuleiten. Allerdings käme diese Therapieoption nur für Patienten in der dritten Therapielinie infrage und somit nur für eine Minderheit der Patienten. Praktisch gesehen hat diese Vergleichstherapie hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen den Nachteil, dass sowohl Chemotherapie als auch zielgerichtete Therapien gegeben werden, und dass Ibrutinib dauerhaft bis zum Progress gegeben wird.</p> <p>Über 80 % der Patienten der Gesamtpopulation erhielten als</p>	<p>vorgelegten Vergleich von Venetoclax mit Rituximab gegenüber Bendamustin und Rituximab keine Rückschlüsse auf Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der bewertungsgegenständlichen Teilpopulation möglich sind.</p> <p>Ergänzend stellt der pharmazeutische Unternehmer einzelne Ergebnisse zum OS, PFS und zum Ansprechen aus verschiedenen Studien, in denen Ibrutinib untersucht wurde (RESONATE, RESONATE-17, CLL3002, NCT01500733, Compassionate Use Programm der Polish Adult Leukaemia Group, PCYC-1102-CA), deskriptiv den Ergebnissen zu Venetoclax mit Rituximab aus der MURANO-Studie gegenüber.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer nutzt hierfür allerdings keinerlei Adjustierungsverfahren und diskutiert auch nicht hinreichend die Vergleichbarkeit der jeweiligen Populationen. Die Gegenüberstellung umfasst auch nicht alle für die Nutzenbewertung relevanten Endpunktkategorien. Das Vorgehen ist insgesamt nicht geeignet, um für die Nutzenbewertung zu berücksichtigende, vergleichende Ergebnisse zum Nachweis eines Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren.</p> <p>Der Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten, für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 9	<p>vorherige CLL-Therapie Fludarabin, etwa 15 % waren darauf refraktär (18;20). In dieser Konstellation ist es aus klinischer Sicht nicht zu erwarten, dass sich die behandelnden Ärzte bei einer großen Zahl der Patienten für ein erneutes FCR-Schema als konventionelle CIT entschieden hätten. Zudem ist nach den vorliegenden Daten aus anderen Studien nicht davon auszugehen, dass das FCR-Schema ein wesentlich besseres Ansprechen als Bendamustin + Rituximab erreicht hätte. Dafür spricht auch die Subgruppenanalyse, die zeigt, dass der Unterschied bezüglich des Risikos für Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod zwischen beiden Armen (Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab) in der p17/p53-Wildtyp Kohorte ebenso groß war, wie in der p17-Deletion/p53-Mutation-Kohorte, bei der man insbesondere einen Nachteil für Bendamustin + Rituximab hätte erwarten können (18).</p> <p>Weiterhin führt das IQWiG an, dass – selbst wenn es keine Gründe gegen eine Therapie mit Bendamustin + Rituximab für die Patienten in der Studie MURANO gab – im Umkehrschluss jedoch nicht gilt, dass diese Kombination den weiteren zur Verfügung stehenden Therapieoptionen vorzuziehen ist. Dies ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass dies auch umgekehrt gilt: Es ist nicht belegt, dass andere zur Verfügung stehende Therapieoptionen hätten vorgezogen werden müssen.</p> <p>Die Patienten wurden an 109 Zentren in 20 Ländern von Studienärzten eingeschlossen. Es kann nicht <i>per se</i> – nur aufgrund der Finanzierung durch den pU – davon ausgegangen werden, dass dabei alle CLL-Patienten eines Zentrums eingeschlossen wurden, ungeachtet dessen, welche Therapieoptionen für jeden</p>	<p>die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 124, 675</p>	<p>einzelnen Patienten überhaupt infrage gekommen wären.</p> <p>Die Therapiewahl orientiert sich bei der Erstlinientherapie der CLL an der Komorbidität (ermittelt z. B. durch den CIRS(Cumulative Illness Rating Scale)-Score), am genetischen Status, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Für die Auswahl der Rezidivtherapie sollen neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer berücksichtigt werden.</p> <p>Damit lässt sich aus Sicht der AkdÄ nicht <i>per se</i> ausschließen, dass Bendamustin + Rituximab einer Umsetzung der patientenindividuellen CIT im Sinne der ZVT entspricht.</p> <p><u>Fragestellung 2: Hochrisikopopulation</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt dem pU und dem IQWiG dahingehend zu, dass die in der MURANO-Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Bendamustin + Rituximab) nicht der vom G-BA festgelegten ZVT (Ibrutinib, Idelalisib + Rituximab oder BSC) entspricht und somit für die relevante Patientenpopulation kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorliegt.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 153–468</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen (CIT-Population)</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Armen zum Datenschnitt vom 08.05.2018 nicht erreicht. Es traten 4 (5,4 %) Todesfälle im Arm Venetoclax + Rituximab und 10 (15,2 %) im Arm Bendamustin + Rituximab auf. Der Unterschied war statistisch</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab liegen für die zu betrachtende Teilpopulation Ergebnisse der MURANO-Studie zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>signifikant <i>zugunsten</i> von Venetoclax + Rituximab (Hazard-Ratio (HR) 0,32 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,10–1,02); p = 0,0426).</p> <p>Morbidität</p> <p>In der CIT-Population betrug das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung (Datenschnitt vom 08.05.2018) im Venetoclax + Rituximab-Arm 44,3 Monate vs. 24,2 Monate im Bendamustin + Rituximab-Arm. Im Venetoclax + Rituximab-Arm hatten 16 Patienten (21,6 %) eine Krankheitsprogression, im Bendamustin + Rituximab-Arm 47 Patienten (71,2 %) (HR 0,13 (95 % CI 0,07–0,23); p < 0,0001).</p> <p>In der Bewertung durch das unabhängige Bewertungsgremium (Independent Reviewing Committee, IRC) zum Datenschnitt vom 07.05.2017 betrug das mediane PFS im Bendamustin + Rituximab-Arm 22,8 Monate und wurde im Venetoclax + Rituximab-Arm nicht erreicht. Die Ergebnisse zu den Mortalitätsendpunkten sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität</p> <table border="1" data-bbox="320 1038 1189 1372"> <thead> <tr> <th data-bbox="320 1038 568 1201">Endpunkt</th> <th data-bbox="568 1038 777 1201">Venetoclax + Rituximab (N = 74)</th> <th data-bbox="777 1038 983 1201">Bendamustin + Rituximab (N = 66)</th> <th data-bbox="983 1038 1189 1201">Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="568 1201 777 1270">n (%)</th> <th data-bbox="777 1201 983 1270">n (%)</th> <th data-bbox="983 1201 1189 1270">HR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="320 1270 1189 1310">PFS*</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 1310 568 1372">IRC-Bewertung, Datenschnitt vom</td> <td data-bbox="568 1310 777 1372">7 (9,5)</td> <td data-bbox="777 1310 983 1372">34 (51,5)</td> <td data-bbox="983 1310 1189 1372">0,11 (0,05–0,25) < 0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Venetoclax + Rituximab (N = 74)	Bendamustin + Rituximab (N = 66)	Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab		n (%)	n (%)	HR (95 % CI) p-Wert	PFS*				IRC-Bewertung, Datenschnitt vom	7 (9,5)	34 (51,5)	0,11 (0,05–0,25) < 0,0001	<p>Nebenwirkungen vor.</p> <p>Venetoclax in Kombination mit Rituximab verlängert gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab statistisch signifikant das Gesamtüberleben, jedoch auf Grundlage bislang nur weniger Ereignisse.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine zu berücksichtigenden Unterschiede zwischen den Interventionen vor.</p>
Endpunkt	Venetoclax + Rituximab (N = 74)	Bendamustin + Rituximab (N = 66)	Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab															
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) p-Wert															
PFS*																		
IRC-Bewertung, Datenschnitt vom	7 (9,5)	34 (51,5)	0,11 (0,05–0,25) < 0,0001															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	07.05.2017				
	Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 08.05.2018	16 (21,6)	47 (71,2)	0,13 (0,07–0,23) < 0,0001	
	ORR*			RR (95 % CI) p-Wert	
	IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017	73 (98,6)	53 (80,3)	1,23 (1,09–1,39) 0,001	
	Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 08.05.2018	73 (98,6)	56 (84,8)	1,16 (1,05–1,29) 0,005	
	Komplette Remission (CR)*				
	IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017	11 (14,9)	4 (6,1)	2,45 (0,82–7,33) 0,1084	
	Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 08.05.2018	24 (32,4)	9 (13,6)	2,38 (1,19–4,74) 0,0139	
	Minimale Resterkrankung (MRD)				
	Datenschnitt vom 07.05.2017	64 (86,5)	19 (28,8)	3,00 (2,03–4,44) < 0,0001	
	Ansprechdauer			HR (95 % CI) p-Wert	
	Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod) Datenschnitt vom 08.05.2018	15 (20,5)	42 (75,0)	0,14 (0,07–0,26) < 0,0001	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mediane Ansprechdauer in Monaten Datenschnitt vom 08.05.2018	40,0	24,1	–
	<p>*stratifizierte Analyse nach 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio, geschätzt aus dem Cox-Regressionsmodell; IRC: Independent reviewing committee; ORR: Gesamtansprechrate; RR: relatives Risiko</p>			
	<p><u>Symptomatik</u></p> <p>Die Symptomatik wurde anhand der Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und der Einzelsymptome (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Belastung) des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) erhoben. Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) evaluiert.</p> <p>Die Rücklaufquoten der Fragebögen nahmen während der Studiendauer stark ab und lagen z. T. deutlich unter 30 %. Angesichts der sehr geringen Rücklaufquoten ist die klinische Relevanz der dargestellten Ergebnisse nicht beurteilbar.</p> <p>In der CIT-Population zeigte sich lediglich für das Symptom „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zuungunsten</i> von Venetoclax + Rituximab zum Zeitpunkt EOCTR(End of Combination Treatment Response Visit)-Visite. Die EOCTR-Visite sollte gemäß Studienprotokoll 12 Wochen (frühestens 8 Wochen)</p>			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach Tag 1 des letzten Zyklus der Kombinationsbehandlung durchgeführt werden.</p> <p>Zudem waren die Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung der Appetitlosigkeit und der Diarrhöe (Abnahme des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte) statistisch signifikant <i>zuungunsten</i> von Venetoclax + Rituximab.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben. Für die CIT-Population zeigten sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die vorgelegten Daten der MURANO-Studie zeigen die Überlegenheit von Venetoclax + Rituximab gegenüber Bendamustin + Rituximab bei vorbehandelten R/R-CLL-Patienten ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie PFS, Gesamtansprechrates (ORR), komplette Remission (CR) und minimale Resterkrankung (MRD). Die mediane Ansprechdauer in Monaten ist unter Venetoclax + Rituximab doppelt so hoch.</p> <p>Daten der Follow up-Phase der Studie nach einer medianen Beobachtungszeit von drei Jahren zeigen eine sehr hohe Rate an molekularen Remissionen sowie ein langes PFS, von der die Patienten auch nach Abschluss der zweijährigen Behandlungsphase profitieren und zwar in allen Subgruppen. Eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	Progression zeigte sich nach Abschluss der Venetoclax-Gabe bei lediglich 12 % der Patienten (21).																									
Dossier pU Modul 4A, S. 469–528	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Ausgewählte Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden sind für die CIT-Population in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="315 651 1193 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 651 568 948">Endpunkt</th> <th data-bbox="568 651 779 948">Venetoclax + Rituximab (N = 74)</th> <th data-bbox="779 651 990 948">Bendamustin + Rituximab (N = 66)</th> <th data-bbox="990 651 1193 948">Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="568 948 779 1018">n (%)</th> <th data-bbox="779 948 990 1018">n (%)</th> <th data-bbox="990 948 1193 1018">HR (95 % CI) p-Wert OR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1018 568 1066">UE</td> <td data-bbox="568 1018 779 1066">74 (100,0)</td> <td data-bbox="779 1018 990 1066">64 (97,0)</td> <td data-bbox="990 1018 1193 1066">0,81 (0,57–1,13) 0,1657</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1066 568 1145">SUE</td> <td data-bbox="568 1066 779 1145">28 (37,8)</td> <td data-bbox="779 1066 990 1145">25 (37,9)</td> <td data-bbox="990 1066 1193 1145">0,39 (0,20–0,73) 0,0046 1,00 (0,50–1,98) 0,9960</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1145 568 1273">schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="568 1145 779 1273">59 (79,7)</td> <td data-bbox="779 1145 990 1273">43 (65,2)</td> <td data-bbox="990 1145 1193 1273">1,04 (0,69–1,57) 0,8474 2,10 (0,98–4,50) 0,0551</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1273 568 1369">Abbruch wegen UE*</td> <td data-bbox="568 1273 779 1369">12 (16,2)</td> <td data-bbox="779 1273 990 1369">7 (10,6)</td> <td data-bbox="990 1273 1193 1369">0,36 (0,09–1,40) 0,1252 1,63 (0,60–4,43)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Venetoclax + Rituximab (N = 74)	Bendamustin + Rituximab (N = 66)	Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab		n (%)	n (%)	HR (95 % CI) p-Wert OR (95 % CI) p-Wert	UE	74 (100,0)	64 (97,0)	0,81 (0,57–1,13) 0,1657	SUE	28 (37,8)	25 (37,9)	0,39 (0,20–0,73) 0,0046 1,00 (0,50–1,98) 0,9960	schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	59 (79,7)	43 (65,2)	1,04 (0,69–1,57) 0,8474 2,10 (0,98–4,50) 0,0551	Abbruch wegen UE*	12 (16,2)	7 (10,6)	0,36 (0,09–1,40) 0,1252 1,63 (0,60–4,43)	<p>Nahezu alle Patienten in beiden Studienarmen hatten im Verlauf der jeweiligen Behandlung ein unerwünschtes Ereignis (100 % vs. 97,0 %).</p> <p>Bei nahezu identischen Gesamtraten (37,8 % vs. 37,9 %) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venetoclax mit Rituximab hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) vor (HR 0,39 [95 %-KI: 0,20; 0,76]; p-Wert 0,005). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SUEs betrug im Vergleichsarm 8,8 Monate; im Interventionsarm wurde die mediane Zeit noch nicht erreicht.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE von Grad ≥ 3 zeigten sich bei 79,7 % der Patienten im Interventionsarm, bzw. bei 65,2 % der Patienten im Vergleichsarm, nach median 3,1 bzw. 3,7 Monaten. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.</p> <p>Im Interventionsarm brachen 16,2 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, im Vergleichsarm 10,6 %. Der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.</p> <p>Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigten sich in den Ereigniszeitanalysen ausschließlich Vorteile der Intervention hinsichtlich der PTs (Preferred term) jeglichen</p>
Endpunkt	Venetoclax + Rituximab (N = 74)	Bendamustin + Rituximab (N = 66)	Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab																							
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) p-Wert OR (95 % CI) p-Wert																							
UE	74 (100,0)	64 (97,0)	0,81 (0,57–1,13) 0,1657																							
SUE	28 (37,8)	25 (37,9)	0,39 (0,20–0,73) 0,0046 1,00 (0,50–1,98) 0,9960																							
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	59 (79,7)	43 (65,2)	1,04 (0,69–1,57) 0,8474 2,10 (0,98–4,50) 0,0551																							
Abbruch wegen UE*	12 (16,2)	7 (10,6)	0,36 (0,09–1,40) 0,1252 1,63 (0,60–4,43)																							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
				0,3365	<p>Schweregrads zu Übelkeit, Erbrechen, infusionsbedingten Reaktionen, vermindertem Appetit, Dyspnoe und Ausschlag. Hinsichtlich des SOCs (System Organ Class) Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich auf Ebene der SUEs ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venetoclax in Kombination mit Rituximab (HR: 0,33 [95 %-KI: 0,12; 0,94]; p-Wert 0,038).</p> <p>Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich Effekte zugunsten von Venetoclax in Kombination mit Rituximab vor. Das Ausmaß der Verbesserungen wird in der Gesamtschau als moderat bewertet.</p> <p>Auf Ebene der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigten sich Vorteile maßgeblich bei unerwünschten Ereignissen, die in der Versorgung als beherrschbar und hinreichend gut behandelbar angesehen werden.</p> <p>In der Gesamtschau liegt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein geringer Zusatznutzen vor.</p>
	Tumorlysesyndrom	2 (2,7)	0 (0,0)	n. b.	
	Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	39 (52,7)	25 (37,9)	1,21 (0,72–2,04) 0,4622	
	Febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (2,7)	6 (9,1)	0,29 (0,06–1,42) 0,1262	
	Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3)	8 (10,8)	10 (15,2)	0,38 (0,13–1,15) 0,088	
	Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	4 (5,4)	6 (9,1)	0,43 (0,11–1,72) 0,2334	
	Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE Grad ≥ 3)	2 (2,7)	4 (6,1)	0,43 (0,08–2,36) 0,3178	
	<p>*Von den 12 Patienten mit Ereignis traten diese Ereignisse bei 9 Patienten in der Monotherapiephase und bei 3 Patienten in der Kombinationstherapiephase auf. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio, unstratifiziert geschätzt aus dem Cox-Regressionsmodell; RR: relatives Risiko; OR: Odds Ratio, unadjustiert</p>				
<p>In der CIT-Population betrafen die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) (≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) die Systemorganklassen (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (u. a. Pneumonie, Sepsis, Sinusitis), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (u. a. febrile Neutropenie, autoimmunhämolytische Anämie, Thrombozytopenie) und gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (u. a. verschiedene Karzinome).</p> <p>Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich bei den häufigsten</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SUE hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von Venetoclax + Rituximab.</p> <p>Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) betrafen die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Neutropenie trat numerisch häufiger unter Venetoclax + Rituximab, Anämie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie numerisch häufiger unter Bendamustin + Rituximab auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bestand lediglich hinsichtlich der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen <i>zugunsten</i> von Venetoclax + Rituximab.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die häufigsten SUE unter Venetoclax waren Tumorlysesyndrom, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen, Diarrhö und Übelkeit.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht derzeit kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Venetoclax im Vergleich zur ZVT.</p>	
	<p><u>Klinische Aspekte</u></p> <p>Die CLL kann sehr indolent verlaufen, sodass für viele Patienten eine spezifische Therapie nicht oder erst nach mehreren Jahren der Beobachtung („Watch-and-wait“-Strategie) notwendig wird. Wenn eine Therapie eingeleitet werden muss, sind die Ansprechraten zunächst meist hoch. Endgültige Heilungen sind jedoch die Ausnahme, sodass regelhaft Rezidive auftreten und</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wiederholte medikamentöse Therapien mit palliativer Zielsetzung notwendig machen. Auch Rezidive lassen sich häufig erfolgreich therapieren. Die Ansprechrate und Dauer des Ansprechens nehmen im Durchschnitt jedoch deutlich ab. Bei einem Teil der Patienten lassen biologische Eigenschaften (insbesondere Verlust oder Veränderungen von p53 auf Chromosom 17p) von vornherein eine schlechtere Ansprechrate, insbesondere auf konventionelle CIT erwarten. Die gängigsten Schemata sind mit abnehmender Therapieintensität Fludarabin + Cyclophosphamid, Bendamustin oder Chlorambucil, jeweils kombiniert mit einem Antikörper gegen CD20 (z. B. Rituximab, Ofatumumab).</p> <p>Die Therapieoptionen der CLL haben sich im letzten Jahrzehnt deutlich erweitert mit drei neuen Wirkstoffen: Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax. Für diese drei Wirkstoffe haben sich bereits in den Zulassungsstudien hohe Ansprechraten – auch bei rezidierten und refraktären Patienten – gezeigt, sodass sie in der Regel als Dauertherapie bis zum Progress gegeben werden.</p> <p>Für die Patienten mit R/R-CLL, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen, ist neben der Behandlung mit einem BCRi die Gabe von Venetoclax + Rituximab derzeit eine relevante Therapieoption.</p> <p>Für Patienten mit R/R-CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, bei denen eine CIT angezeigt ist, erzielt die Behandlung mit Venetoclax + Rituximab gute Ergebnisse.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die MURANO-Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab in den vorliegenden Fragestellungen nur eingeschränkt geeignet.</p> <p>In dieser Studie wurde die Überlegenheit von Venetoclax + Rituximab gegenüber Bendamustin + Rituximab gezeigt, sodass aus Sicht der AkdÄ für Venetoclax + Rituximab ein Zusatznutzen gegenüber einer CIT besteht, dessen Ausmaß allerdings derzeit nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bewertet die AkdÄ die qualitative Ergebnissicherheit der vorgelegten Studie als mäßig, da lediglich eine Studie mit statistisch signifikanten Effekten v. a. auf Surrogatendpunkte wie ORR, CR und MRD vorliegt. Aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben fehlen und der Effekt bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist unklar. Damit liegt lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber den BCRi für die Hochrisikopatienten, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen, ist anhand der vorgelegten Daten nicht sicher ableitbar, da direkte Vergleiche mit den BCRi fehlen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Studienbeginns waren weder Ibrutinib noch Idelalisib zugelassen und die Kombination Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab weder zugelassen noch etabliert. Eine Überlegenheit gegenüber diesen Therapieoptionen ist tatsächlich aus den vorgelegten Daten nicht abzuleiten.</p>	<p>Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung wird auf Grundlage der positiven Effekte ein geringer Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab in Teilpopulation a1) festgestellt. Es liegt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, insbesondere hinsichtlich einer moderaten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ ist eine Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten zu fordern. Aufgrund der fehlenden Sanktionsmechanismen ist dies für den pU derzeit ohne Konsequenzen. Auch wenn der pU behauptet, die „beste verfügbare Evidenz vorgelegt“ zu haben, reicht diese nicht aus, um den Zusatznutzen von Venetoclax sicher zu quantifizieren. Im Sinne der Transparenz, Arzneimittel- und Patientensicherheit wären daher weitere, aussagekräftige Daten besonders patientenrelevant. Dazu gehört insbesondere der längerfristige Effekt von Venetoclax auf harte Endpunkte wie OS bzw. auf die Verlängerung des PFS in Verbindung mit einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Bei erwachsenen Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht geeignet ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Venclyxto® - Venetoclax: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/venclyxto-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004106/0000, EMA/725631/2016. London, 13. Oktober 2016.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2013/2014 – Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 20. März 2019). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge für den Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLI_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2019). AWMF-Register-Nummer: 017-032OL. Langversion 1.0, Stand: März 2018.
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al.: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v78-v84.
5. Tresckow JV, Eichhorst B, Bahlo J, Hallek M: The Treatment of Chronic Lymphatic Leukemia. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 41-46.
6. Committee EG: Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies). *Ann Oncol* 2017; 28: iv149-iv152.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@pdf-latest?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-cll.pdf> (letzter Zugriff: 20. März 2019). Stand: Januar 2017.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 20. März 2019). Version 3.2019, Stand: 21. Februar 2019.
9. Neue Behandlung der Chronischen Lymphatischen Leukämie: Hemmung der Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor. *Der Arzneimittelbrief* 2014; 48: 59-60.
10. Neues onkologisches Arzneimittel: Idelalisib (Zydelig®). *Der Arzneimittelbrief* 2015; 49: 2-4.
11. Gentile M, Petrunaro A, Uccello G et al.: Venetoclax for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 1307-1316.
12. Huber H, Edenhofer S, Estenfelder S, Stilgenbauer S: Profile of venetoclax and its potential in the context of treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 645-656.
13. Borg MA, Clemmons A: Venetoclax: A novel treatment for patients with del(17p) chronic lymphocytic leukemia. *J Adv Pract Oncol* 2017; 8: 647-652.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §

35a Abs. 5 SGB V – Venetoclax: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2019). Berlin, 15. Juni 2017.

15. European Medicines Agency (EMA): Venclyxto® – Venetoclax: Withdrawal Assessment Report – Orphan Maintenance of an orphan medicinal product submitted for type II variation application: Venclyxto. Treatment of chronic lymphocytic leukaemia. EU/3/12/1080 (EMA/OD/124/12). Sponsor: Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/venclyxto-withdrawal-assessment-report-orphan-maintenance_en.pdf (letzter Zugriff: 20. März 2019). Treatment of chronic lymphocytic leukaemia EU/3/12/1080 (EMA/OD/124/12), Sponsor: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. London, 12. Oktober 2018.

16. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: November 2018.

17. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N et al.: Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018; 182: 344-359.

18. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al.: Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1107-1120.

19. Copur MS, Gauchan D, Crockett D: Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 2142-2143.

20. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al.: Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2018; 378: 1107-1120.

21. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P et al.: Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 269-277.

5.4 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.03.2019
Stellungnahme zu	Venetoclax/Venclyxto®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen-Cilag GmbH reicht als Hersteller von Ibrutinib, das ebenfalls in dem vorliegend zur Bewertung stehenden Indikationsgebiet zugelassen ist, nachfolgende Stellungnahme ein.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung; S.11	<p>Anmerkung durch das IQWiG:</p> <p>„Vergleich zu Ibrutinib</p> <p><i>Der pU weist außerdem darauf hin, dass gemäß Leitlinie [11] die vom G-BA festgelegte Option BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich für Patientinnen und Patienten, die aufgrund von schweren Komorbiditäten für keine aktive Therapie mehr in Frage kommen, eine Therapieoption darstelle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß pU von den Leitlinien [11,12,14] an erster Stelle die Therapie mit Ibrutinib genannt.</i></p> <p><i>Um eine Einordnung der verfügbaren Evidenz zu Venetoclax + Rituximab für die Hochrisikopopulation gegenüber Ibrutinib zu ermöglichen, beabsichtigt der pU, die Ergebnisse zu Venetoclax + Rituximab aus der Studie MURANO den Ergebnissen aus verschiedenen Studien mit Ibrutinib deskriptiv gegenüberzustellen. Die Informationsbeschaffung des pU identifiziert 6 Studien, in denen Ibrutinib als Monotherapie verabreicht wurde (RESONATE, RESONATE-17, CLL3002, NCT01500733, Compassionate Use Programm der Polish Adult Leukaemia Group, PCYC-1102-CA [15-23]). Aus diesen Studien stellt er die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, PFS, Gesamtansprechen und zur kompletten</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Remission den Ergebnissen aus der Studie MURANO deskriptiv gegenüber. Der pU begründet diese ausschließlich deskriptive Darstellung mit Unsicherheiten bezüglich der Homogenität der zu vergleichenden Studienpopulationen und der Operationalisierung der Endpunkte.</i></p> <p><i>Die reine Gegenüberstellung von Ergebnissen einzelner Arme aus verschiedenen Studien bei zusätzlich fehlender Berücksichtigung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der Operationalisierungen der Endpunkte ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Daten sind somit nicht geeignet, um einen Vorteil oder einen Nachteil von Venetoclax + Rituximab bei Patientinnen und Patienten der Hochrisikopopulation gegenüber Ibrutinib zu belegen und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p>Anmerkung Janssen-Cilag:</p> <p>Janssen-Cilag stimmt dem IQWiG zu, dass der angeführte deskriptive Vergleich nicht geeignet ist, um einen Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber Ibrutinib als Monotherapie abzuleiten.</p> <p>Neben der fehlenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen sind die Effektunterschiede im Gesamtüberleben weder gleichgerichtet</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens in Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse der zuvor beschriebenen, pivotalen Studie MURANO herangezogen. Im Dossier wurden hierzu die Ergebnisse einer vom Unternehmer definierten Hochrisikopopulation (Patienten mit bekannter 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, behandlungsrefraktäre Patienten</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>noch dramatisch und lassen daher keine Ableitung eines Zusatznutzen zu.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ein Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber Ibrutinib bei Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, ist nicht belegt.</p>	<p>und Patienten mit Rezidiv nach weniger als 12 Monaten) ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtstudienpopulation der MURANO-Studie dargestellt.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorgelegten Datenbasis nicht möglich, da aus dem vorgelegten Vergleich von Venetoclax mit Rituximab gegenüber Bendamustin und Rituximab keine Rückschlüsse auf Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der bewertungsgegenständlichen Teilpopulation möglich sind.</p> <p>Ergänzend stellt der pharmazeutische Unternehmer einzelne Ergebnisse zum OS, PFS und zum Ansprechen aus verschiedenen Studien, in denen Ibrutinib untersucht wurde (RESONATE, RESONATE-17, CLL3002, NCT01500733, Compassionate Use Pogramm der Polish Adult Leukaemia Group, PCYC-1102-CA), deskriptiv den Ergebnissen zu Venetoclax mit Rituximab aus der MURANO-Studie gegenüber.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer nutzt hierfür allerdings keinerlei Adjustierungsverfahren und diskutiert auch nicht hinreichend die Vergleichbarkeit der jeweiligen Populationen. Die Gegenüberstellung umfasst auch nicht alle für die Nutzenbewertung relevanten Endpunktkategorien. Das Vorgehen ist insgesamt nicht geeignet, um für die Nutzenbewertung zu berücksichtigende, vergleichende Ergebnisse zum Nachweis eines Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren. Der Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, ist daher nicht belegt.
IQWiG Dossier- bewertung, S. 18	<p>Anmerkung durch das IQWiG:</p> <p>„3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation <i>Der pU verweist auf den Beschluss des G-BA zu Venetoclax aus dem Jahr 2017 und die darin enthaltenen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [22]. Der Beschluss bezieht sich ebenfalls auf eine Monotherapie mit Venetoclax und beinhaltet die gleiche Charakterisierung der Zielpopulation. Dementsprechend geht der pU von der folgenden Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation aus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>200 bis 540 Erwachsene mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten</i> ▪ <i>100 bis 160 Erwachsene mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein</i> 	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;"><i>Therapieversagen auftrat</i></p> <p>Bewertung des Vorgehens des pU</p> <p><i>Es ist nachvollziehbar, dass der pU die Angaben aus dem Beschluss zu Venetoclax aus dem Jahr 2017 heranzieht [22]. Wie in der entsprechenden Dossierbewertung beschrieben wurde [23], sind die Angaben jedoch weiterhin als unsicher einzuschätzen, insbesondere wegen der angesetzten unsicheren Anteilswerte für das Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation in den verschiedenen Therapielinien und für die Eignung einer Therapie mit einem BCRi sowie wegen der angesetzten Ansprechraten.“</i></p> <p>Anmerkung Janssen-Cilag:</p> <p>Venetoclax ist wie Ibrutinib und Idealislib für die CLL zugelassen. Während Ibrutinib für alle Patienten mit 17p-Deletion in Erstlinie zugelassen ist, kommt Idelalisib nur für diejenigen Patienten in Betracht, die aufgrund von Kontraindikationen oder Warnhinweisen nicht mit Ibrutinib behandelt werden sollen. Venetoclax ist für Patienten mit CLL zugelassen, die eine del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.</p> <p>Janssen-Cilag möchte die bereits in der Stellungnahme zu 2017-</p>	<p>Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen sind vorangegangenen Beschlüssen zu Ibrutinib und Idelalisib in der bewertungsgegenständlichen Indikation entnommen. Die hier herangezogenen Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>01-01-D-266 geäußerte Auffassung bekräftigen, dass die vom Hersteller im damaligen Dossier angegebene Spanne in Höhe von 7 % bis 15 % zur Ermittlung der Größenordnung von Patienten mit 17p-Deletion in Erstlinie nicht nachvollziehbar ist, da keine Details zur Herleitung angegeben werden, sondern sich nur allgemein auf Expertenmeinungen und die Fachinformationen von Ibrutinib und Idelalisib berufen wird (1).</p> <p>Entsprechend des Zulassungstextes kommt Ibrutinib für alle CLL-Patienten, die sich in der Erstlinie befinden, in Betracht (2). Idelalisib ist in der Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation hingegen nur für Patienten zugelassen, für die keine anderen Therapien, also auch nicht Ibrutinib, geeignet ist (3). Damit ist Ibrutinib laut Zulassung einer Therapie mit Idelalisib bei nicht vorbehandelten Patienten vorzuziehen.</p> <p>Die Populationsgröße für Ibrutinib wurde vom G-BA auf 200 bis 300 Patienten festgesetzt (4). Idelalisib kommt nur bei denjenigen Patienten in Betracht, die Ibrutinib aus Gründen einer Kontraindikation oder Warnhinweisen nicht vertragen können. Laut G-BA Beschluss wurde die Populationsgröße für Idelalisib auf 10 bis 30 Patienten festgelegt (5, 6).</p> <p>Venetoclax kommt laut Zulassungstext nur für Patienten in Betracht, die nicht für eine Therapie mit einem BCRi geeignet sind (7). Da Ibrutinib Idelalisib wie oben beschrieben laut Zulassungstext</p>	<p>Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die Anteilswerte zur Unterteilung in die Teilpopulationen ist als Annäherung zu verstehen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorzuziehen ist, kommt Venetoclax in der Erstlinie nur bei solchen Patienten zur Anwendung, die für Ibrutinib nicht in Frage kommen. Der Einsatz von Venetoclax in der Erstlinie kann somit maximal in der für Idelalisib ausgewiesenen Größenordnung von 10 bis 30 Patienten liegen.</p> <p>Die vom Hersteller angegebene Größe in Höhe von 16 bis 52 Patienten in der Erstlinientherapie ist demnach als Überschätzung anzusehen und entspricht nicht dem G-BA Beschluss zu Idelalisib.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die von Venetoclax umfasste Populationsgröße für Patienten mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die sich in Erstlinie befinden und nicht für eine Behandlung mit einem BCRi geeignet sind, liegt bei 10 bis 30 Patienten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Venetoclax (Venclyxto®). Modul 3A. Stand: 15.12.2016.* 2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1758/2016-12-15_Modul3A_Venetoclax.pdf.
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln. Stand: August 2018.* 2018. www.fachinfo.de.
3. GILEAD Sciences GmbH. *Fachinformation Zydelig® 100 mg und 150 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2018.* 2018. www.fachinfo.de.
4. G-BA. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. Vom 21. Juli 2016.* 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
5. G-BA. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Rituximab als Erstlinientherapie bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind). 16. März 2017.* 2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2875/2017-03-16_AM-RL-XII_Idelalisib_nAWG_Erstlinientherapie-Rituximab_D-256_BAnz.pdf.
6. G-BA. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Ofatumumab) Vom 16. März 2017.* 2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2877/2017-03-16_AM-RL-XII_Idelalisib_nAWG_Kombination-Ofatumumab_D-256_BAnz.pdf.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2018.* 2018. www.fachinfo.de.

5.5 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. März 2019
Stellungnahme zu	Venetoclax
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>In diesem Verfahren wird die Neubewertung von Venetoclax (Venclyxto®) als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status mit der Bewertung der neuen Indikation in Kombination mit Rituximab zusammengefasst. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Therapie</th> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Monotherapie bei rezidivierender/refraktärer CLL</td> <td>17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für BCRi-Therapie nicht geeignet</td> <td>Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care (bei BCRi-Versagen)</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, nach Chemoimmun- und BCRi-Therapie</td> <td>Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Kombinationstherapie mit Rituximab, nach</td> <td>17p-Deletion und / oder TP53-Mutation</td> <td>patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>					Therapie	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Monotherapie bei rezidivierender/refraktärer CLL	17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für BCRi-Therapie nicht geeignet	Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care (bei BCRi-Versagen)	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, nach Chemoimmun- und BCRi-Therapie	Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Kombinationstherapie mit Rituximab, nach	17p-Deletion und / oder TP53-Mutation	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Würdigung der Stellungnahmen zu Anwendungsgebiet B siehe Zusammenfassende Dokumentation zu D-415.</p> <p>Siehe auch Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.</p>	
Therapie	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer				IQWiG																															
		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																																
Monotherapie bei rezidivierender/refraktärer CLL	17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für BCRi-Therapie nicht geeignet	Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care (bei BCRi-Versagen)	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																																
	keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, nach Chemoimmun- und BCRi-Therapie	Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																																
Kombinationstherapie mit Rituximab, nach	17p-Deletion und / oder TP53-Mutation	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																																

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mindestens einer Vorbehandlung	keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für Chemoimmuntherapie geeignet	Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation fehlt die Chemoimmuntherapie. Bendamustin/Rituximab ist eine Standardtherapie in der Erstlinientherapie der CLL. Es wird auch in der Zweitlinie eingesetzt, dort aber unter anderem aufgrund der Daten der MURANO-Studien nicht mehr empfohlen. - In der Monotherapie beruht die erneute Nutzenbewertung von Venetoclax auf den Daten von zwei nicht-vergleichenden Studien. <ul style="list-style-type: none"> Venetoclax führt bei Patienten mit del17p bzw. TP53-Mutation in der Erst- und in der Rezidivtherapie zu sehr hohen Remissionsraten. Die Remissionen sind tief und nachhaltig. Venetoclax führt auch bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach Vorbehandlung mit einem B-Zell-Signalwegs-Inhibitor (Ibrutinib, Idelalisib) zu hohen Remissionsraten mit nachhaltigen Remissionsdauern. - In der Kombinationstherapie beruht die frühe Nutzenbewertung auf MURANO, einer offenen, randomisierten, multizentrischen Studie zum Vergleich von Venetoclax/Rituximab über 2 Jahre vs Bendamustin/Rituximab bei Patienten nach mindestens einer Vortherapie. <ul style="list-style-type: none"> Venetoclax/Rituximab führt gegenüber Bendamustin/Rituximab sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Gruppe der Hochrisiko-Patienten zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,50), als auch der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,16), und zu einer Erhöhung hämatologischer Remission sowie von MRD-Negativität. Die Subgruppe der Patienten mit del17p bzw. TP53-Mutation wurde vom pharmazeutischen 							

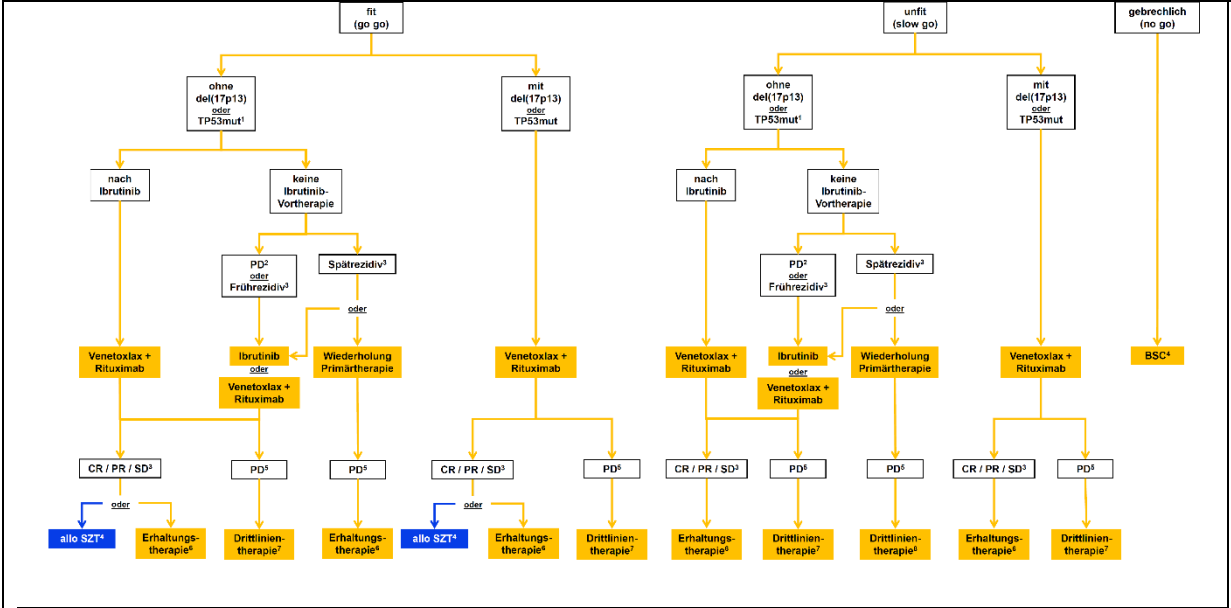
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unternehmer in eine Hochrisiko-Gruppe integriert, eine separate Darstellung fehlt.</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 liegt unter Venetoclax/Rituximab höher als im Kontrollarm, vor allem aufgrund einer höheren Rate schwerer Neutropenien. Die Rate schwerer Infektionen ist nicht erhöht, liegt numerisch sogar niedriger als im Kontrollarm.</p> <p>Die Wirksamkeit von Venetoclax/Rituximab ist sehr hoch. Diese Kombination gehört jetzt zum Standard in der Zweitlinientherapie nach Ibrutinib oder als Alternative zu Ibrutinib nach anderen Vortherapien. In der Monotherapie ist die Datenbasis in dem sehr heterogenen Patientenkollektiv begrenzt. Eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens ist hier nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL). Jährlich treten ungefähr 5.600 Neuerkrankungen in Deutschland auf. 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>Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter.</p> <p>Eine antineoplastische Behandlung wird erst bei Symptomen initiiert. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patienten und relevanter Komorbidität. Zum Therapiestandard gehören heute die Chemoimmuntherapie sowie die Therapie mit gezielten Inhibitoren, die in die B-Zellrezeptor-Signalübertragung oder die Regulation des programmierten</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelltodes eingreifen. Die optimalen Kombinationen und Sequenzen der verschiedenen Arzneimittel sind noch nicht etabliert.	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht bisher in der allogenen Stammzelltransplantation.</p> <p>Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind. Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer. Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]</p>	

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



Legende: → kurative Therapie; → palliative Therapie;

¹ zur Methodik siehe [2]; ² CR – komplette Remission, PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ³ Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren; ⁴ Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, BSC – Best Supportive Care; ⁶ Ibrutinib: kontinuierliche Therapie; Venetoclax: Erhaltungstherapie über 18 Monate bei Venetoclax nach Induktion über 6 Monate (gesamt 2 Jahre);

Venetoclax ist ein oraler Inhibitor von BCL-2. BCL-2 unterdrückt den physiologischen Prozess der Apoptose (programmierter Zelltod). BCL-2 ist bei der chronischen lymphatischen Leukämie überexprimiert und trägt wesentlich zur Ausdehnung der CLL trotz der geringen Proliferationsrate der leukämischen Zellen bei. Die Wirksamkeit von Venetoclax bei CLL-Patienten wurde bisher nur in

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einarmigen Studien ohne Kontrollarm publiziert. Die Daten dieser Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Darstellung der Ergebnisse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht vollständig deckungsgleich mit den Publikationen in der Fachliteratur.</p> <p>Tabelle 2: Venetoclax bei rezidivierter/refraktärer CLL</p>							
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵
M13-982 [3]	del(17p13) oder TP53-Mutation; vorbehandelt und nicht vorbehandelt	-	Venetoclax	158	77	54 ⁹	73 ⁹
M14-032 [4]	rezidiert/refraktär; nach Vorbehandlung BCRi	-	Venetoclax	91	65	24,7	91 ¹⁰
Seymour, 2018 [5] Kater, 2019 [6]	rezidiert / refraktär; alle	Bendamustin + Rituximab	Venetoclax + Rituximab	389	67,7 vs 93,3 ⁶ p < 0,0001	17,0 vs n.e. ⁸ 0,16 ⁷ p < 0,0001	79,5 vs 87,9 ¹¹ 0,50 p = 0,0093

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seymour, 2018 [5] Dossier AMNOG	rezidiert / refraktär; Hochrisiko	Bendamustin + Rituximab	Venetoclax + Rituximab	235	57,1 vs 87,9 p = 0,0002	15,5 vs n.e. 0,18 p < 0,0001	83,9 vs 88,8⁵ 0,53 p = 0,0409	
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, in Monaten oder als Rate; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten oder als Rate; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ Rate nach 24 Monaten; ¹⁰ Rate nach 12 Monaten; ¹¹ Rate nach 36 Monaten; ¹² Rate nach 24 Monaten;</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Venetoclax</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für die Monotherapie wurden Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care (bei BCRi-Versagen) festgelegt. Durch die aktuelle Dynamik in der Therapie der CLL haben Patienten im zweiten Rezidiv sehr unterschiedliche Vortherapien erhalten. Die festgelegten Therapien sind als ZVT geeignet, für eine kleine Gruppe von Patienten ist auch die allogene Stammzelltransplantation eine Option.</p> <p>Für die Kombinationstherapie bei Patienten ohne del(17p13) oder TP53-Mutation wurde eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt. Dazu gehört Ibrutinib, aber auch die Chemoimmuntherapie als Retherapie bei Patienten mit Spätrezidiv, siehe Abbildung 1. Bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation ist ebenfalls Ibrutinib der Komparator, wobei dieses Arzneimittel aktuell bereits in der Erstlinientherapie verwendet wurde. Idelalisib ist aufgrund der erhöhten Rate von schweren infektiösen Komplikationen und von Autoimmunerkrankungen derzeit keine Alternative. Für eine kleine Gruppe von Patienten ist die allogene Stammzelltransplantation eine Option.</p>	<p>Auf Basis der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, in zwei relevante Teilpopulationen einzuteilen.</p> <p>Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation können auch in der zweiten Therapielinie von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren. Eine Therapieentscheidung soll dabei unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie gefällt werden. Auch eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist möglich. Unter diesen Voraussetzungen stellen Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) mögliche, von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasste Therapieoptionen dar.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Idelalisib (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab) und Ibrutinib als Einzelsubstanz ist für diese Teilpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet bisher nicht belegt (siehe Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen vom 21. Juli 2016, 15. September 2016 und 16. März 2017).</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Patienten der vorliegenden Teilpopulation mit mindestens zwei Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination aus Ibrutinib, Bendamustin und Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst. Für diese Patientengruppe wurde vom G-BA gegenüber Bendamustin mit Rituximab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss von 16. März 2017).</p> <p>Der G-BA hat deshalb für vorbehandelte Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sprechen deutlich schlechter auf eine Chemo-Immuntherapie an, eine Remission ist meist nur von kurzer Dauer. Leitlinien empfehlen in dieser Therapiesituation eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib/Rituximab.</p> <p>Der G-BA hat Rahmen der Nutzenbewertung für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, sowohl für Ibrutinib als auch für Idelalisib mit Rituximab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Insbesondere bei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation zeigten sich dabei klinisch relevante Vorteile. Bei den Bewertungen wurde jedoch auf Patienten abgestellt, für die eine</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Chemotherapie aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes, der Anzahl der Vortherapien oder bestehender Kontraindikationen nicht angezeigt ist. Es ist allerdings trotz der limitierten Evidenz davon auszugehen, dass auch bei Patienten, die gegenüber einer vorangegangene Chemo-Immuntherapien refraktär waren oder nur ein kurzes Rezidiv-freies Intervall zeigten, eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib mit Rituximab vorzuziehen wäre, auch wenn diese Patienten, bezogen auf Ihren Allgemeinzustand, grundsätzlich für eine erneute Chemo-Immuntherapie infrage kommen würden.</p> <p>Nach dem Versagen von Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab bei der Primärbehandlung der CLL gibt es keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen BCRi. Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen. Best-Supportive-Care ist dabei nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab versagt hat, Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Mit Venetoclax als Monotherapie steht eine weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert auf Grundlage der Evidenz, die dem Beschluss vom 15. Juni 2017 zugrunde lag, jedoch derzeit nicht abschließend beurteilbar ist. Der Beschluss vom 15. Juni 2017 wurde aufgrund der limitierten Datenbasis bis Juni 2022 befristet, verbunden mit der Auflage weitergehende Studienevidenz für Venetoclax als</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Monotherapie zu generieren.</p> <p>Für beide Teilanwendungsgebiete wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass nur behandlungsbedürftige Patienten (bspw. mit Stadium C nach Binet) umfasst sind.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zur Monotherapie stützt sich auf die Daten der einarmigen, internationalen Studie M13-982 bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation und der in den USA durchgeführten zweiarmigen, nicht-vergleichenden Studie M14-032 bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach Behandlung mit einem B-Zell-Signalwegs-Inhibitor. Zentren aus Deutschland waren an der Studie M13-982 beteiligt und stellten die Mehrheit der Patienten.</p> <p>Grundlage des Dossiers zur Kombinationstherapie mit Rituximab ist MURANO, eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL zum Vergleich von Venetoclax/Rituximab versus Bendamustin/Rituximab. Zentren aus Deutschland waren an der Studie beteiligt. Die vom G-BA festgelegte Subgruppe der Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht getrennt ausgewertet, sondern in eine Hochrisiko-Gruppe integriert.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten aus den drei Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4, 5, 6].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt auch in Studien bei Patienten mit CLL. Angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs stehen bei diesen Patienten oft andere Endpunkte im Vordergrund.</p> <p>In den Studien zur Monotherapie wurde der Median der Gesamtüberlebenszeit in den beiden Zulassungsstudien nicht erreicht. Bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation lag die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten bei 73%, in der Studie der Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach 12 Monaten bei 91%. Das sind sehr hohe Werte für dieses prognostisch ungünstige Patientenkollektiv. Aktuellere Daten sind in den Dossiers nicht enthalten.</p> <p>In MURANO, der Studie zur Kombinationstherapie, führte die Kombination Venetoclax/Rituximab zur signifikanten Erhöhung der Überlebensrate nach 2 Jahren (92,1 vs 86,5%, HR 0,50). In der Hochrisiko-Gruppe waren die</p>	<p>Das Gesamtüberleben unterschied sich zwischen den Studienarmen hinsichtlich des p-Werts auf Grundlage des prä-spezifizierten Log-Rank-Tests statistisch signifikant (Hazard Ratio (HR): 0,32 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,10; 1,02]; p-Wert 0,043). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen zum vorliegenden</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschiede ähnlich, insgesamt die Überlebensrate etwas niedriger (88,8 vs 83,9%, HR 0,53).</p> <p>Die Überlebensraten bleiben hoch und die Remissionen stabil, auch nach Absetzen der auf 2 Jahre begrenzten Venetoclax-Therapie [6].</p>	<p>Datenschnitt vom 8. Mai 2018 noch nicht erreicht. Die Auswertung basiert auf sehr geringen Ereigniszahlen mit nur 4 Todesfällen im Interventionsarm (5,4 %) und 10 Todesfällen im Vergleichsarm (15,2%).</p> <p>Aufgrund der bislang geringen Fallzahlen, die in die Auswertung des Gesamtüberlebens eingingen, unter Berücksichtigung des breiten Konfidenzintervalls des Effektschätzers, der 1 mit umfasst, kann der Vorteil von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens derzeit nicht quantifiziert werden.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.</p>	
	<p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit</p> <p>In der Monotherapie lag das progressionsfreie Überleben in der M13-982 bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation als Überlebensrate nach 2 Jahren bei 54%, in der Studie M14-032 im Median bei 24,7 Monaten.</p> <p>In der randomisierten MURANO-Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch Venetoclax/Rituximab versus Bendamustin/Rituximab signifikant verlängert (Median nicht erreicht vs 17,0 %, HR 0,16). In der Hochrisiko-Gruppe war der Unterschied ähnlich (Median nicht erreicht vs</p>	<p>Der Endpunkt PFS ist in der Studie MURANO operationalisiert als Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studienarmen statistisch signifikant unterschiedlich, zugunsten der Intervention (HR: 0,11 [95 %-KI:</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>15,5 %, HR 0,18). Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie.</p>	<p>0,05; 0,25]; p-Wert < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Interventionsarm zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 noch nicht erreicht; für nur 9,5 % der Patienten wurde ein Ereignis erfasst. Im Vergleichsarm betrug die mediane Zeit bis zum Ereignis 22,8 Monate.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>In der Monotherapie war die Rate hämatologischer Remissionen primärer Endpunkt beider Studien. Die Remissionsraten liegen zwischen 65 und 77%. Darüber hinaus wurden in den Zulassungsstudien komplette hämatologische Remissionen bei 9,4 – 18,4% erreicht. In Einzelfällen war keine Resterkrankung (Minimal Residual Disease) mehr nachweisbar. In der Studie M13-982 bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation erreichten 30% der Patienten das Stadium der MRD-Negativität.</p> <p>In der Kombinationstherapie zeigte Venetoclax/Rituximab eine deutlich erhöhte Remissionsrate gegenüber Bendamustin/Rituximab (93,3 vs</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>67,7%), einschl. der Hochrisikogruppe (87,9 vs 57,1%). Die Raten von MRD-Negativität lagen in der Gesamtpopulation von MURANO bei 62,4 vs 13,3%.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Symptomatik</p> <p>In der Kombinationstherapie trat bei 37,5% der Patienten unter Venetoclax/Rituximab eine B-Symptomatik erneut auf, verglichen mit 54,4% der Patienten unter Bendamustin/Rituximab.</p>	<p>Im Rahmen des Endpunkts B-Symptome wurden unerklärlicher Gewichtsverlust (>10 % in höchstens 6 Monaten), Nachtschweiß und unerklärbares Fieber erfasst. Die Komponenten des Endpunkts sind grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Zum einen wurden Patienten ausgewertet, die zu Studienbeginn mindestens ein B-Symptom aufwiesen, dass nach zwischenzeitlicher Symptommfreiheit wieder aufgetreten ist. Patienten ohne zwischenzeitliche Symptommfreiheit gingen folglich nicht in die Analyse mit ein. Für die Bewertung dieser Auswertung fehlen zudem Angaben dazu, nach welcher Zeit die Symptommfreiheit im Verlauf der Behandlung aufgetreten ist. Dieser Zeitpunkt der ersten Symptommfreiheit markiert für die Analyse den Startpunkt. Insgesamt ist unklar, inwieweit die Randomisierung für diese Auswertung aufrecht erhalten blieb.</p> <p>Zum anderen wurde bei Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer entsprechenden Symptomatik untersucht. Da dies nur für einen Teil der Patienten gegeben ist (68 % vs. 64 %) können für die Gesamtpopulation keine Aussagen abgeleitet</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		werden.
	<p>4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>In der Monotherapie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der M.D. Anderson Symptom Inventory, MDASI-, EORTC QLQ-, EORTC-CLL16 und der EQ-5D-Fragebögen erhoben. Die Fragebogen sind validiert. Im EQ-5D wurden ab Woche 4 Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsbefund gemessen. Zur finalen Auswertung nach 96 Wochen zeigten sich Verbesserungen in gesundheitsbezogenen und belastenden Symptomkategorien wie Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit, aber auch in sozialen Kategorien wie finanzielle Beeinträchtigung.</p> <p>In der MURANO-Studie zur Kombinationstherapie wurde die Lebensqualität mittels der Fragebögen EORTC QLQ30 und des EQ-5D-Fragebogens erfasst. Allerdings war die Rücklaufquote nur in den ersten Monaten hoch (>80%) und sank dann in beiden Therapiearmen stark ab. In der Auswertung zeigte sich ein Vorteil von Venetoclax/Rituximab bei Schlaflosigkeit, ein Nachteil bei Diarrhoe.</p>	<p>Zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Studienpatienten liegen Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores und zudem Responderanalysen für die Zeit bis zur Veränderung um ≥ 7 und um ≥ 12 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.</p> <p>Zusätzlich zu den Responderanalysen wird im Addendum des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>dargestellt.</p> <p>Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>Hinsichtlich keiner der vorgelegten Auswertungen ist der Unterschied zwischen den Studienarmen statistisch signifikant.</p> <p>Die Symptomatik der Patienten wurde in der MURANO-Studie durch die Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier MMRM-Auswertungen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(gemischtes Modell mit Messwiederholungen) und zusätzlich Responderanalysen vor. Vorliegend können die Responderanalysen für die Zeit bis zur Veränderung um ≥ 10 Punkte jedoch nicht herangezogen werden. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass ein hoher Anteil an Patienten insbesondere aus dem Interventionsarm nicht in die Auswertungen einging. Aufgrund eines Protokollfehlers wurde im Interventionsarm nur für 40,5 % der Patienten zu Studienbeginn ein Ausgangswert erhoben (Vergleichsarm 93,9 %). Hinzu kommt, dass Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung des Ausgangswerts bereits Kenntnis über die Therapiezuweisung hatten. Im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm waren die Ausgangswerte ferner relevant unterschiedlich.</p> <p>Es scheint jedoch plausibel, dass die Teilmenge der später rekrutierten Patienten, für die eine Erhebung zu Studienbeginn vorliegt, strukturgleich mit der Kontrollgruppe ist, sodass die Ergebnisse abweichend vom pharmazeutischen Unternehmer dennoch verwendet werden. In die MMRM-Auswertungen konnten höchstens Patienten mit Ausgangswert eingehen. Darüber hinaus musste für eine Berücksichtigung in der Auswertung vermutlich jeweils mindestens 1 Wert nach Studienbeginn vorliegen. Zudem wurde bezüglich des Ausgangswerts adjustiert. Nichtsdestotrotz verbleiben hinsichtlich der Auswertung erhebliche Unsicherheiten zu diesem Endpunkt.</p> <p>Bezüglich der Mittelwertdifferenz ergab sich allein für die Diarrhö-Symptomskala ein statistisch signifikanter Unterschied, zuungunsten der Intervention (Mittelwertdifferenz (MD): 10,74 [95 %-KI: 1,37; 20,10]). Unter Berücksichtigung des Hedges g kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass dieser Unterschied klinisch relevant ist (0,50 [95 %-KI: 0,05;</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		0,94]). Hinsichtlich aller weiteren Symptomskalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Das optimale Nebenwirkungsmanagement von Venetoclax war ein wichtiges Thema seit den ersten erfolgreichen Behandlungen. Venetoclax ist schnell wirksam. Bei initial hoher Dosierung führte es zu einem Tumorlyse-Syndrom, potenziell mit Todesfolge [3]. Das hat zur Einführung des jetzt obligaten Dosisescalationsschemas mit einer Testdosis von 20mg an Tag 1 und dann wöchentlicher Steigerung von 50 mg bis zu 400 mg geführt. Damit ist das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms in der Regel beherrscht.</p> <p>Schwere Nebenwirkungen der Monotherapie im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie (31-39%), febrile Neutropenie (5-11%), Anämie (14-22%), Thrombozytopenie (14-16%), Pneumonie (7-11%).</p> <p>Schwere Nebenwirkungen der Kombination Venetoclax/Rituximab traten bei 82% der Patienten auf. Der Unterschied ist vor allem durch eine höhere Rate schwerer Neutropenien bedingt. Dagegen lag die Rate febriler Neutropenien, Pneumonien, Infektionen, Thrombozytopenien und</p>	<p>Nahezu alle Patienten in beiden Studienarmen hatten im Verlauf der jeweiligen Behandlung ein unerwünschtes Ereignis (100 % vs. 97,0 %).</p> <p>Bei nahezu identischen Gesamtraten (37,8 % vs. 37,9 %) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venetoclax mit Rituximab hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) vor (HR 0,39 [95 %-KI: 0,20; 0,76]; p-Wert 0,005). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Infusions-assoziierten Symptomen im Bendamustin/Rituximab höher.</p>	<p>SUEs betrug im Vergleichsarm 8,8 Monate; im Interventionsarm wurde die mediane Zeit noch nicht erreicht.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE von Grad ≥ 3 zeigten sich bei 79,7 % der Patienten im Interventionsarm, bzw. bei 65,2 % der Patienten im Vergleichsarm, nach median 3,1 bzw. 3,7 Monaten. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.</p> <p>Im Interventionsarm brachen 16,2 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, im Vergleichsarm 10,6 %. Der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.</p> <p>Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigten sich in den Ereigniszeitanalysen ausschließlich Vorteile der Intervention hinsichtlich der PTs (Preferred term) jeglichen Schweregrads zu Übelkeit, Erbrechen, infusionsbedingten Reaktionen, vermindertem Appetit, Dyspnoe und Ausschlag. Hinsichtlich des SOCs (System Organ Class) Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich auf Ebene der SUEs ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venetoclax in Kombination mit Rituximab (HR: 0,33 [95 %-KI: 0,12; 0,94]; p-Wert 0,038).</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>In diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden zwei Indikationen zusammengefasst.</p> <p><u>Monotherapie</u></p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Venetoclax führt bei rezidierten/refraktären CLL-Patienten und bei Patienten mit del17p bzw. TP53-Mutation in der Monotherapie zu sehr hohen, nachhaltigen Remissionsraten. Venetoclax führt ebenfalls zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität. Daten zum direkten Vergleich der Monotherapie mit Venetoclax gegenüber anderen Therapien wie Chemoimmuntherapie oder Inhibitoren der B-Zellrezeptor-Signalübertragung liegen in dieser frühen Nutzenbewertung nicht vor. Der Unterschied ist nicht zuverlässig quantifizierbar.</p> <p><u>Kombinationstherapie</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Konzeption von MURANO war die Chemoimmuntherapie der Standard bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL. Auch heute werden Patienten im Rezidiv mit Chemoimmuntherapie behandelt. Die Kombination Bendamustin/Rituximab ist populär aufgrund der guten Wirksamkeit, der komfortablen Applikation und des gut beherrschbaren Nebenwirkungsspektrums. Zu einer ZVT mit Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes gehört auch Bendamustin/Rituximab.</p> <p>Heute ist Ibrutinib die alternative Vergleichstherapie, aber nur bei Patienten, die diesen BCRi nicht in der Erstlinientherapie erhalten haben.</p> <p>Eine weitere Vergleichstherapie wäre Idelalisib/Rituximab. Nach einer erhöhten Todesfallrate in mehreren Studien zu Erstlinientherapie mit</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab liegen für die zu betrachtende Teilpopulation Ergebnisse der MURANO-Studie zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Venetoclax in Kombination mit Rituximab verlängert gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab statistisch signifikant das Gesamtüberleben, jedoch auf Grundlage bislang nur weniger Ereignisse.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine zu berücksichtigenden Unterschiede zwischen den Interventionen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich positive Effekte der zu bewertenden Arzneimittelkombination.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung wird auf</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Idelalisib und aufgrund z. T. schwerer Autoimmunerkrankungen (Hepatitis, Pneumonitis) in der zugelassenen Indikation der CLL ist die Akzeptanz dieses BCRi stark gesunken.</p> <p>Die besonders hohe und schnelle Wirksamkeit von Venetoclax hat initial zu dramatischen Tumorlyse-Syndromen geführt. Diese Komplikation ist jetzt allen Behandlern bewusst und wird durch ein sehr vorsichtiges, einschleichendes Dosisescalationsschema und prophylaktische Maßnahmen vermieden. In der MURANO-Studie war die Rate an Tumorlyse-Syndromen unter Venetoclax/Rituximab gegenüber dem Vergleichsarm nicht erhöht.</p> <p>Die weiteren Nebenwirkungen sind vor allem hämatologisch. Die Infektionen erfordern Kontrollen, Maßnahmen der frühzeitigen Intervention, ggf. auch Prophylaxe. Die Rate schwerer Infektionen unter Venetoclax/Rituximab liegt etwas niedriger als im Kontrollarm.</p> <p>Venetoclax gehört zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Wir empfehlen die Kombination Venetoclax/Rituximab in der auf 2 Jahre begrenzten Therapiedauer als Standard bei Patienten nach Erstlinientherapie mit Ibrutinib und als Alternative zu der kontinuierlichen Therapie mit Ibrutinib bei Patienten mit Rezidiv/Refraktärität nach Chemoimmuntherapie.</p>	<p>Grundlage der positiven Effekte ein geringer Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab in Teilpopulation a1) festgestellt. Es liegt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, insbesondere hinsichtlich einer moderaten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.</p> <p>Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können unter Berücksichtigung der MURANO-Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse mit einem Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine verwertbaren Angaben vor.</p> <p>Der Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab ist für Teilpopulation a2) somit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
3. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al.: Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 36:1973-1980, 2018. DOI: [0.1200/JCO.2017.76.6840](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6840)
4. Jones JA, Mato AR, Wierda WG et al.: Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:65-75, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30909-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30909-9)
5. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al.: Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 378:1107-1120, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976)
6. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P et al.: Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 39:269-277, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.01580](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01580)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Venetoclax

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. April 2019

von 16.48 Uhr bis 17.53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Drechsler
Frau Kaup
Herr Dr. Tews
Frau Dr. Unnebrink

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

Herr Dr. Krause
Herr Prof. Dr. Ludwig

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

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

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

Frau Eckart
Herr Dr. Tomeczkowski

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 16.48 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA im Stellungnahmeverfahren – es sind zwei Verfahren zusammengepackt – Nummer eins, Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei chronischer lymphatischer Leukämie als neues Anwendungsgebiet, und dann der Aufgabe des Orphan-Status.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2019. Wir haben Stellungnahmen von AbbVie, von Janssen-Cilag, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Üblicher Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Mikrofon benutzen, Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für AbbVie sind anwesend Frau Dr. Drechsler, Frau Kaup, Herr Dr. Tews und Frau Dr. Unnebrink, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Krause, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Wendtner, für Janssen-Cilag Frau Eckart und Herr Dr. Tomeczkowski sowie für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Damit sind alle aufgerufen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die sich in beiden Verfahren stellen, und dann würden wir in eine muntere Frage-Antwort-Runde gehen. Wer beginnt? – Frau Drechsler, bitte schön.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Professor Hecken! Es freut uns, zur Nutzenbewertung von Venetoclax Stellung zu nehmen. Diese umfasst zwei Anwendungsgebiete: die neue Zulassung von Venetoclax mit Rituximab, die sogenannte Kombinationstherapie, und die Neubewertung der Monotherapie für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie.

Zunächst stelle ich unser Team kurz vor. Frau Unnebrink ist als Statistikerin zuständig für die methodischen und statistischen Fragen, Frau Kaup ist die Hauptverantwortliche für das Frühbewertungsdossier von Venetoclax und Herr Tews ist der Medizinische Leiter der Abteilung für Hämatologie. Ich leite bei AbbVie das Team für die frühe Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie.

Seit 2016 erweitert Venetoclax das therapeutische Spektrum in der chronischen lymphatischen Leukämie, kurz CLL. Die Erfahrungen zu Venetoclax in der Praxis bestätigen seither die sehr gute Wirksamkeit und die sichere Anwendung. Durch die neue Kombinationstherapie profitieren vorbehandelte Patienten erstmals von einer chemotherapiefreien, zielgerichteten und dabei zeitlich begrenzten Therapie. Venetoclax mit Rituximab führt zu einem deutlichen Überlebensvorteil, einem langandauernden Ansprechen und einem großen Anteil an Patienten, für die auch mit etablierten Methoden keine Rest-erkrankung mehr nachweisbar ist. Dabei grenzt sich die Kombinationstherapie von

bestehenden Therapieoptionen ab. Gegenüber Chemoimmuntherapien wie Bendamustin/Rituximab bietet Venetoclax/Rituximab eine konsistent überlegene Wirksamkeit. Im Vergleich zu Dauertherapien mit B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren wie Ibrutinib oder Idelalisib bietet die Venetoclax-Kombinationstherapie erstmals für Patienten die Möglichkeit auf Therapiefreiheit.

In Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung der Kombinationstherapie fokussieren wir auf die Chemoimmuntherapiepopulation. Hier gehen wir auf zwei Punkte näher ein. Erstens: die hochwertige Evidenz für diese Population. Die MURANO-Studie ist für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Zweitens: den beträchtlichen Zusatznutzen für diese Population.

Punkt eins: die hochwertige Evidenz. Grundlage der Zulassung und Nutzenbewertung ist die kontrollierte randomisierte Phase-III-Studie, die MURANO-Studie. Diese wurde 2014 gestartet und vergleicht Venetoclax/Rituximab mit Bendamustin/Rituximab. Eingeschlossen wurden Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Die MURANO-Studie ist zur Ableitung des Zusatznutzens für die Chemoimmuntherapiepopulation heranzuziehen, da Bendamustin/Rituximab für diese Patientenpopulation medizinisch begründet ist. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine andere Therapieoption vorzuziehen wäre. Zudem hat Bendamustin/Rituximab in den Leitlinien eine eindeutige Empfehlung und ist als Therapiestandard für vorbehandelte Patienten in der deutschen Versorgung etabliert. Die Studie ist damit geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens für Patienten, für die Bendamustin/Rituximab die patientenindividuelle Therapie darstellt.

Punkt zwei: der beträchtliche Zusatznutzen für die Chemoimmuntherapiepopulation. Die Ergebnisse der MURANO-Studie eröffnen den Patienten bislang nicht dagewesene Vorteile im Vergleich zu Bendamustin/Rituximab: Es gibt eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Das Risiko einer Krankheitsprogression ist bei der Venetoclax-Kombinationstherapie fast achtmal niedriger. Bei über 80 Prozent der Patienten ist keine Resterkrankung mehr nachweisbar. Die Zeit bis zur nächsten Therapie wird im Schnitt um 22 Monate, also um fast zwei Jahre, verlängert. Auch bei der für den Patienten sehr belastenden B-Symptomatik, bestehend aus Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, ist das Risiko des Wiederauftretens um fast 60 Prozent verringert. Besonders hervorzuheben ist der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben. Hier wird das Risiko, zu versterben, um mehr als die Hälfte, genauer gesagt, um 68 Prozent, reduziert. Sowohl unter Venetoclax als Monotherapie als auch unter der Kombinationstherapie mit Rituximab sind die Nebenwirkungen mit Standardmaßnahmen gut kontrollierbar. Damit stehen der beträchtlichen Überlegenheit von Venetoclax/Rituximab in der Wirksamkeit keine Nachteile in der Verträglichkeit gegenüber. Das begründet aus unserer Sicht den beträchtlichen Zusatznutzen für die Chemoimmuntherapiepopulation.

Damit komme ich zur Zusammenfassung. Die MURANO-Studie ist zur Ableitung des beträchtlichen Zusatznutzens geeignet. Bendamustin/Rituximab stellt für vorbehandelte Patienten nicht nur einen klinischen Standard dar, der breite Anwendung in der Versorgung findet, vielmehr ist für Patienten der Chemoimmuntherapiepopulation die Auswahl von Bendamustin/Rituximab als bestmögliche Vergleichstherapie medizinisch begründet. Die Ergebnisse der MURANO-Studie belegen daher für diese Population klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Drechsler, für diese Einführung. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für Ihre Einführung. Auch ich möchte auf die Chemoimmuntherapiepopulation eingehen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA festgelegt als patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes. Das bedeutet – das ist zumindest der Onkopedia-Leitlinie zu entnehmen –, dass individuelle Faktoren dazu führen, welche Wahl man für den Patienten in der Behandlung trifft. Wenn man das auf eine Studie ummünzt, dann müsste man sagen: Okay, man braucht eigentlich eine Studie, in der Venetoclax in dem einen Arm angeboten wird und in dem anderen Arm dem Patienten eigentlich mehrere Therapieoptionen zur Wahl stehen müssten. – Das ist hier in der Studie nicht passiert, weil die Studie einfach gegen Bendamustin/Rituximab erfolgt ist. Dann muss man halt schauen: Ist Bendamustin/Rituximab die für diese Patienten optimale Therapie? Sie haben jetzt gesagt, das wäre so, weil das der Standard wäre. Das kann ich den Leitlinien so erst einmal nicht entnehmen. Bei diesen Patienten tritt das Rezidiv relativ spät auf, es sind ja 24 bis 36 Monate. Das ist auch das Einschlusskriterium in der Studie gewesen, zumindest für die Population, die Sie vorgelegt haben. Für diese kommt die Wiederholung der Erstlinientherapie durchaus infrage.

Von Ihnen höre ich gerade, dass Bendamustin/Rituximab der Standard ist, andererseits folgen Sie der zweckmäßigen Vergleichstherapie, das haben Sie zumindest im Dossier so geschrieben. Eigentlich brauchen Sie eine individuelle Herangehensweise. In den Leitlinien kann man aber lesen, die Wiederholung der Primärtherapie kann man auch machen. Dies passt für mich nicht ganz zusammen. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas ausführen. Vielleicht können auch die Kliniker etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir einmal mit Herrn Tews an.

Herr Dr. Tews (AbbVie): Herr Professor Hecken! Ich komme zuerst zu der Frage nach der Leitlinie, die Sie gestellt haben. Die Wiederholung der Primärtherapie ist in den Leitlinien verankert, aber auf gleicher Ebene ist die Gabe von einer anderen Chemoimmuntherapie in den Leitlinien verankert, Bendamustin/Rituximab. Die aktive Entscheidung – das wäre der zweite Teil der Antwort auf Ihre Frage – des Arztes für BR ist dadurch patientenindividuell, der Arzt hat keine andere Option, die in der Leitlinie verankert ist, für den Patienten herangezogen. Damit ist BR medizinisch indiziert und patientenrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dass ein Patient in einer Studie eingeschlossen wird, heißt erst einmal, glaube ich, nicht zwangsläufig, dass das, was im Vergleichsarm gegeben wird, für ihn die optimale Therapie darstellt; denn in diversen Leitlinien steht als Kriterium für die Wahl der Zweitlinientherapie zum Beispiel „Einschluss in klinische Studien“. Wenn es für den Patienten das primäre Ziel ist, in eine Studie eingeschlossen zu werden, dann stellt sich diese Frage. Dann ist das, was im Vergleichsarm gegeben wird, genau das, was er eigentlich bekommen würde, wenn er keine anderen Optionen mehr hat. Von daher ist es aus meiner Sicht nicht zwangsläufig so, dass das dann automatisch die optimale Therapie darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kaup.

Frau Kaup (AbbVie): Ich würde gerne näher auf Ihre Frage eingehen. Sie hatten gesagt, dass es nicht automatisch die patientenindividuelle Therapie darstellt. Es ist aus unserer Sicht wichtig, zu sagen, dass bei den Einschlusskriterien – bei den Ausschlusskriterien entsprechend – für die Studie, die wir vorgelegt haben, zumindest berücksichtigt war, dass die Geeignetheit für Bendamustin/Rituximab erst einmal gegeben ist. Wir sind der Ansicht, dass dadurch, dass der Arzt die Entscheidung getroffen hat, den Patienten in die kontrollierte Studie mit Bendamustin/Rituximab einzuschließen, er dem Großteil der Ärzte im deutschen Versorgungskontext folgt und dass das zeigt, was sich auch in Studien gezeigt hat, dass das sehr gute und bestmögliche Nutzen-Risiko-Profil für den Patienten von Bendamustin/Rituximab zur Verfügung steht und dies so auch in Deutschland gemacht wird.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich denke, grundsätzlich haben Sie immer recht, dass nie alle 100 Prozent dasselbe bekommen sollten. Das kann ich natürlich nachvollziehen. Wenn wir es konkret herunterbrechen: Wenn es um die Wiederholung der Therapie gehen würde, dann käme bei den jüngeren Patienten FCR als Alternative infrage, Fludarabin ist nicht so populär, es gibt eine randomisierte Studie für die Erstlinie, FCR gegen BR. FCR hat die höhere Remissionsrate, aber keinen Überlebensvorteil. Wir würden davon ausgehen, dass es in der Zweitlinientherapie auch so wäre. Das Problem mit FCR ist, dass es bei den jüngeren Patienten gut, bei den älteren ziemlich toxisch ist. Da wir jetzt über die Älteren reden, also auch über die Zweit- und Drittlinientherapie, ist FCR in der Zweitlinientherapie sehr ungewöhnlich. Alternative wäre dann noch Chlorambucil. Bendamustin ist wirksamer als Chlorambucil, deswegen fällt es einem schwer, den schlechteren Standard einzusetzen. Es ist aber bei der Mehrzahl der Patienten, die für Bendamustin geeignet wären, nicht ganz einheitlich. Wir haben in den Leitlinien geschrieben, dass Patienten mit Bendamustin zum Beispiel eine Splitdosis bekommen, nicht die volle Dosis an einem Tag, sondern die Hälfte der Dosis, 70 mg. Es wird also schon individualisiert. Wir haben die Diskussionen bei Ibrutinib in der Kombination ähnlich geführt. Es war die Kombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab gegen Bendamustin/Rituximab. Auch da hat der G-BA Bendamustin/Rituximab als Standard für die Vergleichstherapie in der HELIOS-Studie akzeptiert und einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt. Im damaligen Beschluss steht, glaube ich, sogar: wenn das für den Patienten geeignet ist. – Ich denke, hier ist eine ganz ähnliche Situation. Das hat sich seitdem nicht geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Als Ergänzung muss man dazusagen, dass auch heutzutage für Patienten eine Therapie mit Bendamustin/Rituximab in der Rezidivdosis von 70 mg/m² an zwei Tagen geeignet ist, insbesondere wenn die Remission mehr als 24 Monate angehalten hat. Genau das war ein Einschlusskriterium bei MURANO. Wir sprechen hier über Spätrezidive. Der zweite Punkt ist: Auch heute unter Verfügbarkeit von Ibrutinib spreche ich genauso wie Herr Wörmann im Alltag mit den Patienten immer auch die Therapiedauer an. Eine Therapie mit Bendamustin/Rituximab dauert vier bis sechs Monate

je nach Zyklapplikation, eine Ibrutinib-Therapie ist eine lebenslange Therapie, und das ist für viele Patienten nicht akzeptabel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Im Prinzip stimme ich dem zu, was Herr Wörmann und Herr Wendtner gesagt haben. Wir sind in unserer Stellungnahme sehr ausführlich auf diese Frage eingegangen und halten – man muss berücksichtigen, wann diese Studie designt wurde, wann sie geplant wurde – die Vergleichstherapie mit Bendamustin/Rituximab für vertretbar. Anders als es jetzt vom pharmazeutischen Hersteller dargelegt wurde, halten wir allerdings die Ergebnisse dieser Studie angesichts der Dynamik in der CLL-Therapie in der Evidenz nicht für hochwertig, weil wir inzwischen in der sehr privilegierten Situation sind, dass wir sehr viele Therapieoptionen haben und nicht nur eine Chemo- oder Chemoimmuntherapie. Ich glaube auch, dass die beiden Gruppen, die in der MURANO-Studie definiert wurden, teilweise problematisch sind. Wir würden, wenn wir es unabhängig von den Daten, die wir erhalten haben, beurteilen, irgendwann gerne einen Vergleich zwischen Venetoclax und einem BCR-Inhibitor sehen; das wird wahrscheinlich schwer zu realisieren sein. Aber man sollte berücksichtigen, dass uns hier eine Studie vorgelegt wurde, die in 109 Zentren in 20 Ländern durchgeführt wird. Wir wissen alle, was das auch für die Qualität einer solchen Studie bewirken kann. Es sind unabhängige Bewertungen des progressionsfreien Überlebens durchgeführt worden; Gott sei Dank, muss ich sagen, ansonsten wäre man sehr skeptisch, was diese Vielzahl der Zentren in den verschiedenen Ländern möglicherweise auch an Verzerrungen in diese Studie hineingebracht hat.

Prinzipiell halten wir, um das klar zu sagen, Bendamustin und Rituximab in der Situation, zu dem Zeitpunkt, zu dem die Studie geplant wurde, für eine geeignete Vergleichstherapie.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zur Ergänzung. Ganz grundsätzlich, bei all dem, was Herr Ludwig sagte, dass Ibrutinib jetzt zur Verfügung steht, brauchten wir irgendwann einmal eine Studie, die zeigt, dass das, was wir jetzt mit Venetoclax machen, besser ist als eine Chemotherapie. Das ist die Studie, die das jetzt zeigt. Alles andere wäre sonst schwierig gewesen. Wenn wir jetzt eine Studie mit Ibrutinib oder eine andere Studie gehabt hätten, hätte jeder gesagt: Wo ist der Vergleich mit der alten Chemotherapie? Da ist es, glaube ich, völlig korrekt gewesen, dass Bendamustin/Rituximab ausgesucht wurde.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Auch ich habe eine Nachfrage. Herr Wörmann, Sie haben eben auf die Bewertung von Ibrutinib verwiesen. Wahrscheinlich meinten Sie die damalige HELIOS-Studie. Da sind Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei Vortherapien hatten und die alle gegen Purin-Analoga refraktär waren. Das ist eine andere Situation als die, in der wir hier sind. Vielleicht können Sie etwas dazu ausführen, ob das die gleiche oder eine ähnliche Situation ist. Damals haben wir gesagt, das sind die Patienten, für die kommt Bendamustin/Rituximab immer noch infrage. Ich habe eine zweite Frage. Sie hatten eben

gesagt, bei jüngeren Patienten würde man FCR wiederholen. Was bedeutet „jünger“ in diesem Zusammenhang?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden heute Purin-Analoga nicht mehr in der Erstlinie verwenden. Es gibt durchaus Probleme mit den Purin-Analoga. Es ist zwar in der Studie gut herausgekommen, aber bei Patienten mit Autoimmunphänomenen läuft es ausgesprochen schlecht. Auch werden Autoimmunphänomene unter Fludarabin verstärkt. Insofern ist es nicht ein Lieblingspräparat.

In den Studien war 65 Jahre als Grenze angesetzt worden. Das ist für CLL-Patienten jünger. In der Studie, die die deutsche Studiengruppe gemacht hatte, FCR gegen Bendamustin – Herr Wendtner ist einer der Koordinatoren gewesen –, wurde genauso verglichen. Da kam heraus, dass es bei Fludarabin in der Kombination FCR eine signifikant bessere progressionsfreie Überlebenszeit, aber im Gesamtergebnis der Überlebenszeit keinen Unterschied gab. Das waren die Daten. Aber es gab deutlich mehr Toxizität unter FCR bei den älteren Patienten. Deswegen ist die Grenze von 65 eingezogen worden, die wir auch in der ganz aktuellen Version der Leitlinie beibehalten haben.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine ganz konkrete Nachfrage. Bei der Population in der MURANO-Studie ist das mittlere Alter bei 63 mit einer Standardabweichung von 11. Das heißt, es sind auch deutlich jüngere Patienten enthalten. Es könnte so sein, dass gegebenenfalls doch eine FCR-Therapie infrage kommt. Oder sehe ich das falsch?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kann ich nicht grundsätzlich ausschließen. Jetzt kann ich Sie natürlich boshaft zwicken, indem ich sage: Würden Sie deswegen FCR vorziehen, weil das progressionsfreie Überleben so deutlich besser war?

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Je später es wird, umso boshafter wird Herr Wörmann. – Machen wir weiter. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eigentlich ist alles das, was ich zu BR als Komparator fragen wollte, schon beantwortet. Noch einmal zusammengefasst: Ich habe es jetzt so verstanden, dass es schon Patienten gebe, wenn überhaupt, jüngere, für die unter Umständen eine FCR-Retherapie bei einem langen rezidivfreien Intervall infrage käme, aber man würde sich davon keinen Benefit bezüglich des Gesamtüberlebens erwarten. Sie käme infrage, aber man würde nicht erwarten, dass auch diese Patienten schlechter laufen, wenn sie jetzt BR bekommen. Habe ich Sie da richtig verstanden? Die Frage richtet sich an die DGHO.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Es ist korrekt. FCR wäre theoretisch eine Option, analog dem sogenannten REACH-Trial, publiziert von Herrn Robak aus Polen, im Rezidiv, allerdings mit einer gewissen Toxizität versehen. Es ist vollkommen richtig, wie Sie sagen, man würde sich von FCR in dieser Situation keinen Langzeitbenefit erwarten. Deswegen: BR ist eigentlich ein gesetzter Rezidivstandard, weniger toxisch. Wir würden das auch für jüngere

Patienten geben, für ältere Patienten ist es dosisreduziert, und es hat den großen Vorteil, dass es eine zeitlich limitierte Therapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Die zeitliche Begrenzung war im Vergleich zu Ibrutinib, nicht im Vergleich zu FCR? – Genau.

Ich habe eine weitere Frage. Bisher wurde sehr wenig auf die Monotherapie eingegangen. Sie haben hauptsächlich zur Kombitherapie ausgeführt. Sie haben für die Monotherapie auch keine neuen vergleichenden Daten vorgelegt, sondern einfache Daten aus den einarmigen Studien. Meine Frage richtet sich insbesondere an die Fachgesellschaften. In der MURANO-Studie wurden im Vergleichsarm Bendamustin und Rituximab unabhängig vom Status der 17p-Deletion oder der TP53-Mutation eingesetzt. Wie sehen Sie den Stellenwert von Bendamustin/Rituximab bei den Hochrisikopatienten, die üblicherweise ein schlechtes Ansprechen auf die Chemoimmuntherapie zeigen?

Eine Frage noch zur Monosubstanz. Welchen Stellenwert hat aus Ihrer Sicht gerade bei den Hochrisikopatienten, aber auch bei den anderen die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie? Wir haben leider nur einarmige Studien vorliegen. Für Hochrisikopatienten ist der Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie nicht unbedingt der relevanteste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Professor Wendtner an.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Der Punkt ist gut getroffen. MURANO hat in der Tat Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation gegenüber BR exponiert. In einer Subgruppe war es so, dass BR bei Patienten mit und ohne 17p-Deletion innerhalb der MURANO-Studie nicht signifikant unterschiedlich lief bezüglich des PFS. Aber ich stimme Ihnen zu, außerhalb der Studie würden wir im Rezidiv, wenn wir wissen, der Patient ist 17p-deletiert oder TP53-mutiert, heutzutage selbstverständlich Ibrutinib oder – Praxis – natürlich Venetoclax plus/minus Rituximab einsetzen. Das sind die beiden validen Optionen beim Hochrisiko heutzutage. Wir haben sozusagen das Monotherapie-Label, das verfügbar wäre, aber in der Regel würden wir sechs Zyklen Venetoclax plus Rituximab nehmen und dann 18 Monate Venetoclax-Monotherapie-Erhaltung auch beim 17p-deletierten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung durch die AkdÄ?

Herr Dr. Krause (AkdÄ): Ich würde das genauso unterstützen. Die Entscheidung würde einem nicht leichtfallen, heutzutage noch Bendamustin/Rituximab für die Patienten mit der Hochrisikokonstellation zu geben. Die war aber genau in der Nutzenbewertungsfragestellung herausgenommen. In diesem Bereich sind die Daten extrem schwach, weil es keine vergleichenden Studien gibt, wohingegen bei Patienten, bei denen es nicht vorliegt, die Daten der MURANO-Studie damals adäquat waren. Natürlich wird man sich heutzutage in der Behandlungssituation für Rezidive als Alternative eine andere moderne Substanz überlegen, was aber in der Fragestellung nicht vorgegeben war, vielmehr war da ausdrücklich nach Chemoimmuntherapie gefragt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Könnten Sie von der AkdÄ noch etwas zum Stellenwert der Mono- vs. der Kombitherapie bei den Hochrisikopatienten sagen? Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, wenn ich das richtig verstanden habe, auch für die Monotherapie plädiert, obwohl wir die prospektiv vergleichenden Daten nicht haben und dabei auf retrospektiv vergleichende Daten hingewiesen haben, die darauf hindeuten, dass ein Wechsel von einem B-Zell-Inhibitor zu einem BCR-2-Inhibitor vorteilhaft sein kann.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das, was wir zur Monotherapie geschrieben haben und was Sie zitiert haben, sehen wir weiterhin so, Frau Müller. Eigentlich muss man fairerweise sagen: Die Daten, die uns aus den Phase-II-Studien vorliegen, zusätzlich mit dem Problem, dass die Titration der Dosierung nicht richtig durchgeführt wurde, sind eigentlich absolut unzureichend, um eine klare Evidenz zu generieren. Dies bezieht sich nur auf die Monotherapie; über die Kombinationstherapie haben wir gesprochen. Dies ist auf der einen Seite die formale Aussage. Wir sehen aber sowohl in der klinischen Praxis als auch in den Studien, die noch weiter durchgeführt wurden, dass Venetoclax ohne Zweifel gerade bei den Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation deutlich bessere Ergebnisse zeigt, wenn auch nicht in einem sauberen randomisierten kontrollierten Vergleich, als die anderen therapeutischen Möglichkeiten jenseits der BCR-Inhibitoren. Vor diesem Hintergrund haben wir uns in dem Kreis der Leute, die mitgewirkt haben, mit großen Bauchschmerzen auf die Beurteilung „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ geeinigt, wohl wissend, dass die Daten aus diesen einarmigen Studien eigentlich nicht als Evidenz ausreichen, um eine valide Bewertung vorzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. So hatte ich das auch verstanden. Die Bauchschmerzen verstehe ich auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wollten es nur noch einmal hören.

Frau Dr. Müller: Ich wollte es, klar, noch einmal hören, weil es für Sie ungewöhnlich ist. Deshalb habe ich genau nachgefragt. Sie beziehen sich also auf Ihre Erfahrungen in der Praxis, Sie beziehen sich auf Studien, die hier nicht vorgelegt wurden, und Sie haben sich, soweit ich das verstanden habe, auch auf die MRD-Negativität und den großen Benefit beim PFS und beim Ansprechen bezogen, also nicht auf Overall Survival, also auf die Größe des Effekts. So hatte ich das verstanden.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Da muss man kurz ergänzen, Frau Müller. Die Parameter, die Sie genannt haben, gerade auch MRD, sind natürlich relevant. Das wissen wir heute. Es gibt entsprechende Studien, die zeigen, dass die MRD-Negativität durchaus mit einer wahrscheinlich verbesserten Prognose assoziiert ist. Ich habe es ganz klar gesagt: Die Daten, die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, sind aus Sicht der AkdÄ unzureichend, um allein daraus Evidenz abzuleiten. Es sind keine Daten, mit denen man eine hohe Evidenz generieren kann. Auf der anderen Seite gibt es eine Vielzahl weiterer Daten, die uns aus anderen Untersuchungen vorliegen, es gibt die Daten aus der Kombinationstherapie, die natürlich dafür sprechen, dass Venetoclax in gewissen Situationen hochwirksam ist, daran kann kein Zweifel bestehen. Es ist nicht so, wie Sie es formuliert haben, dass wir uns auf unsere eigene klinische Praxis zurückgezogen haben,

sondern vor allen Dingen auf die Studiendaten, die wir noch haben. Insgesamt sind wir unzufrieden mit diesen Daten, das ist gar keine Frage. Ich glaube, das haben wir in unserer Stellungnahme sehr ausführlich zum Ausdruck gebracht. Wir haben lange darüber diskutiert, wie wir am Ende des Tages den Zusatznutzen bewerten. – Ich glaube, Herr Krause wollte kurz noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Krause.

Herr Dr. Krause (AkdÄ): Ich möchte eine kurze Ergänzung zur Monotherapie machen. Die Fragestellung war: Wenn ein BCR-Inhibitor nicht mehr wirksam ist, dann ist Venetoclax klar eine Option, und dann gibt es keine vergleichenden Studien, jetzt den anderen BCR-Inhibitor oder Venetoclax zu geben. Aber es gibt natürlich ein Teilkollektiv von Patienten, die beides durch haben. Dann ist ganz klar, dass Venetoclax als Therapieoption übrig bleibt, wo man sonst kaum noch Alternativen hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kaup.

Frau Kaup (AbbVie): Auch ich darf mich mit einer Ergänzung zu den Monotherapie-Zulassungsstudien anschließen. Herr Professor Ludwig hat sich auf die Auftitrungsphase bezogen. Zur Operationalisierung im Dossier möchte ich sagen, dass bei allen Studien, sowohl bei der Mono- als auch der Kombinationstherapiestudie, die fünfwöchige Aufdosierungsphase, so wie sie jetzt auch in der Fachinformation verankert ist, während der laufenden Studie innerhalb eines Amendments etabliert wurde, sodass es durchaus Patienten gab, die noch mit der vierwöchigen Aufdosierungsphase eingestellt wurden. Allerdings haben wir im Dossier auch dargestellt, wie viele Patienten das betrifft. Wir sehen, dass lediglich in der Studie M13-982 weniger als 80 Prozent der Patienten eine kürzere Aufdosierungsphase hatten, sodass wir die Patienten entsprechend herausgerechnet haben. Das führt dazu, dass bei allen Studien im Dossier dieser Punkt bei der Darstellung berücksichtigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Haben Sie noch etwas Ergänzendes, Herr Tews?

Herr Dr. Tews (AbbVie): Ich wollte auf die Frage Monotherapie vs. Kombinationstherapie eingehen, weil sie von Ihnen eben kurz gestreift, aber nicht ganz beantwortet wurde. In der Kombinationstherapie sehen wir wirklich extrem tiefe molekulare Remissionen der Patienten. Das bedeutet, dass die Patienten frei von minimalen Resterkrankungen sind, die man mit modernen etablierten Methoden messen kann. Das ist – es kam erst vor einer Woche eine Metaanalyse heraus – korrelativ mit dem Gesamtüberleben und auch mit dem progressionsfreien Überleben. – Danke schön.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch ein Punkt zu Frau Müller bezüglich der Monotherapie. Wir haben gerade heute einen neuen Algorithmus auch in der Onkopedia eingestellt. Inzwischen ist Ibrutinib in der Erstlinientherapie. Ibrutinib ist wirksamer als BR und wirksamer als FCR. Jetzt kann man noch diskutieren, ob das für alle je nach IGHV-Mutations-Status gilt. Ich denke, da gibt es vielleicht gleichwertige Situationen. Dann gibt es

welche, wo Ibrutinib überlegen ist. Damit steht es aber für die weitere Linie nicht mehr zur Verfügung. Das heißt, wir haben in der Zweitlinientherapie nicht die Möglichkeit, wie es als Vergleichstherapie noch aufgeführt war, entweder Ibrutinib oder Idelalisib einzusetzen. Ibrutinib können wir nicht mehr einsetzen, Idelalisib ist zum einen schwierig, wenn Ibrutinib schon gegeben war – das haben wir gerade diskutiert –, und es gibt doch deutlich mehr Toxizität. Es gibt mehr Infektionen, es gibt die CMV-Virämie, es gibt Pneumocystis carinii, es hat Todesfälle gegeben. Das ist nicht so harmlos zu sehen. Das heißt ganz praktisch, evidenztechnisch wird es unbefriedigend bleiben. Wir werden in der Drittlinientherapie weder gegen Ibrutinib noch gegen Idelalisib randomisieren können, also könnte man nur gegen Best Supportive Care randomisieren, und das bei Remissionsraten von 70 bis 80 Prozent. Das würde ein Patient nicht mehr mitmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Noch einmal Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie sagen praktisch, in der aktuellen Therapiesituation wäre ein direkter Vergleich gegen Ibrutinib oder Idelalisib, wie wir es in der zVT formuliert haben, nicht mehr machbar?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Innerhalb von zwei, drei Jahren hat sich das geändert. Ibrutinib hat sich ganz schnell nach vorne geschoben, und Idelalisib hat sich durch die deutlich höhere Toxizität ein bisschen herausgeixt.

Frau Dr. Müller: Man hätte es also machen können, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damals, jetzt nicht mehr.

Frau Dr. Müller: – aber jetzt können wir es nicht mehr machen. Das ist sehr deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Spätestens seit heute.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Eine kurze Ergänzung. Ich spreche als Sekretär der deutschen Studiengruppe. Natürlich machen auch wir uns Gedanken zu diesen Algorithmen. Es ist so, wie Herr Wörmann sagt. Dadurch, dass Ibrutinib quasi flächendeckend in der Erstlinientherapie eingesetzt wird, wird es künftig eine Studie Ibrutinib gegen Venetoclax-basierte Therapien in der Firstline geben. Im Rezidiv ist es quasi verbraucht.

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

Herr Kuhn: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Zum einen möchte ich auf die Kombitherapie und die Chemoimmuntherapiepopulation zurückkommen. Da hat Herr Vervölgyi schon auf die Bewertung der Studie HELIOS von Janssen-Cilag hingewiesen, in der Ibrutinib in der Kombination mit Bendamustin/Rituximab untersucht wurde und der pharmazeutische Unternehmer der patientenindividuellen Therapie dadurch Rechnung getragen hat, dass er auf seine Studienpopulation, die Ihrer CIT-Population entspricht, noch einmal zwei Kriterien angewandt hat, einmal die Refraktärität auf Purin-Analoga und zum anderen zwei Vortherapien. Das wäre auch Ihnen in der Studie möglich gewesen. Die beiden Kriterien wurden erhoben und sind auch in den Baseline-Charak-

teristika abgebildet. Da habe ich mir die Frage gestellt, warum Sie diesen Weg nicht gegangen sind, zumal das IQWiG bei der damaligen Bewertung diese Annäherung an eine für BR geeignete Population in der Nutzenbewertung und auch der G-BA anschließend in seinem Beschluss akzeptiert hat.

Meine zweite Frage bezieht sich auf Ihre bedingte Zulassung in der Monotherapie. Da hat die EMA im damaligen Bewertungsreport bis März 2018 den finalen Studienbericht der Studie M14-032 gefordert. Dem Dossier liegen aber immer noch Interimsstudienberichte aus 2017 zugrunde. Gab es diesen finalen Studienbericht noch nicht, oder ist der mittlerweile verfügbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Bitte schön, Frau Drechsler.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Ich beziehe mich zunächst auf Ihre erste Frage, Herr Kuhn, und zwar auf die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Chemoimmuntherapiepopulation. Sie haben die HELIOS-Studie angesprochen. Es ist grundsätzlich so, dass wir unterschiedliche Studiendesigns bei der HELIOS- und der MURANO-Studie haben. Wie wir gerade gehört und umfangreich diskutiert haben, ist für die Chemoimmuntherapiepopulation in diesem Setting Bendamustin/Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie gegeben.

Zu Ihrem zweiten Punkt, der bedingten Zulassung der Monotherapie, würde ich gerne, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, an meine Kollegin übergeben.

Frau Kaup (AbbVie): Sie hatten nach der bedingten Zulassung gefragt. Die ist im Herbst letzten Jahres aufgehoben und in eine Vollzulassung umgewandelt worden. Für die Studie M13-982 ist es so, dass der finale Studienbericht für 2021 geplant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, eine Nachfrage.

Herr Kuhn: Eine Rückfrage bezüglich der ersten Frage. Sie sagen jetzt, Ihre Studie entspricht von den Patienten, die eingeschlossen wurden, zwar der HELIOS-Studie, der Chemoimmuntherapiepopulation, aber aus welchem Grund haben Sie die Kriterien nicht verwendet? Sie sagen jetzt zwar, Bendamustin/Rituximab ist für alle geeignet. Aber der Grund, warum Sie nicht den Weg gegangen sind, den auch Janssen-Cilag gegangen ist, ist mir noch nicht ganz klar geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kaup.

Frau Kaup (AbbVie): Es ist so, dass wir für die Aufteilung der Gesamtpopulation der MURANO-Studie in die beiden Fragestellungen, die der G-BA vorgegeben hat, so vorgegangen sind, dass wir uns an einem Leitlinienfaktor orientiert haben, der nämlich die Zeit des Früh- und Spätrezidivs einbezieht. Zusätzlich entsprach dieser auch einem Stratifizierungsfaktor, der vorab in der Studie so definiert war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gehrman.

Herr Gehrman: Ich habe eine Frage zur MURANO-Studie und zu den beiden Vergleichsarmen. Die sind im Regime ziemlich unterschiedlich. Bei Venetoclax erfolgt erst eine fünfwöchige Auftitrierungsphase, das war im Kontrollarm nicht der Fall. Hätte das nicht

ein Vorteil für Venetoclax sein können? Wann genau waren bei Venetoclax und im Vergleichsarm die Baseline-Zeitpunkte? Auch gegen Ende der Studie gibt es einen Unterschied. Venetoclax konnte bis zu zwei Jahren gegeben werden, dagegen wurden im Vergleichsarm nur sechs Zyklen gegeben, was ungefähr ein halbes Jahr ausmacht. Was passierte denn danach mit den Patienten im Vergleichsarm? Wie wurden die weiter betreut, und wie wurden die weiter nachbeobachtet? Man sieht schon, dass die Nachbeobachtungszeiten im Vergleichsarm zumindest im Schnitt deutlich kürzer sind. Gab es eine Art Ungleichbehandlung beider Vergleichsarmler, oder wie begründen Sie, dass das trotzdem ein adäquater Vergleich ist?

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

Frau Kaup (AbbVie): Ich fange beim letzten Teil Ihrer Frage an. Es ist so, dass die Patienten in beiden Armen eine sehr vergleichbare Beobachtungszeit haben. Im Median ist in der Gesamtpopulation aktuell 36 Monate nachbeobachtet worden, also ein relativ langes Follow-up. Das unterscheidet sich in den beiden Armen nur marginal.

Zum ersten Teil Ihrer Frage. Wir vergleichen natürlich in der MURANO-Studie unser neues Therapiekonzept, das in der Phase-I-Studie vorbereitend so festgelegt wurde, mit einem Standardtherapieverfahren, Bendamustin/Rituximab, sodass im Vergleichsarm die zulassungskonforme Anwendung dieses Therapiestandards umgesetzt wurde.

Vielleicht noch zu dem Verzerrungsaspekt, den Sie angesprochen hatten. Es ist natürlich so, dass der Baseline-Zeitpunkt in beiden Studien vor der ersten Gabe liegt. Das heißt, durch die Aufdosierungsphase ergibt sich da kein Unterschied. Insbesondere in den Time-to-Event-Analysen zum Gesamtüberleben, zum progressionsfreien Überleben und bei vielen anderen Endpunkten wie auch den unerwünschten Ereignissen wird das hinreichend adressiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Tews.

Herr Dr. Tews (AbbVie): Ich möchte gerne etwas zur Nachbehandlung sagen. Im BR-Arm haben die Patienten natürlich neuere Behandlungsmöglichkeiten bekommen, auch neuere BCRI. Es war dann auch die Möglichkeit eines Crossover im Studienprotokoll vorgesehen. Das gilt natürlich für den Venetoclax/Rituximab-Arm nicht, weil die Patienten aufgrund der sehr niedrigen minimalen Resterkrankung und der Therapiefreiheit zum Großteil noch immer ohne Behandlung auskommen. Das macht unsere Studie aus, und das bedingt, dass die Patienten im Venetoclax/Rituximab-Arm eben nicht in der gleichen Anzahl nachbehandelt werden müssen wie im Bendamustin/Rituximab-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sehen durchaus, dass sich das jetzige Aufdosierungsschema von Venetoclax von dem unterscheidet, wie es am Anfang angewendet wurde, und dadurch am Anfang die potenzielle Wirkung relativ langsamer sein könnte. Wir haben hier beim letzten Mal diskutiert, dass die Hauptnebenwirkung, die kritische Nebenwirkung, von Venetoclax das Tumorlyse-Syndrom war. Wir haben die ersten Patienten alle stationär behandelt, weil das Tumorlyse-Syndrom so ausgeprägt ist. Jetzt ist in der Fachinformation die vierwöchige Aufdosierung festgeschrieben, und das ist fantastisch. Dadurch können wir die Patienten jetzt ambulant betreuen. Dadurch kommt man erst

langsam in die höhere Dosierung, trotzdem ist es hocheffektiv. Aber ich glaube, dieses Nebenwirkungsmanagement ist für Venetoclax absolut essenziell.

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

Frau Dr. Holtkamp: Das Stichwort „minimale Resterkrankung“ ist schon ein paarmal gefallen. Ich möchte da nachfragen. Was Sie, Herr Ludwig, sagten, klang für mich relativ positiv. Im letzten Verfahren zu Venetoclax vor zwei Jahren hatten Sie sich, Herr Wörmann, noch relativ zurückhaltend geäußert, würde ich sagen. Hat sich in Ihrer Einschätzung jetzt nach ungefähr zwei Jahren etwas geändert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die vorausschauende Frage für das Verfahren mit Blinatumomab bei der ALL. – Es bleibt weiterhin so, dass ich MRD als Laborparameter sehe, aber es korreliert eben gut mit langem Ansprechen, es korreliert nach meinem Wissen bisher bei der CLL nicht sicher mit Überlebenszeit, und bisher haben wir auch keine Strategie, dass wir MRD als Prädiktor für die nachfolgende Therapie einsetzen würden. Insofern ist es ein wertvoller Parameter im Rahmen von Studien. Wir sind aber auch weiterhin in der Leitlinie nicht so weit gegangen, zu sagen, dass MRD ein Standard im Monitoring ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich kann es nur unterstreichen. Ich bin mit MRD 20 Jahre groß geworden und war immer äußerst skeptisch, was die Aussagekraft angeht. Wenn Sie aber MRD-Daten bei einem Krankheitsbild haben und die nach einer längeren Verlaufszeit korrelieren können mit der Remissionsdauer, mit dem Ansprechen und vielleicht auch mit der fehlenden Notwendigkeit, eine weitere Therapie zu applizieren, dann ist das schon aussagekräftig. Da aber die MRD-Untersuchungen auch technisch alles andere als einfach sind, würde ich das, was Herr Wörmann gesagt hat, unterstützen. Es ist ein, wenn Sie so wollen, zusätzlich interessanter Parameter, der gerade bei Venetoclax gute Daten geliefert hat, aber es ist kein geeigneter Parameter, um in der täglichen Routine Therapieentscheidungen davon abhängig zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Drechsler.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Ich möchte darauf eingehen, dass wir bei unserer MURANO-Studie für die Chemoimmuntherapiepopulation nicht nur hervorragende Ergebnisse für MRD haben, sondern wir sehen auch, dass dieser prognostische Faktor, wie wir gerade gehört haben, sich in der Studie in ein deutliches signifikantes besseres Gesamtüberleben übersetzt. Das Risiko, zu versterben, verringert sich um über 50 Prozent, genauer gesagt, um 68 Prozent. Wir haben auch Verbesserungen in der sehr belastenden B-Symptomatik für den Patienten. Das heißt, wir sehen in der Studie konsistent hervorragende Ergebnisse für Venetoclax/Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Herr Kuhn: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Zunächst ein kleiner Schwenker ins Myelom. Sie haben in der Studie BELLINI gerade die Rekrutierung gestoppt wegen höherer Todesfallraten. Da würde mich interessieren, ob es schon Informationen gibt, womit die höheren Todesfallraten zusammenhängen, ob das etwas Myelomspezifisches oder etwas mit Venetoclax im Allgemeinen Zusammenhängendes ist. – Das war die eine Frage.

Meine zweite Frage bezieht sich auf die beiden Populationen, die Chemoimmuntherapie- und die Hochrisikopopulation. Da sind mir die Zahlen nicht ganz klar gewesen. Sie haben in der Chemoimmuntherapiepopulation 74, in der Hochrisikopopulation 116 Patienten. In beiden Armen haben Sie aber 194 Patienten. Da fehlen also vier in Ihrem Arm, und im anderen Arm fehlen auch Patienten. Mir ist nicht ganz klar, warum die nicht distinkt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Tews an. Bitte.

Herr Dr. Tews (AbbVie): Herr Kuhn, ich will zuerst das Myelom beleuchten. Da waren wir sehr transparent. Das sind infektionsbedingte Todesfälle, die sind myelomspezifisch, die haben nichts mit der CLL zu tun. Wir haben Sicherheitsanalysen von insgesamt knapp 550 Patienten. Da ist das nicht aufgetreten. Es hat auch nichts mit anderen Erkrankungen zu tun, wo wir derzeit Studien machen. Das sind myelomspezifische Fälle. Seit 2016, seit der Zulassung, gab es keine Probleme in dieser Hinsicht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum zweiten Teil Frau Kaup.

Frau Kaup: Ich kann Ihre Verwirrung bei den Patientenzahlen verstehen, aber es auch erklären. Es ist so, dass bei der Bildung der beiden Subpopulationen bestimmte Parameter berücksichtigt wurden. Die fehlenden Patienten, die Sie angesprochen haben, beziehen sich darauf, dass wir, wenn jemand in einem Parameter ein Missing hatte, konservativ vorgegangen sind und sie gar nicht einbezogen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte, wenn wir schon dabei sind, eine methodische Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das ist jetzt mit Vorbehalt, weil vom IQWiG die MURANO-Studie – zumindest bisher – nicht angesehen wurde. Sie haben für die Chemoimmuntherapiepopulation eine Teilpopulation von 140 Patienten gebildet und haben neben anderen Parametern auch das Overall Survival im Vergleich zu BR berechnet. Ich sage vorweg – es ist wahrscheinlich allen bekannt –, es sind noch unreife OS-Daten, also mit Vorsicht zu genießen. Wann erwarten Sie reifere OS-Daten?

Meine zweite Frage. Sie haben einen OS-Vorteil, der vom Hazard Ratio mit 0,032 sehr groß ist, der p-Wert wird mit 0,0426 gerade signifikant, und das 95-Prozent-Konfidenzintervall reißt die 1,0. Sie haben also ein breites Konfidenzintervall, und es ist gerade signifikant. Dann haben Sie eine Analyse gerechnet, die Sie aus dem IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen genommen haben. Es ist eine Art Anhebungsregel, worin Sie eine Bestätigung gesehen haben. Sie haben eine bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $p = 0,15$, wenn ich das richtig verstanden habe, die obere Grenze des Konfidenzintervalls ist dann bei 0,85, glaube ich. Könnten Sie ganz kurz ausführen – auch wenn es vom IQWiG noch nicht angesehen wurde –, warum Sie das

gemacht haben, warum Sie diese Methodik an dieser Stelle eingesetzt haben, um sozusagen das knapp signifikante OS-Ergebnis zu bestätigen?

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

Frau Dr. Unnebrink (AbbVie): Der präspezifizierte Test hat, wie Sie richtig ausgeführt haben, einen Nachweis der Signifikanz erbracht. Auf Basis dieses Tests konnte man aber – das liegt in der Natur dieses Tests – keinen Schätzer für den Therapieeffekt angeben. Dafür haben wir dann ein ebenfalls präspezifiziertes statistisches Modell verwendet. Wie Sie richtig gesagt haben, enthält das Konfidenzintervall für diesen Schätzer knapp die 1. Deswegen haben wir gesagt, dass wir zusätzlich zu den primären präspezifizierten statistisch signifikanten Tests auch noch eine Verstärkung bringen wollten, warum das trotzdem ein relevantes und auch signifikantes Ergebnis ist. Das Arbeitspapier, das Sie eben erwähnt haben, das vom IQWiG herausgegeben wurde, erkennt an, dass, wenn man auf Teilpopulationen der Studie geht, sich die Power reduziert, die man zur Verfügung hat, sodass unter bestimmten Bedingungen eine Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 Prozent akzeptabel ist. Die Bedingungen dafür sind gerade, dass man in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis hat. Das haben wir ganz klar.

(Frau Dr. Müller: Sehr deutlich!)

– Genau. In der Gesamtpopulation haben wir einen sehr deutlichen Überlebenszeitvorteil. – Wir hätten, wie Sie richtig gesagt haben, wenn man auf den Schätzer mit dem Konfidenzintervall geht, knapp das Signifikanzniveau verfehlt. Wenn man dann zusätzlich noch einen gleichgerichteten Effekt in der Nichtzielpopulation, also gerade in der Gegenpopulation, hat und einen nicht signifikanten Interaktionstest zwischen der Zielpopulation und der Nichtzielpopulation verwendet, so sind das Bedingungen, unter denen man das Signifikanzniveau vorübergehend auf 15 Prozent setzen kann, um dann noch einmal eine Verstärkung dieses Ergebnisses zu haben. Aber wichtig ist uns auch, dass wir in dem präspezifizierten statistischen Test klar die Signifikanz zeigen konnten.

Frau Dr. Müller: Genau das wollte ich wissen: auf welche Bedingungen abgestellt war und inwiefern sie hier erfüllt waren. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kaup, ergänzend.

Frau Kaup (AbbVie): Frau Müller, Sie hatten noch angesprochen, wie der weitere Verlauf der MURANO-Studie geplant ist. Das Studienende ist aktuell für 2023 geplant. Es wird neben dieser finalen Auswertung, die dann bevorsteht, im Verlauf sicher weitere Datenschnitte geben. Ich möchte aber auch betonen, dass in unserem Dossier die dargestellten Analysen aktuell auf einem sehr reifen Datenschnitt basieren mit drei Jahren Beobachtungszeit und damit die dargestellten Ergebnisse beispielsweise zum Gesamtüberleben, über das wir gerade gesprochen haben, auf eine valide Basis gestellt sind.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte noch einmal auf das Nebenwirkungsprofil zu sprechen kommen. Da interessiert mich insbesondere die Einschätzung der Kliniker. Das Tumorlyse-

Syndrom scheint inzwischen ganz gut unter Kontrolle zu sein. Wir haben letztes Mal aber auch viel über Infektionen und Sekundärneoplasien gesprochen. Gerade in Kombination mit dem Antikörper könnte man erwarten, dass sich dieses Problem möglicherweise noch verschlimmert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Wenn man die beiden Therapiearme von MURANO vergleicht, so hat man den direkten Head-to-Head-Vergleich sehr schön. Da sieht es so aus, dass wir eine erhöhte Rate an Neutropenien Grad 3 und 4 im Venetoclax/Rituximab-Arm haben, ohne Zweifel. Interessanterweise übersetzt sich das nicht in eine erhöhte Rate an schweren Infektionen. Es ist vom Trend her eher umgekehrt, dass wir mehr schwere Infektionen im Bendamustin/Rituximab-Arm haben.

Der zweite interessante Vergleich innerhalb der MURANO-Studie ist: Sie können den Kombinationsteil, die initialen 6 Monate, mit den 18 Monaten Maintenance vergleichen, wo Venetoclax alleine gegeben wird. Da ist es so, dass die Rate an schweren Neutropenien in der Tat in der Monotherapiephase geringer ist. Auch hier ist es natürlich so, dass insgesamt sehr wenig Infektionen zu verzeichnen sind. Mit dem Nebenwirkungsprofil neben den Neutropenien können wir Hämatologen, glaube ich, gut umgehen. In Parenthese: Auch hier ist gelegentlich G-CSF zu verwenden. Das hatten wir in einer früheren Anhörung schon einmal diskutiert. – Es gibt sonst aus meiner Sicht des praktizierenden Hämatologen keine unüberwindbaren Probleme im Management. Wir haben keine schweren Blutungen, wir haben keine hohen Raten an Arrhythmien, Dinge, die wir von anderen Small Molecules in diesem Bereich kennen. Es ist eine vom Management, denke ich, sehr gut durchführbare Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, noch Fragen?

Herr Kuhn: Keine Nachfrage, nur noch eine ganz kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Dr. Tews, Sie hatten vorhin gesagt, Crossover sei in der Studie möglich gewesen. In der Studienpublikation im *New England Journal of Medicine* steht allerdings:

Crossover to treatment with venetoclax and rituximab after disease progression was not permitted ...

Können Sie das kurz aufklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tews.

Herr Dr. Tews (AbbVie): Das Amendment wurde erst letztes Jahr eingeführt. Deswegen ist das noch nicht inkludiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe noch eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mich überrascht die Myelotoxizität unter Bendamustin nicht. Das ist natürlich eine Substanz, die deutlich myelotoxisch ist. Von daher ist die Neutropenie darunter im klinischen Alltag keine Seltenheit. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, weil immer wieder die deutliche Reduktion der B-Symptomatik und anderer Dinge erwähnt wurde:

Da muss ich sagen, das erkenne ich anhand der Daten, die uns vorlagen, nicht. Zudem war es so, dass zu einigen Dingen wie Lebensqualität, Symptomatik eine absolut unzureichende Rücklaufquote der Patienten vorlag. Von daher: Worauf basiert diese Aussage zur B-Symptomatik?

Damit Frau Müller nicht zu enttäuscht über die AkdÄ nach Hause geht, würde ich gern noch zu der ersten Fragestellung die Beurteilung der Monotherapie aus England vorlesen. Die wird wahrscheinlich bekannt sein. Das NICE hat eine unabhängige Evidenzgruppe beauftragt, sich diese drei einarmigen Studien anzusehen. Das Urteil war ganz klar: Mit Post-hoc-Subgruppenkombinationen und mit einer sehr heterogenen Patientenpopulation können diese Daten aus den einarmigen Studien natürlich keine gute Evidenz liefern. – Das heißt, Sie haben ganz eindeutig ein negatives Urteil hinsichtlich der Evidenz, die aus diesen einarmigen Studien hervorgegangen ist, gefällt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kaup.

Frau Kaup (AbbVie): Die B-Symptomatik ist ein Parameter, der in der Studiendokumentation so nicht vorab definiert war. Allerdings sind wir der Beratung durch den G-BA gefolgt, der die B-Symptomatik als patientenrelevanten Endpunkt für die CLL festlegt, sodass wir die kontinuierlich dokumentierte B-Symptomatik in der Studie entsprechend für das Dossier auswerten konnten. Da zeigt sich, dass sich die Zeit bis zum Wiederauftreten der B-Symptome – das sind Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, also für den Patienten sehr direkt spürbare und belastende Symptome – unter Venetoclax/Rituximab signifikant verlängert.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Können Sie vielleicht noch ergänzen, für wie viele Patienten dieser Studien Sie diese Daten haben?

Frau Kaup (AbbVie): Das habe ich leider gerade nicht vorliegen, können wir aber gerne noch nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen Sie dann Herrn Ludwig vorlegen, aber wenn Sie es uns vorlegen würden, wäre es auch gut. Er hat die Daten jetzt nachgefordert, aber wir machen uns das zu eigen. Wir sehen das sportlich. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich glaube, ich kann die Frage beantworten. Im Dossier steht: Zum Zeitpunkt des Screenings wurden bei 24 Patienten im Venetoclax-Arm und bei 22 Patienten im BR-Arm Symptome berichtet. - Das sind also etwas mehr als 30 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Fragen? – Keine. Wer möchte zusammenfassen? – Frau Drechsler, bitte.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Vielen Dank. – Wie wir gehört haben, ist für die Chemoimmuntherapiepopulation Bendamustin/Rituximab die zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit ist die MURANO-Studie geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens für Patienten, für die Bendamustin/Rituximab die patientenindividuelle Therapie darstellt. Bendamustin/Rituximab ist für diese Patientenpopulation medizinisch begründet. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine andere Therapieoption vorzuziehen

wäre. Zudem hat Bendamustin/Rituximab in den Leitlinien eine eindeutige Empfehlung und ist als Therapiestandard für vorbehandelte Patienten in der deutschen Versorgung etabliert.

Die Erfahrungen zu Venetoclax in der Praxis bestätigen die tiefe Wirksamkeit und die sichere Anwendung. Nebenwirkungen sind mit Standardmaßnahmen gut kontrollierbar.

Durch die neue Zulassung von Venetoclax mit Rituximab profitieren Patienten erstmals von einer chemotherapiefreien zielgerichteten Therapie. Zudem haben Patienten erstmals die Möglichkeit auf Therapiefreiheit.

Die Ergebnisse der MURANO-Studie eröffnen den Patienten bislang nicht dagewesene Vorteile und begründen den beträchtlichen Zusatznutzen für die Chemoimmuntherapiepopulation. Hervorzuheben sind insbesondere die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie, die Verringerung des Risikos der B-Symptomatik, die für den Patienten sehr belastend ist, und der deutliche signifikante Vorteil im Gesamtüberleben. Das Risiko, zu versterben, ist um mehr als die Hälfte reduziert. Des Weiteren haben wir mit dem Gesamtüberleben ein sehr objektives Kriterium, das nicht verzerrt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. – Herzlichen Dank, dass Sie uns in jetzt mehr als einer Stunde Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu werten haben, was hier besprochen und protokolliert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 17.53 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: 2017-B-170 Venetoclax

Stand: Oktober 2017

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

Venetoclax

[in Kombination mit Rituximab zur Therapie der 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.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Allogene Stammzelltransplantation

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

Beschlüsse vom 15. September 2016 und 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib
Beschlüsse vom 21. Juli 2016 und 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib
Beschluss vom 15. Juni 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax

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

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	<u>Anwendungsgebiet:</u> Venclyxto® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.
Zytostatische Wirkstoffe	
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) [...] (Stand: März 2016)
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) (Stand: Januar 2015)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. (Stand: September 2014)
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	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. (Stand: August 2016)
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: - die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4) (Stand: Oktober 2016)
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	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. (Stand: Dezember 2016)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Anti-CD-20-Antikörper

Ofatumumab L01XC10 Arzerra®	Refraktäre CLL: Arzerra ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. (Stand: Mai 2015)
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. (Stand: September 2016)

Glucocorticoide

Prednisolon H02AB06 Dermosolon®	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (DS e) (Stand: August 2016)
Prednison H02AB07 Cutason®	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (Stand: Februar 2015)

Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome

Bendamustin L01AA09 Levact®	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. (Stand: Januar 2016)
Cytarabin L01BC01 ARA-cell®	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen (Stand: Mai 2015)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphom (Stand: September 2013)
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet. (Stand: Januar 2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 (Stand: März 2016)
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 (Stand: März 2016)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	5
Indikation:	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	7
Cochrane Reviews	10
Systematische Reviews	12
Leitlinien	23
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	42
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	46
Literatur:	49
Anhang:	52

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronische lymphatische Leukämie durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, DGHO, ESMO, NCCN, NCI. Die Recherche umfasste den Zeitraum vom 01.12.2011 bis 14.12.2016. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.03.2017 abgeschlossen.

Die Recherche ergab 333 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 20 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
FluC-R	fludarabine plus cyclophosphamide plus rituximab
FluCM-R	fludarabine plus cyclophosphamide plus mitoxantrone plus rituximab
Flu-Cam	fludarabine plus alemtuzumab

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017 [7].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Ofatumumab)</p> <p>vom 16. März 2017</p>	<p>Neues Anwendungsgebiet (Änderung der Zulassung vom 19. September 2016):</p> <p>Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind. <p><i>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier nur Ergebnisse für relevante Populationen dargestellt)</i></p> <p><u>1) Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben</u></p> <p>1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017 [6].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):</p> <p>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.</p> <p>Hinweis: Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.</p> <p><i>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit</p>

<p>Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)</p> <p>vom 16. März 2017</p>	<p>Rituximab sofern angezeigt.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>a) <u>Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt</u></p> <p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>b) <u>Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [4].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib</p> <p>vom 21. Juli 2016</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassungen vom 21.10.2014 und 03.07.2015):</p> <p>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.¹</p> <p>¹ Entspricht Anwendungsgebiet I des Beschlusses.</p> <p><i>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier nur Ergebnisse für relevante Populationen dargestellt)</i></p> <p><u>Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie</u></p> <p>1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [5].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2016):</p> <p>Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), oder • zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-

<p>Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib</p> <p>vom 15. September 2016</p>	<p>Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)]</p> <p><i>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier nur Ergebnisse für relevante Populationen dargestellt)</i></p> <p><u>Anwendungsgebiet 1:</u></p> <p>Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation 1a: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist: <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
---	---

Cochrane Reviews

<p>Bauer K et al., 2012 [2]. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this review is to assess and summarise the evidence for the treatment of patients with CLL with monoclonal anti-CD20 antibodies.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: CLL, pre-treated and chemotherapy-naive patients</p> <p>Intervention: Anti-CD20 antibody (rituximab, ofatumumab) given alone or in combination with chemotherapy as primary treatment or maintenance treatment</p> <p>Komparator: 'Watchful waiting' and conventional therapies such as fludarabine or Clb monotherapy, fludarabine in combination with other chemotherapeutic agents, or other antibody therapy.</p> <p>Kombinationen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy alone; anti-leukaemic therapy identical in both groups. 2. Anti-leukaemic therapy with anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy without anti-CD20 antibody (antileukaemic therapy not identical in both groups). 3. Different dosages or times of anti-CD20 antibody (with or without identical chemotherapy in both arms). <p>Endpunkte: primär: OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekundär: PFS, time to next treatment, treatment-related mortality (TRM), complete response rate (CRR), overall response rate (ORR), minimal residual disease (MRD), adverse events (AE), number of patients discontinuing the study because of drug-related AEs <p>Suchzeitraum: 1990 – 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7/1 763</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Heterogeneity: Because of the small number of studies in each analysis (two), the quantification of heterogeneity was not reliable, since the Cis were very wide. In meta-analyses with more trials, we would have assessed heterogeneity of treatment effects between trials... We explored potential causes of heterogeneity by sensitivity and subgroup analyses.</p> <p>Sensitivity analysis: We did not perform any sensitivity analysis,</p>

	<p>because all these trials showed no differences regarding publication form (full-text publications/abstracts), type of results (preliminary results/mature results) or quality issues.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung (Three trials included relapsed or refractory patients (Gribben 2005; NCRI-CLL 201; REACH)</p> <p>Risk of Bias: Gribben 2005 – unclear; NCRI-CLL 201 und REACH – low</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 eingeschlossene Studien (für rezidivierende CLL), davon 1 Studie nur als Abstract (n = 12): gesamt eingeschlossene Patienten n = 604 (aus 2 Studien mit Vollpublikation): - NCRI-CLL 201 [previously treated with ≥ 1 chemotherapeutic regimen, WHO performance status 0 to 2; FluCM-R vs. FluCM; (n = 52)]; - REACH [minimum 1 lone treatment of the CLL; FluC-R vs. FluCM; n = 552]) <p>Ergebnisse für die Subgruppenanalyse “zuvor behandelt vs. therapienaiv“ unterscheiden sich nicht von Gesamtgruppenergebnissen.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This meta-analysis showed that patients receiving chemotherapy plus rituximab benefit in terms of OS as well as PFS compared to those with chemotherapy alone. Therefore, it supports the recommendation of rituximab in combination with FluC as an option for the first-line treatment as well as for the people with relapsed or refractory CLL. The available evidence regarding the other assessed comparisons was not sufficient to deduct final conclusions.</p>

Systematische Reviews

<p>Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2016 [15].</p> <p>Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the effectiveness of ibrutinib for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with or without del(17)p who have received at least one prior therapy and are not considered appropriate for treatment or retreatment with a purine analog.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with CLL or SLL with or without del(17)p who have received at least one prior therapy and are not considered appropriate for treatment or retreatment with a purine analog</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgroup analyses: Age (≥ 65) <p>Intervention: Ibrutinib 420 mg/d</p> <p>Komparator: Chemotherapy (chlorambucil, cyclophosphamide), stem cell transplants, EGFR-TKI inhibitors, monoclonal antibodies (ofatumumab, rituximab, obinutuzumab, alemtuzumab), Alkalating agents (bendamustine)</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, Response rate, Quality of Life, Grade 3 or 4 adverse events (including febrile neutropenia and thrombocytopenia and severe infection and lymphocytosis), Withdrawal due to AE's, fatigue</p> <p>Suchzeitraum: bis September 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 1/391</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: SIGN-50 Checklists applied as a minimum standard, additional limitations and sources of bias identified by the pCODR Review Team</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Literature Search Results</p> <p>Of the 11 potentially relevant reports identified, 1 study was included in the pCODR systematic review⁵ and 10 studies were excluded. Studies were excluded because they were not randomized trials, reviews, or abstracts where full publication was available.</p> <p>5. Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i>. 2014;371(3):213-23.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeschreibung (siehe Anhang) <p>Ongoing Clinical Trials (n = 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • one Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma

Janssen Research & Development, LLC. A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma [online]. NCT01611090. In: ClinicalTrials.gov. 03.03.2017. [Zugriff: 13.03.2017] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01611090>.

- one study of Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

M.D. Anderson Cancer Center. Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) [online]. NCT02007044. In: ClinicalTrials.gov. 05.10.2016. [Zugriff: 13.03.2017] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007044>.

- one Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma

Janssen Research & Development, LLC. A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma [online]. NCT01973387. In: ClinicalTrials.gov. 05.01.2017. [Zugriff: 13.03.2017] URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01973387>.

- one Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RESONATE™)

38. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29-. Identifier NCT01578707, A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RESONATE™); 2012 Apr 11 [Last updated 2014 March 7; cited 2014 December 2]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01578707>.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion the Clinical Guidance Panel (CGP) felt that treatment with ibrutinib offered net clinical benefit to patients with relapsed and refractory CLL who were ineligible for treatment with purine analogues. The panel based this conclusion on the results of a single, well-conducted randomized comparative trial that enrolled a large number of patients. Evidence in favour of this conclusion includes a substantial number of durable responses among patients in the experimental arm of the RESONATE trial (progression-free survival not reached at 9.4 months with ibrutinib vs. 8.1 months with ofatumumab, HR for progression or death 0.22 (95%CI: 0.15-0.32, p<0.001)). Benefit was seen in all subgroups of patients with CLL, including those with chromosome 17p deletion, bulky disease, advanced stage and disease that was refractory to purine analogues. Adverse events were manageable and generally familiar to physicians who treat this condition.

In reaching this conclusion the panel was unable to comment on the optimal timing of ibrutinib in relation to other available treatments. The panel felt re-treatment with ibrutinib is likely not an issue given the short survival in this relapsed/refractory setting, furthermore administration is until relapse or intolerance to ibrutinib. To the panel's knowledge, there are no trials assessing re-treatment with ibrutinib. The panel noted that ofatumumab is currently only available through its manufacturer's compassionate access program in Canada and that second-line treatments for CLL are generally more toxic and less effective than this agent. As a result it was felt that ibrutinib would offer greater

	improvements in quality of life and clinical benefit in the Canadian context.
<p>Grössmann N, 2016 [8].</p> <p>Venetoclax (Venclexta?) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with chromosome 17p deletion</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p><u>Clinical effectiveness</u></p> <p>What is the expected beneficial effect of venetoclax on mortality?</p> <p>How does venetoclax affect progression (or recurrence) of CLL?</p> <p>How does venetoclax affect symptoms and findings (severity, frequency) of CLL?</p> <p>What is the effect of venetoclax on patients' body functions?</p> <p>What is the effect of venetoclax on generic health-related quality of life?</p> <p>What is the effect of venetoclax on disease-specific quality of life?</p> <p><u>Safety</u></p> <p>How safe is venetoclax in relation to no intervention?</p> <p>Are the harms related to dosage or frequency of applying venetoclax?</p> <p>What are the susceptible patient groups that are more likely to be harmed through the use of venetoclax?</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: relapsed/refractory CLL</p> <p>Intervention: Venetoclax</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkte: (siehe Fragestellungen)</p> <p>Suchdatum: am 4. August 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: assessed using a modified Downs and Black instrument²³</p> <p>[23] Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. <i>Journal of Epidemiology and Community Health</i>. 1998;52(6):377-84.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall, 270 references were identified. Included in this report are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 phase II study, assessing venetoclax in relapsed or refractory CLL patients harbouring a 17p deletion [20, 21] • 1 phase I study, assessing venetoclax in patients with relapsed or re-fractory CLL or small lymphocytic lymphoma [22]. <p>[20] Stilgenbauer S, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. <i>The Lancet Oncology</i>. 2016;17(6):768-78.</p> <p>[21] Stilgenbauer S, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study - Supplementary appendix. <i>The Lancet Oncology</i>. 2016;17(6):768-78.</p>

[22] Roberts AW, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. The New England journal of medicine. 2016;374(4):311-22. Epub 2015/12/08.

7.1 Clinical efficacy and safety – phase II study

- M13-982: open-label, single-arm phase II study, 107 relapsed/refractory CLL patients, daily dose of 400 mg,
- median follow-up duration: 12.1 months
- median age of 67 years and ECOG performance status of 0–2
- primary outcome: proportion of patients who achieved an overall response

7.1.1 Clinical efficacy

- median OS had not been reached, estimated 12-month OS: 86.7%
- median PFS had not been reached, estimated 12-month PFS: 72.0%
- QoL data will be investigated in a safety expansion cohort

7.1.2 Safety

- most common grade 3–4 AEs: neutropenia, infection, anaemia, and thrombocytopenia
- dose reductions due to AEs (neutropenia, infection, etc.)
- tumour lysis syndrome and embryo-foetal harm

7.2 Clinical efficacy and safety – further studies

- M12-175: efficacy, safety and pharmacokinetic profile of venetoclax in relapsed/refractory CLL
- 79% of patients showed a response to venetoclax

9 Ongoing research

- 3 phase III studies are ongoing, investigating venetoclax in patients with CLL

NCT02756611: An open-label, single-arm, phase IIIb multicentre study evaluating the efficacy of venetoclax (ABT-199) in re-lapsed/refractory subjects with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) including those with the 17p deletion or TP53 mutation or those who have received prior treatment with a B-cell receptor inhibitor. Estimated study completion date is August 2020.

NCT02005471: A multicentre, phase III, open-label randomised study in relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukaemia to evaluate the benefit of GDC-0199 (ABT-199) plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab. Estimated study completion date is September 2020.

NCT02242942: An open-label, multicentre, randomised phase III study is designed to compare the efficacy and safety of a combined regimen of obinutuzumab and GDC-0199 versus obinutuzumab + chlorambucil (GClb) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and coexisting medical conditions. Estimated study completion date is November 2018.

- numerous ongoing phase I and II trials in different treatment lines and regimens

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- indication approved by the FDA, but not by the EMA

	<ul style="list-style-type: none"> • M13-982: OR-IRC was achieved in 85 patients • shorter duration of response in patients with del(17p) - mature data is needed • age was not representative of the actual patient population • most frequent grade 3–4 AEs: neutropenia, infection, anaemia, thrombocytopenia • QoL results are lacking • prophylaxis of tumour lysis syndrome • small sample size of patients who were previously treated with kinase inhibitors • limitations inherent to single-arm design and due to the sample size • potential of developing resistance • feasible treatment option for patients with relapsed/refractory CLL wit del(17p) deletion • BUT no RCT available, immature data, long-term effects missing, • no cost information available <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Format ist „horizon scanning“, aber mit systematischer Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur</i> • <i>Abschnitt „current treatment“ in Tabelle „ergänzende Dokumente...“ abgebildet (siehe unten)</i>
<p>Yun S et al., 2016 [20].</p> <p>Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a systematic review and pooled analysis of 4 randomized controlled trials (RCT) to precisely estimate the risks of all-grade and serious Afib/Aflutter and all-grade and major bleeding in patients under ibrutinib treatment.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients with CLL/SLL, MCL, or WM</p> <p>Intervention: ibrutinib-based regimen</p> <p>Komparator: chemotherapy, monoclonal antibody, or a combination</p> <p>Endpunkte: AE outcomes</p> <p>Suchzeitraum: up to May 15, 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4/1 518</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: using Cochrane Collaboration’s tool</p> <p>Heterogeneity: Cochrane’s Q statistic, I2 statistic, treatment effects calculated using fixed-effects model, assuming low I2 statistics,</p> <p>publication bias: assessed by funnel plot method</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

- 4 RCTs met inclusion criteria for pooled analysis
- 2 studies included patients with refractory/relapsing CLL/SLL (n = 969)

2. Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:213-23.

4. Chanan-Khan AAA, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): first results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Clin Oncol* 2015; 33(suppl), abstract LBA7005.

- Byrd, et al. was open-labeled, did not report relevant information on random sequence generation, excluded patients requiring anticoagulation
- Chanan-Khan, et al. was double blind, random sequence generation was performed adequately, only reported as abstract
- patients treated with ibrutinib or ibrutinib, bendamustine, and rituximab, and controls received either ofatumumab or bendamustine and rituximab
- median age ranged 64 to 67 years
- around 32% of patients were female
- risk stratification performed following Rai stage in CLL/SLL
- one study excluded del(17p) patients
- Ibrutinib dose was 420 mg/day in both studies
- median duration of ibrutinib exposure was around 8,6 month
- both studies were multi-center trials, baseline demographic characteristics were well balanced between experimental and control arms in both studies, although there was variation
- funnel plot symmetry supports the same direction of intervention effect in all studies included

Analysis of RRs of Afib and Bleeding

Ibrutinib treatment with a significantly higher incidence of

- serious Afib/Aflutter (3.03% vs. 0.80%, RR = 3.80, 95% confidence interval [CI] = 1.56-9.29, P = .003),
- all-grade Afib/Aflutter (8.18% vs. 0.93%, RR = 8.81, 95% CI = 2.70-28.75, P = .0003),
- all-grade bleeding (4.85% vs. 1.55%, RR = 2.93, 95% CI = 1.14-7.52, P = .03)

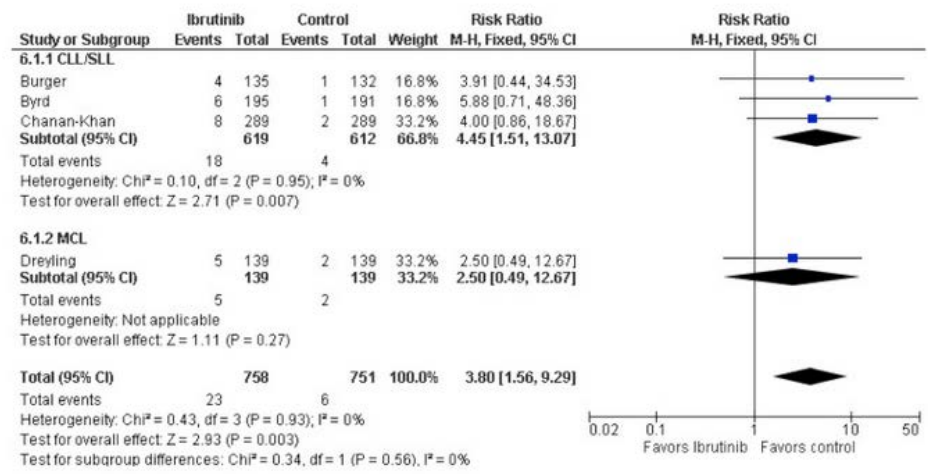
compared to control treatments.

- between-treatment difference in major bleeding rates was not statistically significant

The risk of these adverse events was not different between subgroups on

the basis of pathology, treatment setting, dose, and duration of ibrutinib exposure.

Pathology: CLL/SLL vs. MCL



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The risks of Afib/Aflutter and all-grade bleeding were significantly higher in the ibrutinib group. These results indicate the need for vigilant monitoring while the patient is receiving ibrutinib therapy, and careful assessment of the risks and benefits of anticoagulation is required.

5. Kommentar zum Review

- supported in part by predoctoral fellowships to N.D.V. from the Mayo Foundation for Education and Research and by a Bressler Alpert Society research grant to S.Y. from University of Arizona
- authors have stated that they have no conflict of interest
- in Population CLL/SLL (siehe Subgruppenanalyse vs. MCL) sind auch Therapienaive enthalten (Burger, et al.)

Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2015 [16].

Idelalisib (Zydelig) for Chronic Lymphocytic Leukemia

1. Fragestellung

To evaluate the effectiveness and safety of idelalisib in combination with rituximab in the treatment of patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL).

2. Methodik

Population: Patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia

- -Subgroup analyses in patients with cytogenetic abnormalities and in patients with other prior treatments
- Which line of treatment/sequencing is most beneficial with Idelalisib/rituximab
- single agent idelalisib

Intervention: Idelalisib 150 mg plus Rituximab 375 mg/m² followed by

500mg/m²

Komparator: Standard and/or relevant therapies available in Canada (may include drug and non-drug interventions)

- Placebo
- Idelalisib
- Chlorambucil plus an anti-CD20 monoclonal antibody
- Rituximab
- Obinutuzumab
- Ofatumumab
- Fludarabine plus rituximab (FR)
- Bendamustine plus rituximab (BR)
- Fludarabine, Cyclophosphamide and rituximab (FCR)
- Ibrutinib
- Alemtuzumab
- Cyclophosphamide/prednisone
- Cyclophosphamide/vincristine/prednisone (CVP)

Endpunkte: Response rate, Overall survival, Progression free survival, Adverse events including fatigue, enlarged lymph nodes, infections, severe diarrhea/colitis, hepatotoxicity, intestinal perforations, pneumonitis, Quality of life

Suchzeitraum: bis Juli 2015

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 1/220

Qualitätsbewertung der Studien: SIGN-50 Checklists applied as a minimum standard, additional limitations and sources of bias identified by the pCODR Review Team

3. Ergebnisdarstellung

Literature Search Results

Of the 45 potentially relevant reports identified, 4 studies, representing one unique trial were included in the pCODR systematic review^{2,5,6,22} and 45 studies were excluded. Studies were excluded because they were review, cellular research, meta-analysis, RCT protocol, guideline, could not locate the study, and economic analysis.

2. Furman RR, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(11):997-1007.

5. Coutre SE, et al. Second interim analysis of a phase 3 study of idelalisib (ZYDELIG) plus Rituximab for relapsed CLL. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(5s):abstract 7012.

6. Sharman JP, et al. Second interim analysis of a phase 3 study of idelalisib (ZYDELIG) plus Rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): Efficacy analysis in patient subpopulations

with Del(17p) and other adverse prognostic factors. Blood. 2014;124(21):(abstract).

22. Ghia P, et al. Health-related quality of Life (HRQL) impact of idelalisib (IDELA) in patients (pts) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL):Phase 3 results. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(5s):abstract 7099.

- Studienbeschreibung (siehe Anhang)

Ongoing Clinical Trials

Nine ongoing clinical trials were found by searching Clinicaltrials.gov. There were three ongoing randomized studies of idelalisib in previously treated patients. Two combined idelalisib with another agent and one compared two different doses of idelalisib. There were six studies of idelalisib in untreated patients. One study investigated single agent idelalisib and the other five examined it in combination with other agents.

67. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29-. Identifier NCT01539291, A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS-1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia ; 2012 Feb 12[Last updated 2015 June 8; cited 2015 July 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01539291>.

68. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29-. Identifier NCT01569295, A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia ; 2012 Mar 27[Last updated 2015 May 1; cited 2015 July 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01569295>.

69. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29-. Identifier NCT01090414, An Extension Study to Investigate the Safety and Durability of Clinical Activity of Idelalisib in Subjects With Hematologic Malignancies; 2010 Mar 17[Last updated 2015 July 1; cited 2015 July 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01090414>.

70. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29-. Identifier NCT01203930, A Phase 2 Single Arm Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Idelalisib Alone and in Combination With Rituximab in Elderly Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; 2010 Sept 15[Last updated 2015 Mar; cited 2015 July 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01203930>.

71. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29-. Identifier NCT01659021, A Phase 3, Randomized, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia ; 2012 Aug 3[Last updated 2015 Apr 30; cited 2015 July 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01659021>.

72. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29-. Identifier NCT02135133, A Phase II Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Leukemia (SLL); 2014 Apr 24[Last updated 2015 Apr 13; cited 2015 July 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02135133>.

73. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29-. Identifier NCT01980888, A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia; 2013 Nov 5[Last updated 2015 Mar; cited 2015 July 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01980888>.

74. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29-. Identifier NCT01980875, A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia; 2013 Nov 5[Last updated 2015 Jun 8; cited 2015 July 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01980875>.

75. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29-. Identifier NCT02044822, A Phase 2, Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion; 2014 Jan 22[Last updated 2015 May 27; cited 2015 July 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02044822>.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The Clinical Guidance Panel concluded that there may be net overall

clinical benefit to the use of idelalisib in the treatment of CLL, where duration of response to a previous regimen is less than two years, and when tolerance of cytotoxic chemotherapy would be expected to result in excessive toxicity due to poor renal function, residual neutropenia or thrombocytopenia from prior therapy, or the presence of multiple comorbidities. This recommendation is based on a single double blind placebo controlled trial that was of high quality, and demonstrated improvement in progression free survival and overall survival, as well as response rate and quality of life. These benefits were seen in older and younger patients, and in pre-defined subset analyses of patients with poor risk genetic features (p53 gene abnormalities and unmutated immunoglobulin variable region genes). The toxicity of idelalisib in this patient population was manageable, with few grade >3 toxicity or treatment discontinuation due to adverse events; side effects appear manageable with dose reduction after treatment interruption.

The Clinical Guidance Panel also considered that from a clinical perspective:

- Single agent rituximab is not a common treatment of choice in this patient population in Canada; this is due to variable but generally restricted funding of rituximab in most provinces, as well as data that suggest efficacy is quite limited in CLL when rituximab is used alone. As noted by PAG, rituximab is given at higher doses and more frequently than current Canadian treatment protocols with rituximab.
- The follow-up of the GS US 312-0116 study was short at the time of reporting and the extent by which the results are influenced by the ability to cross over to idelalisib in the control arm is not known.
- Idelalisib has an acceptable toxicity profile, especially important in the patient population in the phase III trial who had limited therapeutic options because of comorbidities and organ function. Idelalisib does have the potential to cause significant toxicities (pneumonitis, hepatitis, colitis) that may not be encountered currently available agent used as palliative treatment of patients with relapsed and refractory CLL.
- Comparative data with ibrutinib, ofatumumab (a fully human CD20 antibody approved for the treatment of CLL as a single agent), rituximab-chlorambucil or chlorambucil are not available, and represent an area where additional research is needed. Idelalisib may be preferred to ibrutinib in patients who require anticoagulation with vitamin K antagonists or have experienced recent stroke or significant bleeding, for whom ibrutinib is contraindicated.
- Data on the sequencing of BTK inhibitors such as ibrutinib and PI3kinase inhibitors such as idelalisib in the treatment of CLL are not yet available.
- Similar response to idelalisib was seen regardless of cytogenetic abnormalities, number of previous lines of therapies, and use of other anti-

	CD20 agents such as obinutuzumab or ofatumumab.
--	---

Leitlinien

<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017 [12].</p> <p>Chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma: Version 2.2017</p>	<p>Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none">• Update of the NCCN Guidelines for CLL/SLL Version 1.2017
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel - eigenes Graduierungssystem (siehe unten) - industriefinanziert</p> <p>Literatursuche (Update): in PubMed zwischen 07/2015 und 10/2016</p> <p>GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.</p> <div data-bbox="591 852 1438 1327" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p><p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p><p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p><p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p><p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p><p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p></div>

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

FRAIL PATIENTS WITH SIGNIFICANT COMORBIDITY

FIRST-LINE
THERAPY^g

RELAPSED/
REFRACTORY
THERAPY^g

Consider prophylaxis for tumor
lysis syndrome ([See CSLL-C](#))

See monoclonal antibody and
viral reactivation ([CSLL-C](#))

Frail patients with
significant comorbidity^o
(not able to tolerate purine
analogs)^{g,j,k}

See Suggested Regimens
([CSLL-D 1 of 5](#))

See Suggested Regimens
([CSLL-D 2 of 5](#))

^gSee [Supportive Care for Patients with CLL/SLL \(CSLL-C\)](#).

^jAbsolute lymphocyte count alone is not an indication for treatment unless above 200–300 x 10⁹/L or symptoms related to leukostasis.

^kGiven incurability with conventional therapy, consider a clinical trial as first line of treatment.

^oSalvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

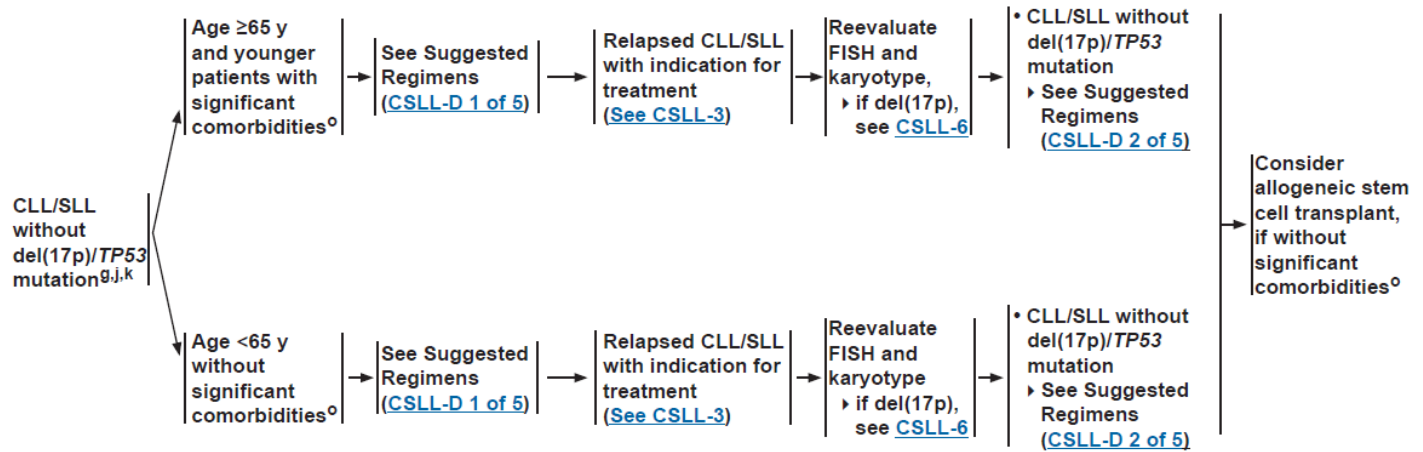
Abbildung 1: CSLL-4

CLL/SLL WITHOUT DELETION OF 17p/TP53 MUTATION

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See CSLL-C)
See monoclonal antibody and viral reactivation (CSLL-C)

FIRST-LINE THERAPY^g

RELAPSED/REFRACTORY THERAPY^g



^gSee Supportive Care for Patients with CLL/SLL (CSLL-C).

^jAbsolute lymphocyte count alone is not an indication for treatment unless above 200–300 x 10⁹/L or symptoms related to leukostasis.

^kGiven incurability with conventional therapy, consider a clinical trial as first line of treatment.

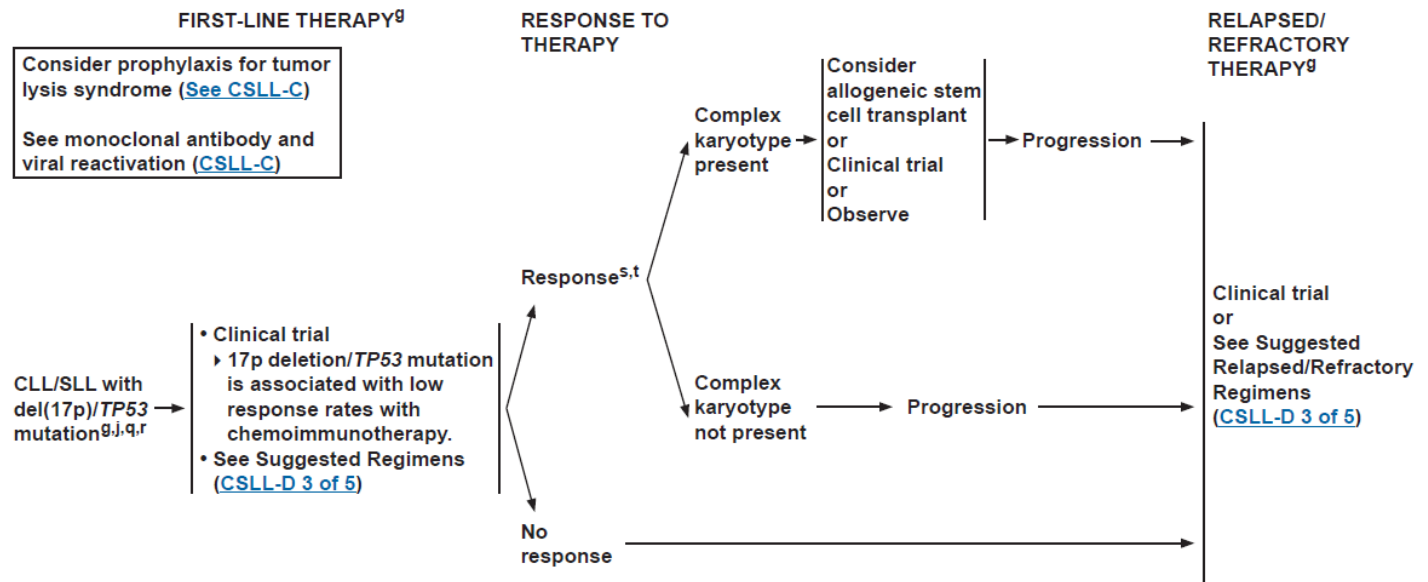
^oSalvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

Abbildung 2: CSLL-5

	<p style="text-align: center;">SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b} (in order of preference)</p> <p>CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation</p> <p>Relapsed/Refractory Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frail patient with significant comorbidity or age ≥65 y and younger patients with significant comorbidities <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ibrutinib^c (category 1) ▶ Idelalisib + rituximab^{c,h} (category 1) ▶ Idelalisib^c ▶ Venetoclax^{i,j} ± rituximab ▶ Chemoimmunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ◊ Bendamustine ± rituximab ◊ Reduced-dose FCR^{e,f} ◊ Reduced-dose PCR ◊ High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab ◊ Rituximab + chlorambucil ◊ Ibrutinib,^c bendamustine, rituximab (category 3) ◊ Idelalisib,^c bendamustine, rituximab (category 3) ▶ Ofatumumab ▶ Obinutuzumab ▶ Lenalidomide^k ± rituximab ▶ Alemtuzumab^l ± rituximab ▶ Dose-dense rituximab (category 2B) <p>^aSee references for regimens CSLL-D 4 of 5 and CSLL-D 5 of 5. ^bSee Supportive Care for Patients with CLL/SLL (CSLL-C). ^cSee Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors (Ibrutinib and Idelalisib) (CSLL-F). ^eAutoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine; however, patients should be observed carefully and fludarabine should be avoided in those where a history of fludarabine-associated AIHA is suspected. ^fSee Discussion for further information on oral fludarabine.</p> <p>CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation</p> <p>Relapsed/Refractory Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age <65 y without significant comorbidities <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ibrutinib^c (category 1) ▶ Idelalisib + rituximab^{c,h} (category 1) ▶ Idelalisib^c ▶ Venetoclax^{i,j} ± rituximab ▶ Chemoimmunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ◊ FCR^{e,f} ◊ FC + ofatumumab ◊ PCR ◊ Bendamustine ± rituximab ◊ RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) ◊ OFAR^e (oxaliplatin, fludarabine,^f cytarabine, rituximab) ◊ Ibrutinib,^c bendamustine, rituximab (category 2B) ◊ Idelalisib,^c bendamustine, rituximab (category 2B) ▶ Ofatumumab ▶ Obinutuzumab ▶ Lenalidomide^k ± rituximab ▶ Alemtuzumab^l ± rituximab ▶ HDMP + rituximab <p>^hIndicated for patients for whom rituximab monotherapy would be considered appropriate due to the presence of other comorbidities (reduced renal function as measured by creatinine clearance <60 mL/min, or NCI CTCAE Grade ≥3 neutropenia or Grade ≥3 thrombocytopenia resulting from myelotoxic effects of prior therapy with cytotoxic agents.) ⁱParticularly for patients deemed intolerant or refractory to ibrutinib or idelalisib. ^jSee Venetoclax: Recommended TLS Prophylaxis and Monitoring Based on Tumor Burden (CSLL-G). ^kLenalidomide can be given as continuous or intermittent dosing for patients with CLL. Growth factors and/or dose adjustment may be needed to address cytopenias, without necessitating holding treatment. See Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Blood 2011;118:Abstract 980. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Blood 2011;118:3489-3498. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349. ^lWhile alemtuzumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use. Less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation.</p> <p>Post Second-line Maintenance Therapy (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide maintenance • Ofatumumab maintenance (category 2B) <p style="text-align: center;">See Suggested Regimens for CLL/SLL with del(17p) (3 of 5)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: auto; margin-right: auto;"> <p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See CSLL-C)</p> <p>See monoclonal antibody and viral reactivation (See CSLL-C)</p> </div>
--	--

Abbildung 3: CSLL-D 2 of 5

CLL/SLL WITH DELETION OF 17p/TP53 MUTATION



^gSee [Supportive Care for Patients with CLL/SLL \(CSLL-C\)](#).

^jAbsolute lymphocyte count alone is not an indication for treatment unless above 200–300 x 10⁹/L or symptoms related to leukostasis.

^qStimulated karyotype is useful to identify high-risk patients, particularly for Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor therapy.

^rPatients with low positivity should be retested due to chance of false-positive results.

^sSee [Response Criteria: CLL/SLL \(CSLL-E\)](#).

^tFor patients with complex karyotype (≥3 abnormalities) in remission after BTK-inhibitor therapy, consider discussion of allogeneic transplant although data available do not support this as highly effective (Jagłowski et al. Br J Haematol 2012;159:82-87).

Abbildung 4: CSLL-6

	<p style="text-align: center;">SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b} (in order of preference) CLL/SLL with del(17p)/TP53 mutation</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 33%;"> <p><u>First-line Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^c • HDMP + rituximab • Obinutuzumab + chlorambucil (category 3) • Alemtuzumab^l ± rituximab <p><u>Post First-line Maintenance Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider lenalidomide maintenance for high-risk patients (MRD $\geq 10^{-2}$ or $\geq 10^{-4}$ and $< 10^{-2}$ with unmutated IGHV or del(17p)/TP53 mutation) after first-line therapy <p>See Suggested Regimens for CLL/SLL without del(17p) (1 of 5)</p> </td> <td style="vertical-align: top; width: 33%;"> <p><u>Relapsed/Refractory Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^c • Venetoclax^j ± rituximab • Idelalisib + rituximab^{c,h} • Idelalisib^c • HDMP + rituximab • Lenalidomide^k ± rituximab • Alemtuzumab^l ± rituximab • Ofatumumab^m • OFAR^{e,f} </td> <td style="vertical-align: top; width: 33%;"> <p><u>Post Second-line Maintenance Therapy</u> (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide maintenance • Ofatumumab maintenance (category 2B) </td> </tr> </table> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px; text-align: center;"> <p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See CSLL-C)</p> <p>See monoclonal antibody and viral reactivation (See CSLL-C)</p> </div> <p>^aSee references for regimens CSLL-D 4 of 5 and CSLL-D 5 of 5. ^bSee Supportive Care for Patients with CLL/SLL (CSLL-C). ^cSee Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors (Ibrutinib and Idelalisib) (CSLL-F). ^eAutoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine; however, patients should be observed carefully and fludarabine should be avoided in those where a history of fludarabine-associated AIHA is suspected. ^fSee Discussion for further information on oral fludarabine.</p> <p>^hIndicated for patients for whom rituximab monotherapy would be considered appropriate due to the presence of other comorbidities (reduced renal function as measured by creatinine clearance < 60 mL/min, or NCI CTCAE Grade ≥ 3 neutropenia or Grade ≥ 3 thrombocytopenia resulting from myelotoxic effects of prior therapy with cytotoxic agents.) ^jSee Venetoclax: Recommended TLS Prophylaxis and Monitoring Based on Tumor Burden (CSLL-G). ^kLenalidomide can be given as continuous or intermittent dosing for patients with CLL. Growth factors and/or dose adjustment may be needed to address cytopenias, without necessitating holding treatment. See Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Blood 2011;118:Abstract 980. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Blood 2011;118:3489-3498. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349. ^lWhile alemtuzumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use. Less effective for bulky (> 5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation. ^mThis is not effective in patients with lymph nodes > 5 cm.</p> <p>Abbildung 5: CSLL-D 3 of 5</p>	<p><u>First-line Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^c • HDMP + rituximab • Obinutuzumab + chlorambucil (category 3) • Alemtuzumab^l ± rituximab <p><u>Post First-line Maintenance Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider lenalidomide maintenance for high-risk patients (MRD $\geq 10^{-2}$ or $\geq 10^{-4}$ and $< 10^{-2}$ with unmutated IGHV or del(17p)/TP53 mutation) after first-line therapy <p>See Suggested Regimens for CLL/SLL without del(17p) (1 of 5)</p>	<p><u>Relapsed/Refractory Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^c • Venetoclax^j ± rituximab • Idelalisib + rituximab^{c,h} • Idelalisib^c • HDMP + rituximab • Lenalidomide^k ± rituximab • Alemtuzumab^l ± rituximab • Ofatumumab^m • OFAR^{e,f} 	<p><u>Post Second-line Maintenance Therapy</u> (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide maintenance • Ofatumumab maintenance (category 2B)
<p><u>First-line Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^c • HDMP + rituximab • Obinutuzumab + chlorambucil (category 3) • Alemtuzumab^l ± rituximab <p><u>Post First-line Maintenance Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider lenalidomide maintenance for high-risk patients (MRD $\geq 10^{-2}$ or $\geq 10^{-4}$ and $< 10^{-2}$ with unmutated IGHV or del(17p)/TP53 mutation) after first-line therapy <p>See Suggested Regimens for CLL/SLL without del(17p) (1 of 5)</p>	<p><u>Relapsed/Refractory Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^c • Venetoclax^j ± rituximab • Idelalisib + rituximab^{c,h} • Idelalisib^c • HDMP + rituximab • Lenalidomide^k ± rituximab • Alemtuzumab^l ± rituximab • Ofatumumab^m • OFAR^{e,f} 	<p><u>Post Second-line Maintenance Therapy</u> (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide maintenance • Ofatumumab maintenance (category 2B) 		

<p>Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2017 [1].</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What are the recommended treatment strategies for adult patients in Alberta with newly diagnosed, relapsed, or refractory CLL?</p>
<p>Chronic lymphocytic leukemia</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium, ausformulierte Fragestellungen, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, primär Leitlinienadaptation, Entwurf durchläuft (formale) Konsensusprozesse und sowohl interne als auch externe Konsultationen</p> <p>Suchzeitraum: bis Anfang 2015</p> <p>LoE/GoR: <i>“Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations⁵ GURU does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations including:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Description of all known benefits and possible harms</i> • <i>Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion</i> • <i>Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation“</i> <p><small>5. American Society of Clinical Oncology. Guideline Procedures Manual, Expert Panel Version 4.0. January 2011. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Development+Process Accessed: January 10, 2013</small></p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p><i>“This guideline was originally developed in May, 2010 and subsequently revised in 2013, 2014, 2015, and 2017.”</i></p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>RECOMMENDATIONS</p> <p><u>Second-Line Treatment Options:</u></p> <p>7. In fit patients, FCR is an effective regimen for rituximab naïve patients. Re-treatment with FCR is also an effective treatment option for patients experiencing a long remission (PFS more than three years) after initial FCR treatment. Because of the concern of second malignancy and/or prolonged cytopenias in patients retreated with fludarabine, BR is a reasonable re-treatment choice for patients who experience a long remission to first line chemo-immunotherapy.</p> <p>8. High risk patients (those with PFS less than 3 years after chemoimmunotherapy) should be treated with one of the novel agents</p>

– ibrutinib or idelalisib + rituximab or considered for a clinical trial.

10. Venetoclax, a BCL2-inhibitor has efficacy in patients with del(17p) and is the treatment of choice in patients who fail BCR-inhibitors (ibrutinib or idelalisib + rituximab).

11. Patients who are intolerant to a BCR-inhibitor may respond to the alternate BCR-inhibitor or can be expected to respond to venetoclax.

12. Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) should be considered for fit patients who are younger than 65 years of age and, have del(17p) and require treatment, have progressed on a targeted therapy or who have Richter's transformation with remission to the aggressive lymphoma. Allogeneic stem cell transplantation may be delayed in patients achieving responses to ibrutinib or idelalisib + rituximab; however HLA typing should be performed to identify a possible transplant donor. High risk features that should prompt earlier consideration of HSCT include patients who have had ≥ 3 prior lines of therapy and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

DISCUSSION

Recommendations for second-line treatment of CLL should consider individual factors such as comorbidities and the length of the disease-free interval. In fit patients, FCR is an effective regimen in patients naïve to rituximab or FC; reuse of FCR or use of BR is also reasonable in patients experiencing a long remission (more than three years) after initial treatment.⁵⁷

57. Robak T, et al. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: final results from the international randomized phase III REACH trial. Blood ASH Annual Meeting Abstract 2008;112(11):1.

Patients experiencing treatment failure within six months of treatment are identified as having refractory disease and are considered to be ultra high risk, similar to patients with del(17p) or TP53 mutations. These patients, and those who achieve short remissions after FCR (PFS < 3 years), patients with del(17p) and those who are unfit for cytotoxic chemotherapy, should be treated with one of the novel agents - ibrutinib or idelalisib + rituximab.³⁰⁻³³

30. Rai KR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000 Dec 14;343(24):1750-1757.

31. Keating MJ, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005 Jun 20;23(18):4079-4088.

32. Keating MJ, et al. Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia. Blood 1989 Jul;74(1):19-25.

33. Johnson S, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. Lancet 1996 May 25;347(9013):1432-1438.

When initial remission after chemoimmunotherapy with FCR is greater

than 3 years, re-treatment with chemoimmunotherapy is appropriate. The median PFS after BR, CLB-R and CLB-O are shorter than after FCR. If patients achieve a PFS of more than 2-3 years with these regimens and remain fit for cytotoxic chemotherapy, they should also be considered for retreatment with chemoimmunotherapy. As the optimal relapsed/refractory regimen has not yet been clearly defined for most CLL patients, all patients should be considered for a clinical trial when available.

Ibrutinib

58. Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014 Jul 17;371(3):213-223.

Idelalisib + rituximab

54. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med* 2002 Aug 8;347(6):452-453.

58. siehe oben

59. Furman RR, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014 Mar 13;370(11):997-1007.

60. O'Brien S, Lamanna N, Kipps TJ. Update on a ≥ 65 Years with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma Phase 2 Study of Idelalisib in Combination with Rituximab in Treatment-Naive Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts 2014:Abstract 1994.*

Fludarabine and alemtuzumab combination therapy (FluCam)

61. Eter T, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011 Dec;12(13):1204-1213.

High dose corticosteroids

62. Pilecky R, et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011 Jun;52(6):1055-1065.

63. Xu W, et al. High-dose methylprednisolone can induce remissions in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer* 2010 Aug;46(12):2145-2149.

64. Castro JE, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009 Oct;23(10):1779-1789.

65. Castro JE, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008 Nov;22(11):2048-2053.

66. Dungarwalla M, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica* 2008 Mar;93(3):475-476.

Choosing between novel agents ibrutinib and idelalisib +/- rituximab

67. Sharman JP, Courtne SE, Furman RR. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZyDELIG(R)) Plus Rituximab (R) for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Efficacy Analysis in Patient Subpopulations with Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors. *ASH Annual Meeting Abstracts 2014:includes updated data not yet published.*

Ibrutinib:

68. Byrd JC, Hillmen P, James DF. Response: Additional data needed for a better understanding of the potential relationship between atrial fibrillation and ibrutinib. *Blood* 2015 Mar 5;125(10):621466.

69. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016 Jul 07;128(1):138-140.

Idelalisib +/-Rituximab:

	<p>58/59: siehe oben</p> <p><u>Venetoclax:</u></p> <p>70. Stilgenbauer S, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2016 Jun;17(6):768-778.</p> <p><u>Allogeneic stem cell transplantation</u></p> <p>ohne Quellenangaben</p>
<p>Prica A et al., 2017 [17].</p> <p>Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia:</p> <p>A Practice Guideline</p> <p>siehe auch Prica A et al., 2015 [18].</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To provide an updated guideline on the use of rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia (CLL).</p> <p>TARGET POPULATIONS</p> <p>Chronic Lymphocytic Leukemia: Adult patients with CLL at any stage.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium, Interessenkonflikterklärungen liegen vor, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, ggf. metaanalytische Berechnungen, keine formalen Konsensusverfahren beschrieben, Zielgruppenkonsultationsverfahren, und Expertenreview durchgeführt</p> <p>Suchzeitraum: „update“ der Version 2 bis Oktober 2013</p> <p>LoE/GoR: über Formulierungen abgebildet</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Recommendation 3</p> <p><u>Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Patients with Relapsed/Refractory Disease</u></p> <p>c. Patients with relapsed or refractory CLL/SLL, who are appropriate candidates for fludarabine-based chemotherapy, should receive this treatment in combination with rituximab.</p> <p>Summary of Key Evidence for Recommendation 3</p> <p><u>Patients with Relapsed/Refractory Disease</u></p> <p>Two studies [44,45], represented by six publications, were included. This body of evidence indicates a benefit for PFS, FFS, and response with the use of rituximab in addition to fludarabine-based chemotherapy when compared with chemotherapy alone (siehe auch Tabelle im Anhang). The included studies did not detect any statistically significant between-group difference in grade 3 or 4 adverse events.</p> <p>44. Hillmen P, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2011;152(5):570-8.</p> <p>45. Robak T, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(10):1756-65.</p>

	<p>Justification for Recommendation 3</p> <p>Rituximab is effective in extending life and prolonging PFS and EFS in previously untreated patients, when administered in combination with fludarabine-based chemotherapy, and in extending PFS when added to chlorambucil. Rituximab is also effective in extending PFS in the relapsed setting when added to fludarabine-based chemotherapy, and this consistent benefit formed the basis for the recommendation in this setting.</p> <p>Qualifying Statements for Recommendation 3</p> <p>Rituximab should be administered at a dose of 375 mg/m² given at the beginning of the first cycle, followed by a dose of 500 mg/m² given at the beginning of each subsequent treatment cycle of chemotherapy as this was the treatment dose and schedule used in the included studies.</p>
<p>Kharfan-Dabaja MA et al., 2016 [9].</p> <p>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</p>	<p>Fragestellung</p> <p>American Society for Blood and Marrow Transplantation convened a group of experts to develop clinical practice recommendations related to the role of allo-HCT for CLL.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium inklusive methodischer Expertise, Bearbeitung der Fragestellung anhand der GRADE Methodik, Konsultation der Anwender*innen durch eine standardisierte Befragung</p> <p>Suchzeitraum: PubMed from inception until May 28, 2015</p> <p>LoE/GoR: über Formulierungen abgebildet</p> <p><i>Sonstige methodische Anmerkungen: Als Basis der Empfehlungen wurde eine Querschnittserhebung von Anwender*innen zu folgenden Fragen durchgeführt:</i></p> <p><i>“Questions included panelists’ demographics (age, gender, years of experience, practice focus), volume of CLL patients seen in a routine week, information relevant to their respective transplant program (number of allo-HCT performed per year, preferred preparative regimen(s), cell source and donor source, criteria for selection of patients and donors), and questions pertaining to risk definition, timeliness, and appropriateness of allo-HCT for CLL.”</i></p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>We did not find any RCT that compared allo-HCT with conventional chemotherapy, chemoimmunotherapy, or nonchemotherapy-containing combinations. ... In the end, the overall quality of evidence informing these recommendations was considered to be low/very low as per the GRADE method. ... Three nonrandomized studies comparing allo-HCT</p>

versus nontransplant strategies provide evidence favoring the option of allo-HCT for relapsed or refractory CLL [31-33].

31. Kharfan-Dabaja MA, et al. Comparing efficacy of reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation with conventional chemo-(immuno) therapy in patients with relapsed or refractory CLL: a Markov decision analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:1164-1170.

32. Herth I, et al. The impact of allogeneic stem cell transplantation on the natural course of poor-risk chronic lymphocytic leukemia as defined by the EBMT consensus criteria: a retrospective donor versus no donor comparison. *Ann Oncol.* 2014;25:200-206.

33. Poon ML, et al. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: consult-transplant versus consult-no-transplant analysis. *Leuk Lymph.* 2015; 56:711-715.

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

High-risk CLL at time of transplant evaluation

The panel does not recommend offering an allogeneic HCT in the front-line consolidation setting (Strong)

The panel does not recommend offering an allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy and demonstrate sensitive disease after second line therapy (not BCR inhibitors) (Weak)

The panel recommends allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy, demonstrate refractory disease after second-line (not BCR inhibitors), but show an objective response to BCR inhibitors or to a clinical trial (Strong)

The panel recommends allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy, demonstrate refractory disease after second-line therapy including BCR inhibitors (not BCL-2 inhibitors), but show an objective response to BCL-2 inhibitors, namely venetoclax, or to a clinical trial (Strong)

The panel recommends allogeneic HCT when there is lack of response or there is progression after BCL-2 inhibitors, namely venetoclax (Strong)

Richter transformation

The panel recommends allogeneic HCT for patients with Richter transformation after achieving an objective response to anthracycline-based chemotherapy (Strong)

Purine analogue relapsed and/or refractory disease

The panel considers purine analogue relapsed and/or refractory disease high-risk disease but not an indication for immediate allogeneic HCT (Strong)

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

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

Donor eligibility and selection (also refer to Figure 1)

The panel recommends that siblings who are identified as suitable donors should be tested to rule out CLL or monoclonal B cell lymphocytosis* (Strong)

The panel does not recommend initiation of an unrelated donor search as first priority before testing siblings for suitability (Strong)

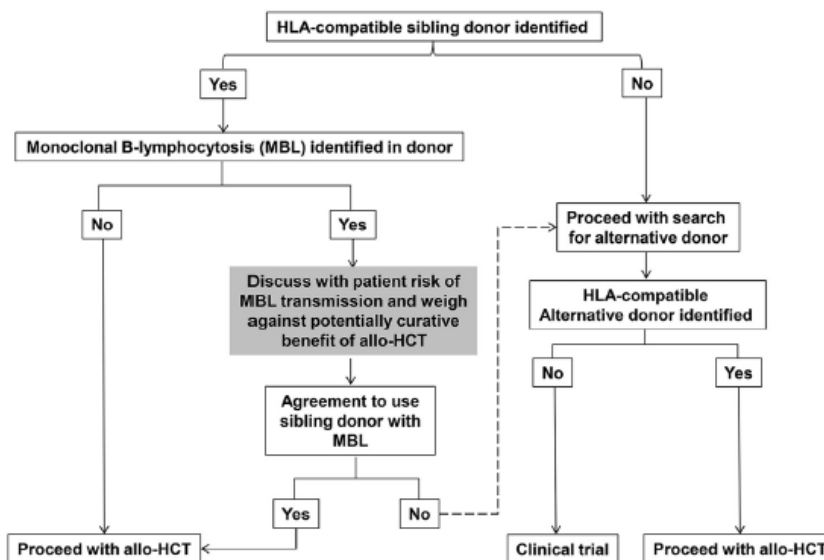


Figure 1. Donor selection in the presence of MBL in HLA-compatible sibling donors.

Dose-intensity of the preparative regimen

The panel recommends RIC for allo-HCT whenever indicated (Strong)

Preferred cell source

The panel recommends filgrastim mobilized PBSCs as a preferred cell source for allo-HCT for CLL (Weak)

MRD assessment†

The panel recommends performing MRD assessment in patients planned for an allo-HCT (Strong)

The panel does not recommend considering the presence of MRD positivity (ie, persistent disease) a contraindication for proceeding with an allo-HCT (Strong)

The panel recommends to use MRD for monitoring disease after allo-HCT (Strong)

The panel recommends using MRD for disease monitoring after allo-HCT starting no earlier than 30 days and no later than 90 days (Weak)

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

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

	<i>morphologic evidence of disease.</i>
<p>Oscier D et al., 2012 [14].</p> <p>British Committee for Standards in Haematology (BCSH)</p> <p>Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia</p> <p>Und:</p> <p>Follows GA et al., 2015 [3].</p> <p>Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The objective of this guideline is to provide healthcare professionals with clear guidance on the management of patients with chronic lymphocytic leukaemia. (aus LL-Version von 2012, Oscier 2012)</p> <p>Considering the significant developments in the treatment of CLL in the last 18 months, the BCSH Guidelines group have asked the CLL Guidelines Panel to provide an interim update for the BCSH guidelines website. This interim statement has not been peer-reviewed, but it is anticipated that a definitive rewriting of the CLL Guidelines will be completed before the end of 2015. (aus Follows 2015)</p> <p>Methodik (Angaben zur Methodik aus der LL-Version von 2012, Quelle Oscier 2012)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: This guideline replaces the previous BCSH guideline on chronic lymphocytic leukaemia published in 2004 and should be read in conjunction with the IWCLL guidance published in 2008.</p> <ul style="list-style-type: none"> – The writing group produced the draft guideline which was subsequently revised by consensus by members of the Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The guideline was then reviewed by a sounding board of approximately 50 UK haematologists, the BCSH (British Committee for Standards in Haematology) and the British Society for Haematology Committee and comments incorporated where appropriate. – Suchzeitraum: bis August 2011 (Update der Version von 2004), Datenbanken: Medline/Pubmed <p><u>LoE/GoR:</u> Auswertung gemäß GRADE</p> <p>Guidelines prior to 2010 used the classification of evidence and grading of recommendations as devised by the US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Guidelines published from 2010 onwards have used the 'GRADE' nomenclature.</p> <p><i>Strength of Recommendation:</i> Strong (grade 1), Weak (grade 2)</p> <p><i>Quality of Evidence:</i></p> <p>(A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect,</p> <p>(B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate,</p> <p>(C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the</p>

estimate,

(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain.

Sonstige methodische Hinweise

Conflicts of interest statements provided. UK CLL Forum is a registered charity that receives funding from a number of pharmaceutical companies including Roche, GSK, Janssen, Gilead, Napp.

Ergebnisdarstellung

Relapse Therapy (aus Follows 2015)

Of note, patients who were less heavily pre-treated, or who had experienced a prolonged first remission with immunochemotherapy were excluded from both the ibrutinib and idelalisib randomised relapse trials. Furthermore, neither ibrutinib nor idelalisib + rituximab have been evaluated prospectively against immunochemotherapy in the relapse setting. We, therefore, do not know whether patients relapsing after a prolonged first remission will benefit more from earlier treatment with a BCR pathway inhibitor, rather than re-treatment with immunochemotherapy. Although, retrospective subgroup analysis of the RESONATE trial has suggested that patients treated after fewer lines of therapy appear to have a prolonged PFS compared with the patients treated later in their disease [Brown et al., 2014], interpreting this retrospective data needs caution, as there will be inherent bias in favour of better outcomes for the less heavily pre-treated patients.

Brown JR, Hillmen P, O'Brien S et al., Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Abstract 3331, ASH 2014

Therefore, with particular reference to patients relapsing after a prolonged first remission it is less likely that they will meet criteria for treatment with either idelalisib+ rituximab or ibrutinib. For these patients, treatment with chemotherapy or immunochemotherapy, as per the existing BCSH guidelines remains recommended. Unfortunately the quality of data from relapsed trials with immunochemotherapy is poor, and choice of chemotherapy regimen will depend on previous therapy and co-morbidities. For patients treated with more intensive intent this is likely to be FCR or BR, while more palliative patients may be re-treated with CBL.

As the data stands, no firm recommendations can be made as to how patients relapsing after treatment with ibrutinib or idelalisib+rituximab should be managed. The NHS England CDF has specifically excluded funding of patients crossing from one therapy to another, although clarification is awaited to confirm that this exclusion does not apply if the first therapy was delivered within a clinical trial. Data on the use of either idelalisib + rituximab or ibrutinib as a bridge to allogeneic transplant is very limited and individual cases would need to be

discussed with specialist transplant centres to assess suitability.

Recommendation

Idelalisib + rituximab or ibrutinib is the treatment of choice for patients with relapsed CLL who meet specific criteria – see appendix 1 (GRADE A1)

Patients with relapsed CLL who do not meet the treatment criteria for either idelalisib + rituximab or ibrutinib should be treated with chemotherapy+/- rituximab, most likely BR or FCR although the quality of data to support this choice is limited. CBL is an option where a more palliative approach is required (GRADE B2)

Appendix 1

Idelalisib + rituximab inclusion criteria from Furman et al NEJM 2014

1. CLL that had progressed within 24 months after their last treatment
2. Previous treatment must have included either a CD20 antibody-based regimen or at least two previous cytotoxic regimens.
3. Not able to receive cytotoxic agents for one or more of the following reasons:
 - a. severe neutropenia or thrombocytopenia caused by cumulative myelotoxicity from previous therapies,
 - b. an estimated creatinine clearance of less than 60 ml per minute,
 - c. a score on the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) of more than 6 for coexisting illnesses not related to CLL. d. 17p deletion or mutation (added by CDF)

Ibrutinib inclusion criteria from Byrd et al NEJM 2014

1. Must have received at least one prior therapy for CLL/SLL and not be appropriate for treatment or retreatment with purine analog-based therapy, defined by at least one of the following criteria:
 - a. Failure to respond (stable disease or disease progression on treatment), or a progression-free interval of less than 3 years from treatment with a purine analog-based therapy and anti-CD20-containing chemoimmunotherapy regimen after at least two cycles.
 - b. Age ≥ 70 years, or age ≥ 65 and the presence of comorbidities (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] ≥ 6 or creatinine clearance < 70 ml/min) that might place the patient at an unacceptable risk for treatment-related toxicity with purine analog-based therapy, provided they have received one or more prior treatment including at least two cycles of an alkylating agent-based (or purine analog-based) anti-CD20 antibody-containing chemoimmunotherapy regimen. CIRS score can be determined using a web-based tool.
 - c. History of purine analog-associated autoimmune anemia or

	<p>autoimmune thrombocytopenia.</p> <p>d. Fluorescent hybridization showing del17p in $\geq 20\%$ of cells (either at diagnosis or at any time before study entry) either alone or in combination with other cytogenetic abnormalities, provided the patient has received at least one prior therapy.</p> <p>Referenzen:</p> <p>Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al., RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Jul 17;371(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376. Epub 2014 May 31.</p> <p>Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al., Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Mar 13;370(11):997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226. Epub 2014 Jan 22</p>
<p>Mauro FR et al., 2012 [10].</p> <p>Italian Society of Hematology (SIE), affiliate societies SIES (Società Italiana di Ematologia Sperimentale), GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo)</p> <p>Updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Issue 6: therapy of refractory or relapsed patients (evidence-based recommendations)</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: A 3-member Advisory Council (AC) with expertise in clinical epidemiology, hematology, critical appraisal and research synthesis oversaw the process. An expert panel (EP) was selected according to the conceptual framework elements of the NIH Consensus Development Program.</p> <ul style="list-style-type: none"> • During a first meeting the panel decided which of the original clinical issues needed an update and the issues for which there was the need for a critical evidence appraisal. On this basis, we identified and produced recommendations about 6 clinical issues. • Using a modified Delphi process, the list of produced statements was circulated electronically to all participants through 2 iterations. Participants voted on which statements they felt warranted discussion, and provided comments on the wording of the statements which were progressively finalized. • Final adjudication of the recommendation (s) was made through the three face-to-face meetings held in Bologna, Italy. Recommendations were both classified into four mutually exclusive categories: do it, probably do it, probably don't do it, don't do it, according to GRADE suggestions, and were also provided in conversational form following the comments derived from the discussion of the EP. <p>Suchzeitraum: 2006 – 3/2011 (updated review of literature)</p> <p>LoE/ GoR: In areas covered by the evidence, the production of recommendations was performed according GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system.</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p>

Therapy of refractory or relapsed patients (evidence-based recommendations)

In 2006, the SIE-SIES-GITMO group recommended that patients refractory to first-line chlorambucil or relapsed within 6 months from a first-line therapy should receive fludarabine or fludarabine containing regimens. In order to address the optimal second-line treatment approach, four factors were considered of relevance by the EP: the timing of relapse, the response to the prior treatment, the presence of deletion 17p- and/or p53 mutations, age and fitness status of patients.

3.6.1. Chemoimmunotherapy

[35] Robak T, et al. Rituximab plus Fludarabine prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756–65.

[36] Badoux XC, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016–24.

[37] Engert E, et al. Overall survival advantage and acceptable safety profile with fludarabine in combination with alemtuzumab (FluCam) in previously treated patients with advanced stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010;116, abstract 919.

3.6.2. Oblimersen (*ohne Zulassung in Deutschland*)

[38] O'Brien S, et al. Randomized phase III trial of Fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen sodium (BCL2-antisense) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:1114–20.

[39] O'Brien S, et al. Five-year survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a randomized, phase III trial of Fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen. *J Clin Oncol* 2009;27:5208–12.

[40] Dreger P, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2010;116:2438–47.

[41] Sorrow ML, et al. Five year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;30:4912–20.

[42] Schetelig J, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. A retrospective European group for blood and marrow transplantation analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:5094–100.

[43] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2010;48:1–488.

[44] Stilgenbauer S, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3994–4001.

[45] Wierda WG, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749–55.

3.6.3. Recommendations

- In patients requiring a second-line treatment, del [17p] and/or p53 mutations should be checked.
- In patients with no del [17p] and/or p53 mutations and relapsed after 24 months, the same front-line therapy including rituximab can be considered.
- In patients with del [17p] and/or p53 mutations, in patients refractory or relapsed within 24 months from a fludarabine-based treatment, alemtuzumab containing regimens, or experimental treatment approaches within controlled trials should be given.

- in poor prognosis younger patients with adequate fitness status and no significant co-morbidities, a treatment approach including an allogeneic SCT, from either a sibling or well matched unrelated donor, should be offered after an appropriate cytoreductive treatment.

Clinical questions and strength and direction of the recommendations formulated by the panel using GRADE system on the issue of second-line therapy.

1. Should R-FC be preferred to FC in previously treated CLL patients? - Use it, weak positive
2. Should oblimersen plus fludarabine and cyclophosphamide be preferred to fludarabine and cyclophosphamide in previously treated CLL patients? - Probably don't use it, weak negative
3. Is allo-SCT better than conventional therapy in previously treated CLL patients - No recommendations
4. Should alemtuzumab be preferred to fludarabine-based treatments in refractory patients, patients with early relapse, patients with del [17p] and/or p53 mutations? - Use it, weak positive

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Grössmann N, 2016 [8].</p> <p>Venetoclax (Venclexta?) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with chromosome 17p deletion</p>	<p>6 Current treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • observation in asymptomatic CLL patients • 1st-line therapy options: chlorambucil-based chemotherapy, FCR, bendamustine + rituximab • no agreed standard therapy for relapsed or refractory CLL patients • early relapse and del(17p) CLL: clinical trials, ibrutinib, idelalisib + rituximab • late relapse CLL: retreatment with the prior therapy, ibrutinib, alternatively idelalisib + rituximab
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2015 [13].</p> <p>Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia TA359</p>	<p>1 Guidance</p> <p>1.1 Idelalisib, in combination with rituximab, is recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> • for untreated chronic lymphocytic leukaemia in adults with a 17p deletion or TP53 mutation or • for chronic lymphocytic leukaemia in adults when the disease has been treated but has relapsed within 24 months. <p>Idelalisib is recommended only if the company provides the drug with the discount agreed in the simple discount agreement.</p> <p>1.2 People whose treatment with idelalisib is not recommended in this NICE guidance but was started within the NHS before this guidance was published should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p> <p>Current practice (Clinical need of patients, including the availability of alternative treatments)</p> <p>The Committee heard from the clinical experts that treatment options for disease which has been previously treated depends on the person's suitability for certain treatments, the treatments they have already had and the time since the last disease relapse. The clinical experts advised that re-treatment with fludarabine-based regimens (such as fludarabine, cyclophosphamide and rituximab) or alkylating agents (such as bendamustine plus rituximab or chlorambucil plus rituximab) is suitable for people whose disease has relapsed more than 24 months after their last treatment. The clinical experts noted that for people whose disease had relapsed less than 24 months after their last treatment, options are limited. Re-treatment is less effective and can cause the disease to develop deletions and mutations which in turn lead to chemotherapy-resistant chronic lymphocytic leukaemia. The Committee also discussed the clinical management of untreated chronic lymphocytic leukaemia in people with a 17p deletion or TP53 mutation. It heard from the clinical experts that people with this type of disease have very limited treatment options, which can include high-dose pulsed steroids with alemtuzumab. The Committee concluded</p>

	that more treatment options are needed.
<p>Rothschedl E et al., 2014 [19].</p> <p>Idelalisib (Zydelig(R)) in addition to rituximab for the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia</p>	<p>5 Current treatment</p> <p>Various treatment options exist for CLL patients depending on patient characteristics such as age or comorbidities and tumour characteristics. Depending on the patient's response to first-line therapy, relapsed or refractory disease can be differentiated. Relapsed disease is defined as a progressive disease after a period of six months or more after either a complete or partial remission had been achieved [14]. If patients do not respond to therapy, i.e. if they fail to achieve either a partial or complete remission with therapy, or if they develop a disease progression within six months of therapy, they have refractory disease [15].</p> <p>After first-line therapy, further treatment will depend on the regimen administered previously, duration of remission, age and comorbidities. The following therapy options exist [1]:</p> <p><u>Second and subsequent line chemotherapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Combination therapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) if patients can tolerate it or if they responded well (PFS > 24 months) to first-line FCR [16] or bendamustine and rituximab (well-established, but few RCTs). o For older patients or those with comorbidities who are not considered well enough for intensive cytotoxic chemotherapy (e.g. FCR), there is no recognised standard treatment. Options include chlorambucil with rituximab (in patients previously untreated with chemotherapy), bendamustine (with or without rituximab) or dose-reduced FCR. <p><u>Biological therapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Rituximab may be used in combination with chemotherapy agents. o Other anti-CD20 monoclonal antibodies, such as ofatumumab, may be considered; ofatumumab is currently being used predominantly in patients who are refractory to rituximab and alemtuzumab. o Ibrutinib for CLL patients with 17p deletion which is associated with poor responses to standard treatment of CLL (approved by the FDA for this indication in July 2014)[5]. o Allogeneic stem-cell transplantation should be considered for fit patients with high-risk CLL and should ideally be performed in the setting of a remission. o Alemtuzumab and methylprednisolone for patients with high-risk disease (with early relapse or TP53 deletion/mutation) when tolerated, or alemtuzumab with or without corticosteroids as an option for fitter patients who have failed other conventional therapies. However, the drug was voluntarily withdrawn by the marketing authorisation holder in Europe in 2012 [17]. <p><u>Radiotherapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o rarely used, may be indicated for patients with enlarged lymph nodes/spleen or prior to bone marrow transplant [1]. <p>[1] National Institute for Health Research – Horizon Scanning Centre. Idelalisib with rituximab for</p>

	<p>chronic lymphocytic leukaemia. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC) 2013.</p> <p>[14] Hallek M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. <i>Blood</i>. 2008 Jun 15;111(12):5446-56.</p> <p>[15] Hallek M CB, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute -Working Group 1996 guidelines. <i>Blood</i>. 2008 Jun 15 Jun 15;111(12):5446-56.</p> <p>[16] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. <i>Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program</i>. 2010;2010:481-8.</p> <p>[17] European Medicines Agency. Public statement - MabCampath (alemtuzumab) Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union 2012.</p> <p>6 Evidence</p> <ul style="list-style-type: none"> • one phase III trial [18] included in this report <p>[18] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i>. 2014 Mar 13;370(11):997-1007.</p> <p>8 Ongoing research (4 ongoing phase III trials identified)</p> <p>NCT01539291 (EudraCT number: 2011-006293-72): a multicentre, 2-arm, double-blind, parallel-group extension study (phase III) aims to evaluate the effect of idelalisib on the onset, magnitude and duration of tumour control. It is a companion study for patients with CLL who participated in study GS-US-312-0116. Estimated study completion date is December 2015.</p> <p>NCT02136511 (EudraCT number: 2013-005343-82): an expanded access study (idelalisib in combination with rituximab) for previously treated patients with relapsed CLL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ongoing phase III trials evaluating idelalisib combination therapies: <p>NCT01569295 (EudraCT number: 2011-006292-20): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study assessing the effect of idelalisib in combination with bendamustine and rituximab for previously treated CLL. Estimated study completion date is December 2017.</p> <p>NCT01659021 (EudraCT number: 2012-001236-65): this randomised, controlled phase III study evaluates the efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab in previously treated patients with CLL. Estimated study completion date is November 2016.</p> <p>9 Commentary</p> <p>In conclusion, combination therapy of idelalisib and rituximab offers a new treatment option for patients with relapsed CLL who are ineligible for cyto-toxic therapy; particularly for those with genetic factors including 17p deletion, TP53 mutation or unmutated IGHV. Nevertheless, further trials are needed to evaluate efficacy and safety in the long-term use of idelalisib, as well as the important issue of potential idelalisib resistance.</p>
<p>Nachtnebel A et al., 2014 [11].</p> <p>Ibrutinib (Imbruvica®) for relapsierte oder refraktäre chronisch lymphatische Leukämie.</p>	<p>5 Current treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • siehe Rothschedl E, et al. 2014 [18] <p>6 Evidence</p> <ul style="list-style-type: none"> • two references were included: one phase III trial [21] and one phase II study [22] <p>[21] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. <i>N Engl J Med</i>. 2014 Jul 17;371(3):213-23.</p> <p>[22] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med</i>. 2013 Jul 4;369(1):32-42.</p> <p>8 Ongoing research (4 ongoing phase III trials identified for</p>

relapsed or refractory CLL patients)

NCT01611090: to examine the safety and efficacy of ibrutinib administered in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory CLL or SLL. Estimated primary completion date: August 2015.

NCT01973387: to evaluate the efficacy and safety of ibrutinib versus rituximab in adult Asia-Pacific region patients with relapsed or refractory CLL or SLL. Estimated primary completion date: August 2015.

NCT01724346: open-label extension study in patients 65 years or older with CLL or SLL who participated in study PCYC-1115-CA (PCI-32765 versus chlorambucil). Estimated primary completion date: June 2015.

NCT01804686: to collect long-term safety and efficacy data for participants treated with PCI-32765 (ibrutinib) and to provide ongoing access to PCI-32765 for participants who are currently enrolled in PCI-32765 studies that have been completed according to the parent protocol, are actively receiving treatment with PCI-32765, and who continue to benefit from PCI-32765 treatment. Estimated primary completion date: January 2016.

9 Commentary

New treatment options for CLL, primarily for difficult-to-treat patients with relapsed or refractory disease or with poor prognostic characteristics such as del(17p) or p53 mutations are needed. Foremost for these patients, ibrutinib offers an alternative.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 09.12.2016**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
#2	Chronic:ti,ab,kw or b-cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	lymphocytic:ti,ab,kw or lymphoid*:ti,ab,kw or lymphatic*:ti,ab,kw or lymphoblastic:ti,ab,kw or Lymphoplasmacytoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	leukemia*:ti,ab,kw or leukaemia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	CLL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#2 and #3 and #4
#7	#1 or #5 or #6
#8	#7 Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 14.12.2016

#	Suchfrage
#1	Search Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[MeSH Terms]
#2	Search (Chronic[Title/Abstract]) OR b-cell[Title/Abstract]
#3	Search ((((((lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid*[Title/Abstract]) OR lymphatic*[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract]) OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract])
#4	Search ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
#5	Search (#2 AND #3 AND #4)
#6	Search CLL[Title/Abstract]
#7	Search (#1 OR #5 OR #6)
#8	Search #7 AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#9	#8 Publication date from 2011/12/01 to 2016/12/14

Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.12.2016

#	Suchfrage
#1	Search Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[MeSH Terms]
#2	Search (Chronic[Title/Abstract]) OR b-cell[Title/Abstract]
#3	Search (((((lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid*[Title/Abstract]) OR lymphatic*[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract]) OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract])
#4	Search ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
#5	Search (#2 AND #3 AND #4)
#6	Search CLL[Title/Abstract]
#7	Search (#1 OR #5 OR #6)
#8	Search ((Non-Hodgkin*[Title] OR b-cell[Title])) AND lymphoma*[Title]
#9	Search #7 OR #8
#10	Search #9 AND ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title])
#11	#10 Publication date from 2011/12/01 to 2016/12/14

Literatur:

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. Januar 2017. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2017. [Zugriff: 02.03.2017]. (Clinical practice guideline LYHE-007 Version 4). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, et al.** Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2012(11):Cd008079. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008079.pub2/abstract>.
3. **Follows G, Bloor A, Dearden C, Devereux S, Fox C, Hillmen P, et al.** Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel [online]. London (GBR): British Society for Haematology; 2015. [Zugriff: 07.03.2017]. URL: http://www.bcshguidelines.com/documents/Interim_statement_CLL_guidelines_version6.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib, vom 21. Juli 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 07.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib, vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 07.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2701/2016-09-15_AM-RL-XII_Idelalisib_D-222_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) vom 16. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 22.03.2017].
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Ofatumumab) vom 16. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 22.03.2017].
8. **Grössmann N.** Venetoclax (Venclexta) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with chromosome 17p deletion [online]. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2016. [Zugriff: 07.03.2017]. URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1105/1/DSD_HSO_Nr.62.pdf.

9. **Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, et al.** Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(12):2117-2125.
10. **Mauro FR, Bandini G, Barosi G, Billio A, Brugiattelli M, Cuneo A, et al.** SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2012;36(4):459-466.
11. **Nachtnebel A, Breuer J.** Ibrutinib (Imbruvica) for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [online]. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2014. [Zugriff: 07.03.2017]. (DSD: Horizon Scanning in Oncology Band 47). URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1037/1/DSD_HSO_Nr.47.pdf.
12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma: Version 2.2017 [online]. 21.02.2017. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 02.03.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia [online]. 28.10.2015. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 07.03.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 359). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/resources/idelalisib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602676706245>.
14. **Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al.** Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012;159(5):541-564.
15. **Pan-Canadian Oncology Drug Review.** Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma [online]. 11. Februar 2016. Toronto (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2016. [Zugriff: 07.03.2017]. (pCODR Final Clinical Guidance Report). URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-ibrutinib-cll-sll-fn-cgr.pdf>.
16. **Pan-Canadian Oncology Drug Review.** Idelalisib (Zydelig) for Chronic Lymphocytic Leukemia [online]. 18. August 2015. Toronto (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2015. [Zugriff: 07.03.2017]. (pCODR Final Clinical Guidance Report). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_idelalisib_zydelig_cll_fn_cgr.pdf.
17. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Practice Guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017(29):e13-e28.
18. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis TC, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline [online]. 31 March 2015. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2015. [Zugriff: 07.03.2017]. (Evidence-based series; Band 6-8 Version 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340746>.
19. **Rothschedl E, Joppi R, Poggiani C.** Idelalisib (Zydelig) in addition to rituximab for the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia [online]. Wien (AUT):

Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2014.
[Zugriff: 07.03.2017]. (DSD: Horizon Scanning in Oncology; Band 49). URL:
http://eprints.hta.lbg.ac.at/1044/1/DSD_HSO_Nr.49.pdf.

20. **Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I.** Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016;17(1):31-37.

Anhang:

Table 20. Summary of study characteristics of the included study of ibrutinib in patients with CLL or SLL with or without del 17p who have received at least one prior therapy and are not considered appropriate for treatment or retreatment with a purine analog.^{5,38}

Trial Design	Key Inclusion Criteria	Intervention and Comparator	Outcomes
<p>RESONATE</p> <p>NCT01578707</p> <p>Phase 3</p> <p>open label multicentre study</p> <p>N=391</p> <p>Ibrutinib n=195</p> <p>Ofatumumab n=196</p> <p>67 centres in 9 countries: Europe, Australia, and North America</p> <p>Patients enrolled from June 2012 to April 2013</p>	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG performance status of 0-1. • Diagnosis of relapsed or refractory CLL or SLL. • Active disease meeting at least 1 of the IWCLL 2008 criteria for requiring treatment. • Must have received at least one prior therapy for CLL/SLL. • Considered not appropriate for treatment or retreatment with purine analog based therapy because they had a short progression-free interval after chemoimmunotherapy or because they had coexisting illnesses, an age of 70 years or more, or a chromosome 17p13.1 deletion. • Measurable nodal disease by CT. • Patients must be able to receive outpatient treatment and laboratory monitoring at the institution that administers study drug for the entire study. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Known CNS lymphoma or leukemia. • No documentation of cytogenetic and/or FISH in patient records prior to first dose of study drug. • Any history of Richter's transformation or prolymphocytic leukemia. • Uncontrolled Autoimmune Hemolytic Anemia or idiopathic thrombocytopenia purpura. • Prior exposure to ofatumumab or to ibrutinib. 	<p>Patients were randomly assigned to receive either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral ibrutinib (at a dose of 420 mg once daily) until disease progression or the occurrence of unacceptable toxic effects • Intravenous ofatumumab for up to 24 weeks at an initial dose of 300 mg at week 1, followed by a dose of 2000 mg weekly for 7 weeks and then every 4 weeks for 16 weeks. 	<p>Primary Outcome Measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p>Secondary Outcome Measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • Response Rate • Hematological Improvements • Improvement of disease-related symptoms (fatigue, night sweats, and splenomegaly)

Abbildung 6: aus Pan-Canadian Oncology Drug Review. 2016

Trial Design	Key Inclusion Criteria	Intervention and Comparator	Outcomes
Funded by: Pharmacyclics and Janssen	<ul style="list-style-type: none"> • Prior autologous transplant within 6 months prior to first dose of study drug. • Prior allogeneic stem cell transplant within 6 months or with any evidence of active graft versus host disease or requirement for immunosuppressants within 28 days prior to first dose of study drug. • History of prior malignancy, with the exception of certain skin cancers and malignancies treated with curative intent and with no evidence of active disease for more than 3 years. • Serologic status reflecting active hepatitis B or C infection. • Unable to swallow capsules or disease significantly affecting gastrointestinal function. • Uncontrolled active systemic fungal, bacterial, viral, or other infection. • History of stroke or intracranial hemorrhage within 6 months prior to the first dose of study drug. • Requires anticoagulation with warfarin. 		
<p>CLL= chronic lymphocytic leukemia; CNS= central nervous system; CT= computerized axial tomography; FISH= fluorescent <i>in situ</i> hybridization IWCLL= International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; OS= overall survival; PFS= progression free survival; RCT= randomized controlled trial; SLL= small lymphocytic lymphoma</p>			

Abbildung 7: Fortsetzung aus Pan-Canadian Oncology Drug Review. 2016

Table 18. Summary of Trial characteristics of the included Study ^{2,64}			
Trial Design	Key Inclusion Criteria	Intervention and Comparator	Outcomes
<p>NCT01539512 GS US 312-0116 Furman et al, 2014</p> <p>Phase 3, randomized, double blind</p> <p>N=220</p> <p>Study start date: April 2012 Primary Study completion date: October 2013</p> <p>90 study locations in: France, Germany, Italy, the United Kingdom and the United States</p> <p>Funded by: Gilead Sciences</p>	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adult subjects with previously treated recurrent CLL who have measurable lymphadenopathy • Require therapy for CLL • Have experienced CLL progression < 24 months since the completion of the last prior therapy • Currently not sufficiently fit to receive cytotoxic therapy because of chemotherapy-induced bone marrow damage or comorbidities. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Known histological transformation from CLL to an aggressive lymphoma. • Presence of intermediate or high-grade myelodysplastic syndrome. • History of prior allogeneic bone marrow progenitor cell or solid organ transplantation. • Ongoing immunosuppressive therapy other than corticosteroids. • Prior therapy with any inhibitor of AKT, Bruton tyrosine kinase (BTK), Janus kinase (JAK), mammalian target of rapamycin (mTOR), phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K: including IDELALISIB), or spleen tyrosine kinase (SYK). • History of anaphylaxis with previous use of monoclonal antibodies. • Prior or ongoing clinically significant illness or medical condition in the investigator's opinion, could adversely affect the safety of the subject or the assessment of study results. 	<p>idelalisib 150 mg tablet administered orally twice daily plus rituximab administered intravenously 8 times through Week 20: Day 1: 375 mg/m², and 500 mg/m² thereafter</p> <p>vs.</p> <p>Placebo plus rituximab administered intravenously 8 times through Week 20: Day 1: 375 mg/m², and 500 mg/m² thereafter</p>	<p>Primary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression-free survival <p>Secondary Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall response rate • Lymph node response rate • Overall survival • Complete response rate
<p>CLL= Chronic lymphocytic leukemia</p>			

Abbildung 8: aus Pan-Canadian Oncology Drug Review. 2015

Table 3

Randomized controlled trials evaluating chemotherapy plus rituximab versus non-rituximab regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia

Author, study	N	Patients	Treatment	Follow-up	Response rate	Disease control	Overall survival, median (mo/yrs) or % surviving
CALGB 9712, Woyach [45]	104	Symptomatic, previously untreated, patients with B-cell CLL	Concurrent vs. sequential F with R	117 mo	CR: 47% vs. 28% ORR: 90% vs. 77%	PFS _{2-years} : 70% vs. 70%, NS	OS: NS
CLL2007FMP, Lepretre [46]	178	Previously untreated patients with B-CLL	FCR vs. FCCam	Median 38 mo	CR: 33.7% vs. 19.2%, p=0.04	PFS _{3-years} : 82.6% vs. 72.5%, NS	90.1% vs. 86.4%, NS
CLL8, Hallek [47]	817	Previously untreated patients with CLL	FCR vs FC	8 yrs	CR: 44% vs. 22%, p<0.0001 ORR: 90% vs. 80%, p<0.0001	PFS _{3-years} : 51.8 mo vs. 32.8 mo, p<0.0001	OS _{3-years} : 87% vs. 83%, p=0.012
CLL 11, Goede [75]	781	Previously untreated CLL patients with comorbidities	R + Chl vs. GA101 + Chl vs. Chl alone	<i>nr</i>	R-Chl vs. Chl CR: 8.3% vs. 0% ORR: 65.9% vs. 30%, p<0.001	PFS: 15.7 mo vs. 10.8 mo, HR 0.32, p<0.0001	OS: NS
REACH, Robak [48]	552	Previously treated CLL patients	FCR vs. FC	25 mo	24.3% vs. 13%, p<0.001	PFS ₁₀ : 30.6 mo vs. 20.6 mo, p<0.001 TTNT: Not reached vs. 34.3 mo, p=0.0024	Median not reached vs. 52 months, NS
NCRI CLL201, Hillmen [49]	52	Patients with relapsed CLL	FCM-R vs. FCM	38 mo	FCM-R: CR: 15% vs. 8% OR: 65% vs. 58%	PFS: NS	OS: NS

Abbreviations: Ch, chlorambucil; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; CR, complete response; F, fludarabine; FC, fludarabine and cyclophosphamide; FCCam, fludarabine, cyclophosphamide, and alemtuzumab; FCM, (F)ludarabine, (C)cyclophosphamide, and (M)itoxantrone; FCR, fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab; GA101, Obinutuzumab; *nr*, not reported, NS, p-value not significant; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R, rituximab; RD, response duration; RM, rituximab maintenance; RR, response rate; TTNT, time to next treatment; yrs, years.

Abbildung 9: aus Prica A, et al. 2016