



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

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

Venetoclax

Vom 15. Oktober 2020

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	22
4. Verfahrensablauf .....	22
5. Beschluss .....	24
6. Anhang.....	33
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	33
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>39</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	39
2. Bewertungsentscheidung .....	39
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2 Nutzenbewertung .....	39
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....</b>	<b>40</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	45
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	46
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	46
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	48
5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	48
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzeschaft, Fachausschuss der Bundes-ärztekammer AkdÄ.....	88
5.3 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO .....	108
5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	127
5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH .....	132
5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	145

5.7	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	151
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>161</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung [bitte aktualisieren (siehe Webseite)] .....	161
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	183

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

Am 9. März 2020 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 3. April 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Venetoclax mit dem neuen Anwendungsgebiet (chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von 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 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 Methoden<sup>1</sup> 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) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:**

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:**

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

*oder*

---

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

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:**

- Ibrutinib

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

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

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

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

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

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinientherapie von Patienten mit CLL die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax, Obinutuzumab, Rituximab, Prednisolon und Prednison zur Verfügung. Bei der CLL handelt es sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom, weshalb auch die Wirkstoffe Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin grundsätzlich zugelassen sind.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

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

- Ibrutinib (in Kombination mit Obinutuzumab): Beschluss vom 20. Februar 2020
- Venetoclax (Neubewertung nach Ablauf Orphan-Drug-Status): Beschluss vom 16. Mai 2019
- Idelalisib (in Kombination mit Rituximab): Beschluss vom 16. März 2017
- Idelalisib (in Kombination mit Ofatumumab): Beschluss vom 16. März 2017
- Ibrutinib (Monotherapie): Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Ibrutinib (Monotherapie; Patienten mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation): Beschluss vom 21. Juli 2016
- Obinutuzumab (in Kombination mit Chlorambucil): Beschluss vom 5. Februar 2015

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz stellt die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (FCR) die empfohlene Erstlinientherapie für fitte Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation dar.

Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, z.B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, wird eine Kombinationstherapie aus einem Chemotherapeutikum und einem Anti-CD-20-Antikörper empfohlen. Ein eindeutiger Therapiestandard lässt sich für diese Patientengruppe auf Basis der Evidenz jedoch nicht festlegen. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. In der vorliegenden Evidenz finden sich teilweise auch Empfehlungen für eine Monotherapie mit Ibrutinib. In der Nutzenbewertung vom 15. Dezember 2016 konnte für Ibrutinib kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) festgestellt werden. Grundlage der Nutzenbewertung war ein nichtadjustierter indirekter Vergleich mit dem Brückenkomparator Chlorambucil. Die herangezogenen Studien unterschieden sich hinsichtlich relevanter Kriterien, sodass die vorgelegten Nachweise nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden konnten. Für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab konnte mit Beschluss vom 20. Februar 2020 ein geringer Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt werden. Dieser begründet sich ausschließlich auf Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen, wobei hier aufgrund stark divergierender Beobachtungsdauern in den Behandlungsräumen insgesamt nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wurde. Aus den genannten Gründen werden sowohl die Monotherapie mit Ibrutinib, als auch die Kombinationstherapie von Ibrutinib mit Obinutuzumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Monotherapie mit Chemotherapeutika wie Chlorambucil oder Bendamustin wird bei unbehandelten Patienten ebenso nicht empfohlen.

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

Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt. Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

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

### 1.1.1 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

Für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

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

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

Für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten Studie CLL14 zugrunde, in welcher die Kombinationstherapie Venetoclax + Obinutuzumab mit der Kombinationstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab verglichen wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter, gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien<sup>2</sup> behandlungsbedürftiger

---

<sup>2</sup> 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

CLL. Bei den Patienten mussten zudem Komorbiditäten vorliegen, definiert durch einen Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-Score von > 6 oder eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min). Insgesamt wurden 432 Patienten in die Studie CLL14 eingeschlossen, wobei 216 Patienten in den Prüf- sowie 216 Patienten in den Kontrollarm randomisiert wurden. Stratifiziert wurde nach Binet-Stadium (A vs. B vs. C) sowie geografischer Region (Vereinigte Staaten / Kanada / Mittelamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Lateinamerika).

Für die Auswertung bildet der pharmazeutische Unternehmer zwei Teilpopulationen, die er den Patientenpopulationen b) und c) zuordnet. Patientenpopulation b) werden 148 Patienten zugeordnet und Patientenpopulation c) werden 258 Patienten zuordnet.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Zu der Studie CLL14 wurden bisher 3 Datenschnitte erhoben. Für die Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt vom 23.08.2019 herangezogen. Dieser wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) gefordert und vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegt.

#### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Behandlung mit Venetoclax und Obinutuzumab erfolgte gemäß Fachinformationen für 12 (Venetoclax) bzw. 6 Zyklen (Obinutuzumab). Chlorambucil wurde für 12 Zyklen verabreicht.

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Die Fachinformation zu Chlorambucil enthält keine expliziten Angaben zur Dauer einer Therapie in Kombination mit Obinutuzumab. In der Fachinformation von Obinutuzumab ist für die Kombination mit Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen angegeben. Aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation geht auch für Chlorambucil im Rahmen der Kombinationstherapie eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen hervor. Die deutsche S3-Leitlinie von 2018 empfiehlt für Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen.

Um nachzuweisen, dass eine Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab bezüglich relevanter Nebenwirkungen hinreichend vergleichbar mit einer Gabe von 6 Zyklen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen zu den relevanten Nebenwirkungen der Studie CLL14 im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Auch die niedrige Zahl der Patienten mit Therapieabbruch spricht laut pharmazeutischem Unternehmer für eine gute Verträglichkeit der Chlorambucil-Behandlung über Zyklus 6 hinaus. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer eine deskriptive Zusammenstellung unterschiedlicher Studien in dem Anwendungsgebiet von Venetoclax vor, aus der er ein ähnliches Sicherheitsprofil für die Behandlung von Chlorambucil über 12 Zyklen im Vergleich zu 6 Zyklen ableitet. Diese deskriptive Zusammenstellung vergleicht Daten für die häufigsten unerwünschten Ereignisse und grundlegende Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie CLL14 mit Daten der Studien CLL11 sowie iLLUMINATE (beide jeweils 6 Zyklen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab).

Die Beurteilung des G-BA erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie CLL14 mit einer Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab geeignet sein kann. Diesbezüglich ist die statistische Aussagekraft der vorgelegten Daten begrenzt. Die niedrige Rate an Therapieabbrüchen wertet der G-BA als Anhaltspunkt für eine

---

Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111(12): 5446-5456.



gute Verträglichkeit von Chlorambucil über 6 Zyklen hinaus. Dies wurde auch von den klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bestätigt. Eine relevante zusätzliche Toxizität im Vergleich zu einer kürzeren Behandlungsdauer von 6 Zyklen wäre nach Einschätzung der Experten nicht zu erwarten. Entsprechend der Stellungnehmer ist im Rahmen der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab eine Behandlungsdauer von Chlorambucil über 12 Zyklen, in Abhängigkeit von Therapieansprechen und auftretenden Nebenwirkungen, gut verträglich und bildet zumindest teilweise den deutschen Versorgungskontext ab. Demnach würde eine Behandlungsdauer von 6-12 Zyklen Chlorambucil einen Standard in der aktuellen Versorgung darstellen. Die deutsche S3-Leitlinie von 2018 würde diesbezüglich nicht den ganz aktuellen Stand abbilden.

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie CLL14 mit einer Behandlungsdauer von 12 Zyklen Chlorambucil als Komparator im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab trotz verbleibender Unsicherheiten geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.

#### Relevante Patientenpopulation

Bei der Zuordnung der Patienten zu den Patientenpopulationen zieht der pharmazeutische Unternehmer den IGHV-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, heran und ordnet Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status der Patientenpopulation c) zu. Diese umfasst insgesamt 258 Patienten, wobei 12 % der Patienten eine 17p-Deletion aufweisen, 16 % eine TP53-Mutation und 95 % einen unmutierten IGHV-Status. Der Stellenwert des IGHV-Mutationsstatus als therapierelevantes Entscheidungskriterium lässt sich derzeit jedoch noch nicht abschließend beurteilen. Entsprechend den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status insgesamt eine schlechtere Prognose und ein kürzeres Ansprechen auf Chemo-Immuntherapien als Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Zudem wiesen die Experten darauf hin, dass im deutschen Versorgungskontext der IGHV-Mutationsstatus zunehmend vor Therapiebeginn bestimmt und zunehmend auch als therapierelevantes Entscheidungskriterium herangezogen wird, wobei für Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status primär Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper empfohlen werden, aber auch FCR oder andere Chemo-Immuntherapien weiterhin als mögliche Therapieoptionen genannt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier jedoch keine ausreichende Begründung vor, weshalb Patienten mit einem unmutierten IGHV-Gen regelhaft keine Chemo-Immuntherapie erhalten sollen. Die Zuordnung der Patienten aus der Studie CLL14 zur Patientenpopulation c) durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte jedoch für die überwiegende Mehrheit der Patienten allein wegen eines unmutierten IGHV-Gens. Somit bleibt unklar, wie viele dieser Patienten auch zu Patientenpopulation b) zugeordnet werden könnten. Die Patientenpopulation, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten, wird durch dieses Vorgehen möglicherweise nicht vollständig abgedeckt. In der Studie CLL14 wurden auch diese Patienten in der Kontrollgruppe mit Chemo-Immuntherapie (Chlorambucil + Obinutuzumab) behandelt. Eine Auswertung zu einer Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus für Patientenpopulation b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht vorgelegt.

Aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen regelhaften Ausschlusses der Patienten aus Studie CLL14 mit unmutiertem IGHV-Status aus Patientenpopulation b) ergeben sich aus Sicht des G-BA große Unsicherheiten insbesondere bezüglich einer möglichen Verzerrung.

Aus diesen Gründen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus der Studie CLL14 für die Patientenpopulation b) aus Sicht des G-BA nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.

Die Ergebnisse aus der Studie CLL14 sind nachfolgend dargestellt:

Studie CLL14: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab<sup>3</sup>

Relevante Teilpopulation: Population 2 (148 Patienten, nicht geeignet für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR), IGHV-Status ausschließlich mutiert)

**Mortalität**

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		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 Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben /-Mortalität</b>					
	71	n. e. 7 (9,9)	77	n. e. 4 (5,2)	2,20 [0,63; 7,67] 0,207

**Morbidität**

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) (ergänzend dargestellt <sup>b</sup>)</b>					
	71	n. e. [n. b; n. b] 9 (12,7)	77	42,9 [40,7; n. b] 25 (32,5)	0,40 [0,18;0,87] 0,017 n.b.
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen <sup>c</sup></b>					
Fatigue	67	7,4 [3,8; 20,4] 41 (61,2)	73	7,5 [3,0; 26,3] 44 (60,3)	0,90 [0,57; 1,43] 0,655

(Fortsetzung)

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-39) und dem Addendum (A20-76) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>		
Übelkeit und Erbrechen	67	n. e. [9,0; n. b.] 30 (44,8)	73	n. e. [34,9; n. b.] 27 (37,0)	1,16 [0,67; 2,00] 0,599		
Schmerzen	67	10,3 [4,8; 17,2] 43 (64,2)	73	9,3 [4,7; 23,2] 46 (63,0)	1,09 [0,69; 1,71] 0,717		
Dyspnoe	67	n. e. [25,6; n. b.] 28 (41,8)	73	25,2 [13,1; n. b.] 36 (49,3)	0,71 [0,42; 1,20] 0,190		
Schlaflosigkeit	67	12,6 [4,7; n. b.] 37 (55,2)	73	n. e. [9,5; n. b.] 34 (46,6)	1,38 [0,84; 2,26] 0,203		
Appetitverlust	67	24,3 [10,6; n. b.] 32 (47,8)	73	n. e. [40,5; n. b.] 25 (34,2)	1,53 [0,86; 2,70] 0,145		
Obstipation	67	22,6 [5,7; n. b.] 36 (53,7)	73	n. e. [19,8; n. b.] 30 (41,1)	1,21 [0,73; 2,02] 0,453		
<b>Gesundheitszustand <sup>d</sup> (EQ-5D VAS)</b>							
7 Punkte	66	18,2 [5,4; n. b.] 33 (50,0)	73	34,6 [4,9; n. b.] 34 (46,6)	1,01 [0,61; 1,67] 0,960		
10 Punkte	66	22,9 [5,6; n. b.] 32 (48,5)	73	n. e. [5,2; n. b.] 33 (45,2)	1,00 [0,60; 1,66] > 0,999		
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<b>Symptomschwere</b>							
MDASI Total Symptom Severity <sup>e</sup>	68	1,92 (1,79)	-0,51 (0,14)	72	1,31 (1,16)	-0,59 (0,13)	0,08 [-0,24; 0,40] 0,622
<b>Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome</b>							
MDASI Symptom Interference <sup>e</sup>	67	2,28 (2,39)	-0,71 (0,21)	72	1,84 (2,44)	-1,08 (0,19)	0,37 [-0,11; 0,86] 0,133

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen<sup>f</sup></b>					
globaler Gesundheits- status	67	7,1 [4,9; 35,0] 42 (62,7)	73	7,8 [4,4; n. b.] 42 (57,5)	0,99 [0,63; 1,57] 0,987
körperliche Funktion	67	18,2 [5,6; n. b.] 36 (53,7)	73	n. e. [23,0; n. b.] 32 (43,8)	1,24 [0,74; 2,05] 0,410
Rollenfunktion	67	11,6 [3,6; 35,2] 40 (59,7)	73	18,5 [7,5; n. b.] 41 (56,2)	1,08 [0,68; 1,71] 0,742
kognitive Funktion	67	9,7 [5,7; 29,2] 40 (59,7)	73	12,2 [3,9; n. b.] 41 (56,2)	1,07 [0,66; 1,72] 0,786
emotionale Funktion	67	n. e. [9,0; n. b.] 31 (46,3)	73	n. e. [23,8; n. b.] 27 (37,0)	1,47 [0,84; 2,58] 0,174
soziale Funktion	67	4,9 [3,7; 26,0] 41 (61,2)	73	9,4 [4,8; 36,4] 42 (57,5)	1,09 [0,69; 1,73] 0,698

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)</b>					
	70	0,0 [n. b.; n. b.] 68 (97,1)	77	0,0 [n. b.; n. b.] 77 (100)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	70	15,9 [13,4; 19,3] 34 (48,6)	77	23,4 [14,8; 32,1] 31 (40,3)	1,10 [0,67; 1,83] 0,673
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	70	1,0 [0,3; 2,6] 57 (81,4)	77	1,3 [0,2; 5,6] 59 (76,6)	1,15 [0,79; 1,66] 0,428
<b>Abbruch wegen UEs <sup>g</sup></b>					
	70	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (14,3)	77	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (15,6)	0,943 [0,41; 2,18] 0,891
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)		17,9 [17,9; 19,3] 7 (10,0)		37,7 [n. b.; n. b.] 1 (1,3)	– <sup>h</sup> 0,008
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>b</sup> Daten aus: Dossier zu Venetoclax Modul 4 vom 03.04.2020</p> <p><sup>c</sup> definiert als eine Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte</p> <p><sup>d</sup> Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme) des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p><sup>e</sup> Höhere Werte auf der Skala entsprechen einer höheren Symptomschwere bzw. Beeinträchtigung, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Venetoclax + Obinutuzumab</p> <p><sup>f</sup> definiert als eine Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte</p> <p><sup>g</sup> Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p><sup>h</sup> keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p>					

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MDASI = Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

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

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

Begründung:

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

### 1.1.2 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Venetoclax. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt
- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Patientengruppe a):

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

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

Patientengruppe b):

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

– Bendamustin in Kombination mit Rituximab

*oder*

– Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine geeigneten Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Eine vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation deckt möglicherweise nicht vollständig die Population der Patienten ab, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe c):

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

– Ibrutinib

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

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

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

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Venclyxto (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2020):

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

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2020).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an

Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Venetoclax	Alle 28 Tage, an Tag 22-28 von Zyklus 1, an Tag 1-28 von Zyklus 2-12	12 Zyklen	7 - 28	315
Obinutuzumab	Alle 28 Tage an Tag 1+2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 -6	6 Zyklen	1	9
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt				
<b>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)</b>				
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

(Fortsetzung)



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt				
Bendamustin + Rituximab (BR) <sup>4</sup>				
Bendamustin	alle 28 Tage an Tag 1 und 2	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1 (Zyklus 1 Tag 0)	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) <sup>5</sup>				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Obinutuzumab				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15	6 Zyklen	2	12
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1+2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6	6 Zyklen	1	9
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>6</sup>

<sup>4</sup> Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66.

<sup>5</sup> 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.

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Venetoclax	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	315	14 x 10 mg 7 x 50 mg 1 169 x 100 mg
Obinutuzumab	Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2-6 Tag 1: 1.000 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	9	8 x 1.000 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt					
<b>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)<sup>7</sup></b>					
Fludarabin	25 mg/m <sup>2</sup>	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m <sup>2</sup>	475 mg	1 x 500 mg	18	18 x 500 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m <sup>2</sup> Zyklus 2-6: 500 mg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg

(Fortsetzung)

<sup>7</sup> Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	70 mg/m <sup>2</sup>	133 mg	6 x 25 mg	12	72 x 25mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m <sup>2</sup> Zyklus 2-6: 500 mg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m <sup>2</sup> Zyklus 2-6: 500 mg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: ~ 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Obinutuzumab					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Obinutuzumab	Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2-6 Tag 1: 1.000 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	9	8 x 1.000 mg
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist					
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,12 €	86,12 €	86,12 €	86,12 €
Venetoclax 50 mg	7 FTA	201,81 €	201,81 €	201,81 €	201,81 €
Venetoclax 100 mg	112 FTA	6.035,81 €	6.035,81 €	6.035,81 €	6.035,81 €
Venetoclax 100 mg	14 FTA	782,03 €	1,77 €	0,00 €	780,26 €
Obinutuzumab 1.000 mg	1 IFK	3.401,38 €	1,77 €	0,00 €	3.399,61 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	365,10 €	1,77 €	17,25 €	346,08 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	134,01 €	1,77 €	67,30 €	64,94 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	79,91 €	1,77 €	8,98 €	69,16 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	532,80 €	1,77 €	25,41 €	505,62 €
Fludarabin 50 mg	1 KII	115,28 €	1,77 €	5,09 €	108,42 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5.627,09 €	1,77 €	0,00 €	5.625,32 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	698,87 €	1,77 €	39,08 €	658,02 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.732,26 €	1,77 €	98,21 €	1.632,28 €

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung oder Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	14,46 € 1,33 € <sup>8</sup>	6 6	28,92 € 1,33 €
Obinutuzumab	<u>HBV-Test</u> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<u>Prämedikation</u> Kortikosteroid z.B. Dexamethason 20 mg Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	29,56 € <sup>9</sup> 14,46 € 1,33 € <sup>6</sup>	9 9 9	29,56 € 28,92 € 1,33 €

#### 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: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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

<sup>8</sup> Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

<sup>9</sup> Auf Basis eines Festbetrags.

auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 3. April 2020 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 3. April 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Venetoclax beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Juli 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. August 2020 statt.

Mit Schreiben vom 24. August 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. September 2020 übermittelt.

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 6. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. September 2020 29. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

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

Vom 15. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Oktober 2020 (BAnz AT 14.01.2021 B3), 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: 15. Oktober 2020  
In Kraft getreten am: 15. Oktober 2020  
BAnz AT 26.01.2021 B8

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. März 2020):

Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

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

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

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>10</sup>

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

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

<sup>10</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-39) und dem Addendum (A20-76) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.            n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

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

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.            n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

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

ca. 1810 Patienten

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

ca. 810 Patienten

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

ca. 470 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Venclyxto (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2020):

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

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax	63.767,07 €
Obinutuzumab	27.196,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71,21 €
<b>Gesamt</b>	<b>91.035,16 €</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1.842,12 €
Cyclophosphamid	207,48 €
Rituximab	19.271,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41,65 €
<b>Gesamt</b>	<b>21.362,37 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2-6: 1	8	568 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1.458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1.458 €

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Venetoclax	63.767,07 €
Obinutuzumab	27.196,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71,21 €
<b>Gesamt</b>	<b>91.035,16 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>	
Bendamustin	5.191,20 €
Rituximab	19.271,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41,65 €
<b>Gesamt</b>	<b>24.503,97 €</b>
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>	
Chlorambucil	324,70 €
Rituximab	19.271,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41,65 €
<b>Gesamt</b>	<b>19.637,47 €</b>
<b>Chlorambucil + Obinutuzumab</b>	
Chlorambucil	324,70 €
Obinutuzumab	27.196,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71,21 €
<b>Gesamt</b>	<b>27.592,79 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. September 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2-6: 1	8	568 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax	63.767,07 €
Obinutuzumab	27.196,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71,21 €
<b>Gesamt</b>	<b>91.035,16 €</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Ibrutinib	73.330,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2-6: 1	8	568 €

- I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Oktober 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 15. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Oktober 2020 (BAnz AT 14.01.2021 B3), 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 9. März 2020):

Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

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

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-39) und dem Addendum (A20-76) sofern nicht anders Indiziert.



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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

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

ca. 1 810 Patienten

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

ca. 810 Patienten



- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist  
ca. 470 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Venetoclax (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2020):

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

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

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Venetoclax	63 767,07 €
Obinutuzumab	27 196,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71,21 €
<b>Gesamt</b>	<b>91 035,16 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 842,12 €
Cyclophosphamid	207,48 €
Rituximab	19 271,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41,65 €
<b>Gesamt</b>	<b>21 362,37 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2-6: 1	8	568 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatika-haltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatika-haltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Venetoclax	63 767,07 €
Obinutuzumab	27 196,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71,21 €
<b>Gesamt</b>	<b>91 035,16 €</b>



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>	
Bendamustin	5 191,20 €
Rituximab	19 271,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41,65 €
<b>Gesamt</b>	<b>24 503,97 €</b>
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>	
Chlorambucil	324,70 €
Rituximab	19 271,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41,65 €
<b>Gesamt</b>	<b>19 637,47 €</b>
<b>Chlorambucil + Obinutuzumab</b>	
Chlorambucil	324,70 €
Obinutuzumab	27 196,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71,21 €
<b>Gesamt</b>	<b>27 592,79 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2-6: 1	8	568 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatika-haltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Venetoclax	63 767,07 €
Obinutuzumab	27 196,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71,21 €
<b>Gesamt</b>	<b>91 035,16 €</b>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

<b>Ibrutinib</b>	
Ibrutinib	73 330,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2-6: 1	8	568 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Oktober 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. April 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Venetoclax eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 25. September 2020 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 Patientengruppen"*

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

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

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

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

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

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



# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Venetoclax
- **Handelsname:** Venclyxto®
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

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

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-04-15-D-533)

#### **Modul 1**

(PDF 849,78 kB)

#### **Modul 2**

(PDF 847,41 kB)

#### **Modul 3**

(PDF 1,67 MB)

#### **Modul 4**

(PDF 14,25 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 1,59 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Venetoclax (Venclyxto®)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/>

15.07.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:

- Ibrutinib

Stand der Information: Juni 2019

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

#### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2020 veröffentlicht:

##### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 314,10 kB)

#### Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2020
  - Mündliche Anhörung: 24.08.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.08.2020 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155,50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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 **05.08.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Venetoclax - 2020-04-15-D-533*). 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 24.08.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.08.2020 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 Oktober 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/>

15.07.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie,  
Verfahren vom 01.12.2018 (Verfahren abgeschlossen))  
Verfahren vom 01.12.2018 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.08.2020 um 11:17 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	05.08.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer AkdÄ	05.08.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO	05.08.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	03.08.2020
AstraZeneca GmbH	05.08.2020
Janssen-Cilag GmbH	05.08.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2020

### 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 & Co. KG						
Wolfram, Fr. PhD	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sternberg, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Li, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Klee, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundes- ärztekammer AkdÄ						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Krause, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO						
Eichhorst, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Köppel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pilz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Fimm, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Merens, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						

Eckart, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Goebel, Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**

Datum	05. August 2020
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 &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zu der am 15. Juli 2020 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 das folgende Anwendungsgebiet (AWG):</p> <p><i>D533 – Neues AWG: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab</i></p> <p>Venclyxto® in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) [1].</p> <p>Venetoclax ermöglicht seit Dezember 2016 als erster und einziger zugelassener Hemmer des B-Zell-Lymphom-2-Proteins (BCL-2-Hemmer) im therapeutischen Spektrum der CLL einen neuartigen Wirkansatz, der zur Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit der Tumorzellen führt.</p> <p>Im März 2020 erfolgte die Zulassungserweiterung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab (Ven-Obi) für die Erstlinientherapie der Patienten mit CLL. Mit der Verfügbarkeit der Kombinationstherapie Ven-Obi profitieren Patienten zum ersten Mal von einer nicht zytotoxischen, verträglichen Therapie mit einer zeitlich begrenzten Therapiedauer von unter einem Jahr. Die zeitliche Begrenzung der Therapie mit Ven-Obi wird durch eine tiefe und langanhaltende Wirksamkeit ermöglicht und geht mit einem sich anschließenden therapiefreien Intervall einher. Die zeitliche Limitierung der Therapiedauer reduziert dabei das Risiko der Entwicklung kumulativer Toxizität, sowie einer Resistenzbildung durch eine Dauertherapie. Die Möglichkeit, ein</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zielgerichtetes, nicht zytotoxisches Anti-CLL-Regime nach einer definierten Therapiedauer von unter einem Jahr beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Ven-Obi differenziert der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zwischen drei Patientenpopulationen und bestimmt die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien:</p> <p><i>Teilpopulation I - (FCR-geeignet)</i> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)</li> </ul> <p><i>Teilpopulation II - (FCR-ungeeignet)</i> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</li> </ul> <p><i>Teilpopulation III - (Chemoimmuntherapie (CIT)-ungeeignet)</i> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrutinib</li> </ul> <p>Das IQWiG kommt in seinem Bewertungsbericht zu der Empfehlung, dass ein Zusatznutzen für Ven-Obi im vorliegenden Anwendungsgebiet für keine der Fragestellungen belegt sei. Die im Dossier vorgelegte randomisierte kontrollierte CLL14-Studie schließt das IQWiG für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ein. Zum einen wird dies mit einer aus Sicht des IQWiG nicht empfohlenen Gabe von Chlorambucil (Clb) über 12 Zyklen begründet. Zum anderen wird Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (IGHV-Mutationsstatus) als Kriterium zur</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterscheidung zwischen CIT-geeigneten und -ungeeigneten Patienten nicht akzeptiert.</p> <p>Darüber hinaus kommt das IQWiG zur Einschätzung, dass die von AbbVie im Dossier hergeleitete Anzahl der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Zielpopulation aufgrund der Berücksichtigung des <i>IGHV</i>-Status für die Teilpopulation I und II unterschätzt und für die Teilpopulation III überschätzt sei.</p> <p><b>Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten im Anwendungsgebiet (Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab):</b></p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme geht AbbVie insbesondere auf folgende Aspekte der Nutzenbewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b><i>IGHV</i>-Mutationsstatus als therapierelevantes prädiktives Entscheidungskriterium bei der Auswahl der geeigneten Therapieoption:</b> Auf Basis der wissenschaftlichen Literatur, aktueller Leitlinien und der einschlägigen Meinung der Experten aus den früheren Verfahren zur Nutzenbewertung im Indikationsgebiet CLL sieht AbbVie den <i>IGHV</i>-Status als prädiktives Kriterium für eine Eignung zur Chemoimmuntherapie (CIT) (inkl. FCR) als sachgerecht an. AbbVie ist der Auffassung, dass der <i>IGHV</i>-Status sowohl bei der Bildung der Teilpopulationen für die Bewertung der CLL14-Studie als auch bei der Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zu berücksichtigen ist.</li><li>- <b>Die CLL14-Studie liefert mit der Chlorambucil-Dosierung über 12 Zyklen einen relevanten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b> AbbVie ist der Auffassung, dass die in der Studie gewählte Behandlungsdauer mit Clb-Obi über 12 Zyklen repräsentativ für die klinische Versorgung ist. Die Dauer der Chlorambucil-Gabe unterliegt in der Versorgung einer Variabilität, dabei stellen 12 Zyklen einen etablierten Ansatz dar. Daher sieht AbbVie die CLL14-Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens für Ven-Obi</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht in Frage kommt, als geeignet an.</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen für die FCR-ungeeignete Population auf Basis der CLL14-Studie zeigen, dass Ven-Obi gegenüber der ZVT mit einer zeitlich definierten Therapiedauer von unter einem Jahr:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine Verlängerung des Progressionsfreien Überleben (PFS) bewirkt,</li> <li>• ein tiefes und andauerndes Ansprechen über minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität zeigt,</li> <li>• und gut verträglich ist.</li> </ul> <p>Die Studienergebnisse belegen für Patienten der FCR-ungeeigneten Population eine konsistente Überlegenheit von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi in der Kategorie Morbidität in allen Risikogruppen, ohne zu einer höheren Belastung durch Nebenwirkungen zu führen. Insgesamt ergibt sich ein <b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> für Ven-Obi bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht in Frage kommt.</p> <p>Die Studie CLL14 enthält auch Patienten der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet). Der in der Studie vorliegende Komparator Clb-Obi entspricht zwar nicht der vordergründig vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch existiert damit für Teilpopulation III ein aktiver Vergleich aus einer RCT, der als beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen wird. Aufgrund dieses Sachverhalts wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Endpunkte mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Ven-Obi als <b>nicht quantifizierbar</b> eingestuft und die Aussagesicherheit für jeden Endpunkt als <b>Anhaltspunkt</b> eingeschätzt. Die Möglichkeit, ein nicht zytotoxisches Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt besonders in dieser Population mit genetischen Risikofaktoren einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.</p>	

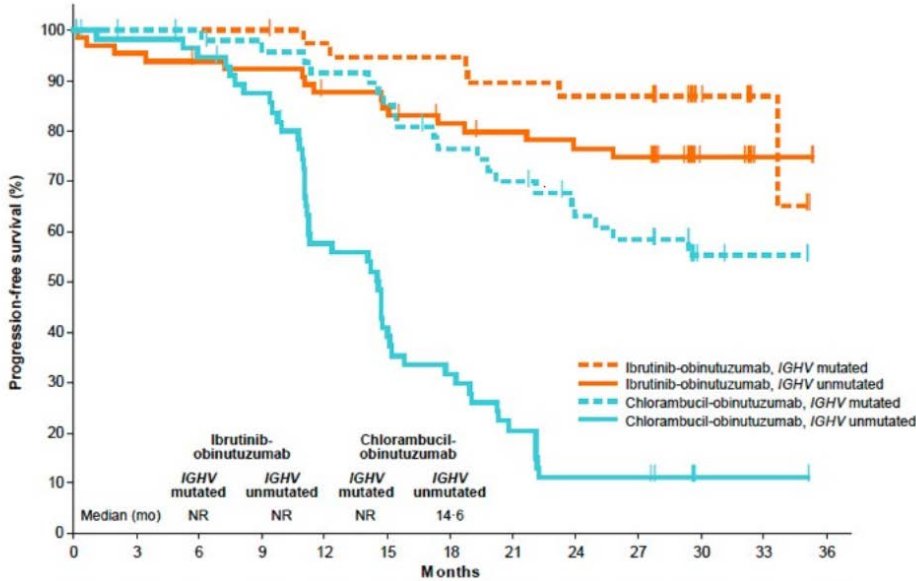
## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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. 15, Ab Zeile 4	<p><b>IGHV-Mutationsstatus als therapierelevantes prädiktives Entscheidungskriterium bei der Auswahl der geeigneten Therapieoption</b></p> <p>Das IQWiG beschreibt in seiner Nutzenbewertung (Abschnitt 2.4.1), dass der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus bisher kein etablierter Faktor für die Therapiewahl sei. Unter anderem liege keine hinreichende Evidenz vor, dass Patientinnen und Patienten mit einem unmutierten <i>IGHV</i>-Gen grundsätzlich keine CIT erhalten sollen. In Abschnitt 3.1.2 führt das IQWiG weiter aus, dass FCR eine wirksame Therapiealternative zum Wirkstoff Ibrutinib in der Population der CIT-ungeeigneten Patienten darstelle, falls keine Dauertherapie gewünscht wird oder Ibrutinib für die Patienten ungeeignet ist.</p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus als Kriterium zur Eignung für eine CIT (inkl. FCR) heranzuziehen ist. Die Auffassung von AbbVie wird nachfolgend begründet:</p> <p><b>1) <i>IGHV</i>-Mutationsstatus als prädiktiver Entscheidungsfaktor auf Basis der wissenschaftlichen Literatur</b></p> <p>In verschiedenen Studien zur CLL wurde der prädiktive Charakter des <i>IGHV</i>-Mutationsstatus umfassend gezeigt, d.h. dass Patienten mit einem unmutierten <i>IGHV</i>-Gen (<i>IGHV</i>unmut) ein schlechtes Ansprechen auf CIT</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Relevante Patientenpopulation</u></p> <p>Bei der Zuordnung der Patienten zu den Patientenpopulationen zieht der pharmazeutische Unternehmer den <i>IGHV</i>-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, heran und ordnet Patienten mit einem unmutierten <i>IGHV</i>-Status der Patientenpopulation c) zu. Diese umfasst insgesamt 258 Patienten, wobei 12 % der Patienten eine 17p-Deletion aufweisen, 16 % eine TP53-Mutation und 95 % einen unmutierten <i>IGHV</i>-Status. Der Stellenwert des <i>IGHV</i>-Mutationsstatus als therapierelevantes Entscheidungskriterium lässt sich derzeit jedoch noch nicht abschließend beurteilen. Entsprechend den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben Patienten mit einem unmutiertem <i>IGHV</i>-Status insgesamt eine schlechtere Prognose und ein kürzeres Ansprechen auf Chemo-Immuntherapien als Patienten mit mutiertem <i>IGHV</i>-</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>aufweisen. Ein unmutiertes <i>IGHV</i>-Gen ist mit einer aggressiveren Form der CLL assoziiert [2, 3]. Unter Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie haben Patienten mit einem unmutierten <i>IGHV</i>-Gen ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie und somit eine schlechtere Prognose mit einem kürzeren PFS und einem kürzeren Gesamtüberleben als Patienten mit einem mutierten <i>IGHV</i>-Gen [4-15]. Dagegen zeigt die Behandlung mit neuen, zielgerichteten Therapien wie Ibrutinib eine gute Wirksamkeit unabhängig vom <i>IGHV</i>-Mutationsstatus. Sowohl bei Patienten mit mutiertem als auch mit unmutiertem <i>IGHV</i>-Gen werden ähnlich gute Therapieerfolge beobachtet und es zeigt sich eine signifikante Verlängerung des PFS. Dies bestätigt sich in den aktuellen randomisierten Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie [5, 6, 8, 9, 14, 16-18].</p>	<p>Status. Zudem wiesen die Experten darauf hin, dass im deutschen Versorgungskontext der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus zunehmend vor Therapiebeginn bestimmt und zunehmend auch als therapierelevantes Entscheidungskriterium herangezogen wird, wobei für Patienten mit einem unmutiertem <i>IGHV</i>-Status primär Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper empfohlen werden, aber auch FCR oder andere Chemo-Immutherapien weiterhin als mögliche Therapieoptionen genannt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier jedoch keine ausreichende Begründung vor, weshalb Patienten mit einem unmutierten <i>IGHV</i>-Gen regelhaft keine Chemo-Immutherapie erhalten sollen. Die Zuordnung der Patienten aus der Studie CLL14 zur Patientenpopulation c) durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte jedoch für die überwiegende Mehrheit der Patienten allein wegen eines unmutierten <i>IGHV</i>-Gens. Somit bleibt unklar, wie viele dieser Patienten auch zu Patientenpopulation b) zugeordnet werden könnten. Die Patientenpopulation, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immutherapie behandelt werden könnten, wird durch dieses Vorgehen möglicherweise nicht vollständig abgedeckt. In der Studie CLL14 wurden auch diese Patienten in der Kontrollgruppe mit Chemo-Immutherapie (Chlorambucil + Obinutuzumab) behandelt. Eine Auswertung zu einer Teilpopulation 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>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus der iLLUMINATE-Studie [6]</p>	<p>Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus für Patientenpopulation b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht vorgelegt. Aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen regelhaften Ausschlusses der Patienten aus Studie CLL14 mit unmutiertem IGHV-Status aus Patientenpopulation b) ergeben sich aus Sicht des G-BA große Unsicherheiten insbesondere bezüglich einer möglichen Verzerrung. Aus diesen Gründen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus der Studie CLL14 für die Patientenpopulation b) aus Sicht des G-BA nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.</p>

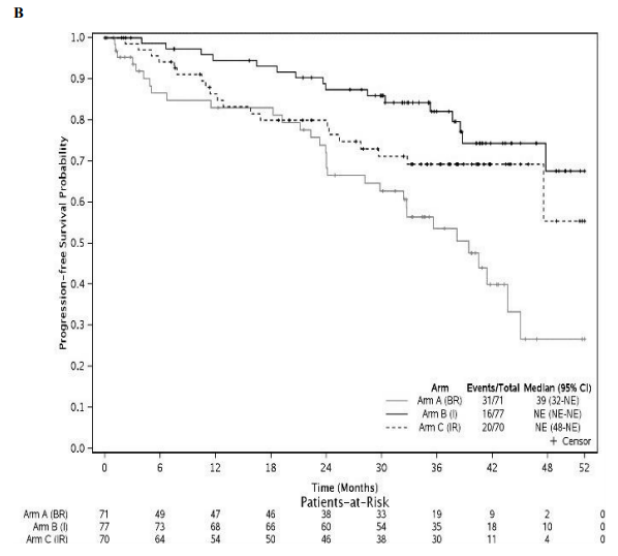
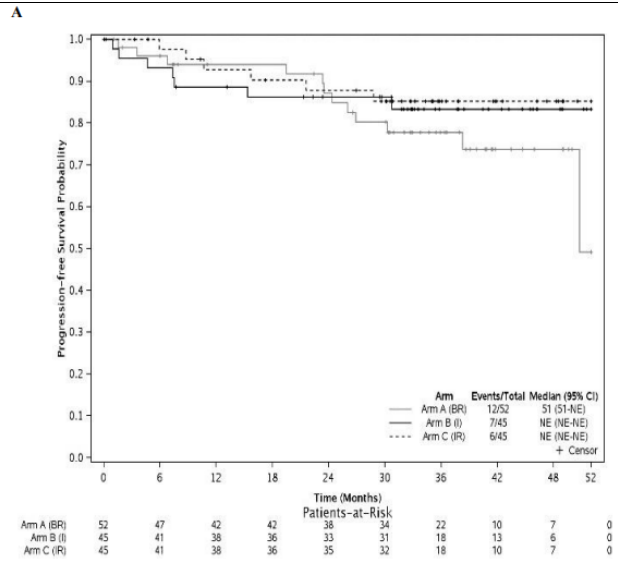


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für PFS aus der ALLIANCE-Studie [A] IGHV-mutierte Patienten [B] IGHV-unmutierte Patienten [5]



Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

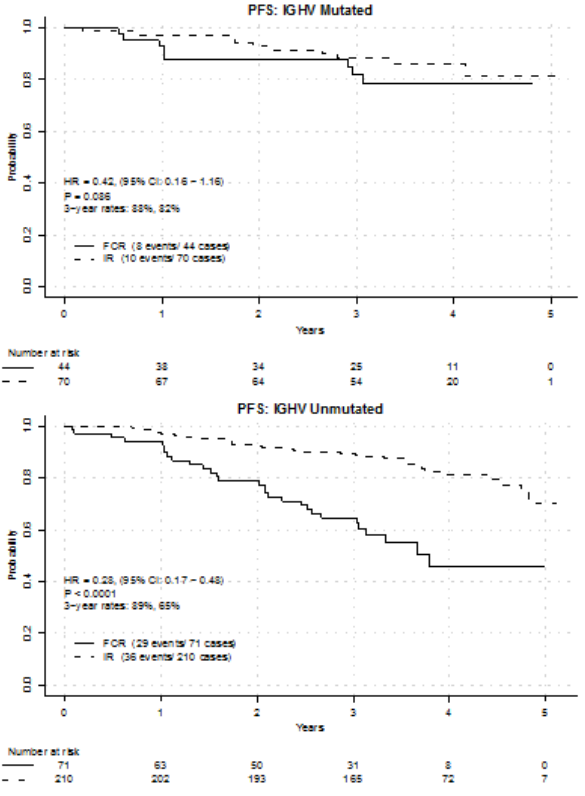
<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																										
	 <p><b>PFS: IGTV Mutated</b></p> <p>HR = 0.42, (95% CI: 0.16 – 1.16) P = 0.036 3-year rates: 83%, 82%</p> <p>— FCR (8 events/ 44 cases) - - IR (10 events/ 70 cases)</p> <table border="1"> <tr><th>Years</th><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr> <tr><th>FCR</th><td>44</td><td>38</td><td>34</td><td>25</td><td>11</td><td>0</td></tr> <tr><th>IR</th><td>70</td><td>67</td><td>64</td><td>54</td><td>20</td><td>1</td></tr> </table> <p><b>PFS: IGTV Unmutated</b></p> <p>HR = 0.23, (95% CI: 0.17 – 0.48) P &lt; 0.0001 3-year rates: 89%, 65%</p> <p>— FCR (29 events/ 71 cases) - - IR (36 events/ 210 cases)</p> <table border="1"> <tr><th>Years</th><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr> <tr><th>FCR</th><td>71</td><td>63</td><td>50</td><td>31</td><td>8</td><td>0</td></tr> <tr><th>IR</th><td>210</td><td>202</td><td>193</td><td>165</td><td>72</td><td>7</td></tr> </table>	Years	0	1	2	3	4	5	FCR	44	38	34	25	11	0	IR	70	67	64	54	20	1	Years	0	1	2	3	4	5	FCR	71	63	50	31	8	0	IR	210	202	193	165	72	7	
Years	0	1	2	3	4	5																																						
FCR	44	38	34	25	11	0																																						
IR	70	67	64	54	20	1																																						
Years	0	1	2	3	4	5																																						
FCR	71	63	50	31	8	0																																						
IR	210	202	193	165	72	7																																						

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für PFS aus der ECOG 1912-Studie [15]

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)
Seite 22, Ab Zeile 1           Seite 15 Ab Zeile 28	<p>Das IQWiG beschreibt in Abschnitt 3.1.3 (Anzahl der Patienten in der GKV Zielpopulation), dass es sich bei den entsprechenden Subgruppenanalysen nach IGHV Status in der Studie ECOG 1912 mit Ibrutinib plus Rituximab um eine frühe Auswertung mit relativ kurzer Nachbeobachtungszeit handelt. Wie bereits im Dossier vorgelegt, liegen mittlerweile auch die längeren Beobachtungsdaten der Studie vor (45 Monate), die die entsprechenden Ergebnisse bekräftigen [15]. Insbesondere die Patienten mit <i>IGHV</i>-unmutiertem Status, die Ibrutinib in Kombination mit Rituximab erhielten, profitierten von der zielgerichteten Therapie. Hier war das Risiko einer Progression oder eines Todes im Vergleich zum FCR um 74% reduziert (HR: 0,26; 95%-KI, 0,14 - 0,50); die 3-Jahres-PFS-Raten betrugen 90,7% bzw. 62,5%. Bei den Patienten mit mutiertem <i>IGHV</i>-Gen betrugen die 3-Jahres-PFS-Raten 87,7% bzw. 88,0% mit Ibrutinib/Rituximab und FCR (HR: 0,44; 95%-KI, 0,14-1,36). Auch das Gesamtüberleben (OS) war mit der Kombination von Ibrutinib und Rituximab im Vergleich zur CIT mit FCR vorteilhaft (HR: 0,34; 95%-KI, 0,15-0,79; P = 0,009). Konkret lagen die OS-Raten mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab und FCR bei 99% bzw. 93%.</p> <p><b>2) Leitlinien- und Experteneinschätzungen aus den früheren Verfahren der Nutzenbewertung der CLL</b></p> <p>Basierend auf den medizinischen Erkenntnissen wurde der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus in aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen als ein zusätzliches Therapieentscheidungskriterium aufgenommen [19-21]. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische</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>Onkologie (DGHO) führt als zusätzliches zu berücksichtigendes Therapieentscheidungskriterium den <i>IGHV</i>-Mutationsstatus auf: Auf Basis der klinischen Evidenz aus den Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie wird für Patienten mit unmutiertem <i>IGHV</i>-Gen die Therapie mit Ibrutinib als bevorzugte Therapiewahl empfohlen. Die CIT werden nur als niedriger hierarchisierte Therapiealternative dargestellt [19].</p> <p>Die Rolle des <i>IGHV</i>-Mutationsstatus als Faktor bei der Therapieentscheidung wurde von Vertretern der Fachgesellschaften (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und DGHO) in der Anhörung zum letzten Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib klar bestätigt [22]. So ist im Wortprotokoll zum Wirkstoff Ibrutinib (D-488) zu entnehmen, dass bereits in diesem Verfahren der prädiktive Stellenwert des <i>IGHV</i>-Mutationsstatus für die Therapieentscheidung thematisiert worden ist. Folgende wissenschaftliche Diskussion ist auf die Frage, ob es ein klares Kriterium für die Therapieentscheidung sei, dem Protokoll der Anhörung zu entnehmen:</p> <p>DGHO, Herr Prof. Wendtner: „<i>Der IgHV-Mutationsstatus ist ein Stratifikator für die Therapieentscheidung, auch für die Primärtherapie. Simpel zusammengefasst: Ein Patient mit einem unmutierten IgHV-Status würde heutzutage primär mit einem Kinaseinhibitor, also in der Regel mit Ibrutinib mono, so die Empfehlung der Onkopedia-Leitlinie, behandelt werden, unabhängig von Fitness, Alter etc.</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)
Seite 13 Absatz 3	<p>AkdÄ, Herr Prof. Ludwig: <i>„Ich wollte eine Sache kurz noch richtigstellen, damit es auch im Protokoll vermerkt ist: Ich habe überhaupt keine Zweifel, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose eine ungünstige genetische Konstellation haben – nichtmutierter IgHV-Status, TP53-Mutationen usw. sind angesprochen worden –, geeignet sind, um von Ibrutinib zu profitieren, und ich würde diese Patienten, wenn ich die klinische Entscheidung treffe, auch behandeln, aber nicht alle Patienten; darum geht es mir und auch der AkdÄ letztlich. Das sind Patienten, die von vornherein einen eindeutigen prognostischen Faktor haben, der ungünstig ist, und mit der herkömmlichen Therapie nicht gut zu behandeln sind.“</i></p> <p>Aus Sicht von AbbVie bestätigt die Diskussion, dass <i>IGHV</i> mittlerweile ein etablierter Faktor für die Therapiewahl ist.</p> <p>Das Argument des IQWiG, dass der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus nicht zur Abgrenzung der Teilpopulationen herangezogen werden kann, weil es Patienten gibt, die keine Dauertherapie mit Ibrutinib wünschen oder diese nicht vertragen, ist aus Sicht von AbbVie unzureichend, um den Stellenwert des <i>IGHV</i>-Mutationsstatus abzuerkennen. Für mehrere Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien gibt es Patientengruppen, für die die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aus den o.g. Gründen nicht geeignet ist. Eine gewisse Unsicherheit sowohl in der Aufteilung entsprechender Teilpopulationen als auch bei der Berechnung der Patientenzahlen ist damit impliziert. Auch im Beratungsgespräch mit dem</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)
Seite 19 Abschnitt 3.1.1	<p>G-BA bestätigte dieser, dass zusätzlich zum CIRS-Score und der Kreatinin-Clearance der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers für die Abgrenzung von Populationen verwendet werden kann [23].</p> <p>In der Zusammenfassung ergeben sich unter Berücksichtigung der aktuellen Studiendaten, aktuellen Leitlinien, früheren Verfahren zur Nutzenbewertung sowie Ausführungen des G-BA im Beratungsgespräch, folgende Kriterien für die Einteilung der Teilpopulationen:</p> <p><b>Teilpopulation I – FCR-geeignet:</b> Die Patienten müssen alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kein del(17p)</li> <li>kein <i>TP53</i>mut</li> <li><i>IGHV</i>mut</li> <li>Alter ≤ 65 Jahre</li> <li>kein reduzierter Allgemeinzustand<sup>11</sup></li> </ul> <p><b>Teilpopulation II – FCR-ungeeignet:</b> Die Patienten müssen alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kein del(17p)</li> </ul>	

<sup>11</sup> Reduzierter Allgemeinzustand definiert als CIRS > 6 oder CrCl < 70 mL/min

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)
Seite 28	<p>kein <i>TP53</i>mut <i>IGHV</i>mut Alter &gt; 65 Jahre und/oder reduzierter Allgemeinzustand<sup>Fehler!</sup> Textmarke nicht definiert.</p> <p><b>Teilpopulation III – CIT-ungeeignet:</b> Die Patienten müssen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <p>del(17p) <i>TP53</i>mut <i>IGHV</i>unmut</p> <p>Diese Aufteilung ist aus Sicht von AbbVie, sowohl bei der Aufteilung der Studienpopulation, als auch für die Berechnung der Patientenzahlen, zu berücksichtigen. Dadurch ergibt sich aus der Operationalisierung der Teilpopulationen die in Tabelle 1 gelistete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die AbbVie für das Anwendungsgebiet als maßgeblich erachtet.</p> <p>Tabelle 1 stellt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation dar.</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)												
Abschnitt 4.3	<p><b>Tabelle 1: GKV-Patienten in der Zielpopulation</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 627 878 730">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th> <th data-bbox="878 627 1227 730">Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 730 878 783">Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab [1]</td> <td data-bbox="878 730 1227 783"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 783 878 863">Erwachsene Patienten mit CLL, die keine Vortherapie erhalten haben</td> <td data-bbox="878 783 1227 863">3.090</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 863 878 1002">Teilpopulation I (FCR-geeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt</td> <td data-bbox="878 863 1227 1002">724</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1002 878 1141">Teilpopulation II (FCR-ungeeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</td> <td data-bbox="878 1002 1227 1141">326</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1141 878 1313">Teilpopulation III (CIT-ungeeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="878 1141 1227 1313">2.041</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab [1]		Erwachsene Patienten mit CLL, die keine Vortherapie erhalten haben	3.090	Teilpopulation I (FCR-geeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	724	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	326	Teilpopulation III (CIT-ungeeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	2.041	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation													
Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab [1]														
Erwachsene Patienten mit CLL, die keine Vortherapie erhalten haben	3.090													
Teilpopulation I (FCR-geeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	724													
Teilpopulation II (FCR-ungeeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	326													
Teilpopulation III (CIT-ungeeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	2.041													

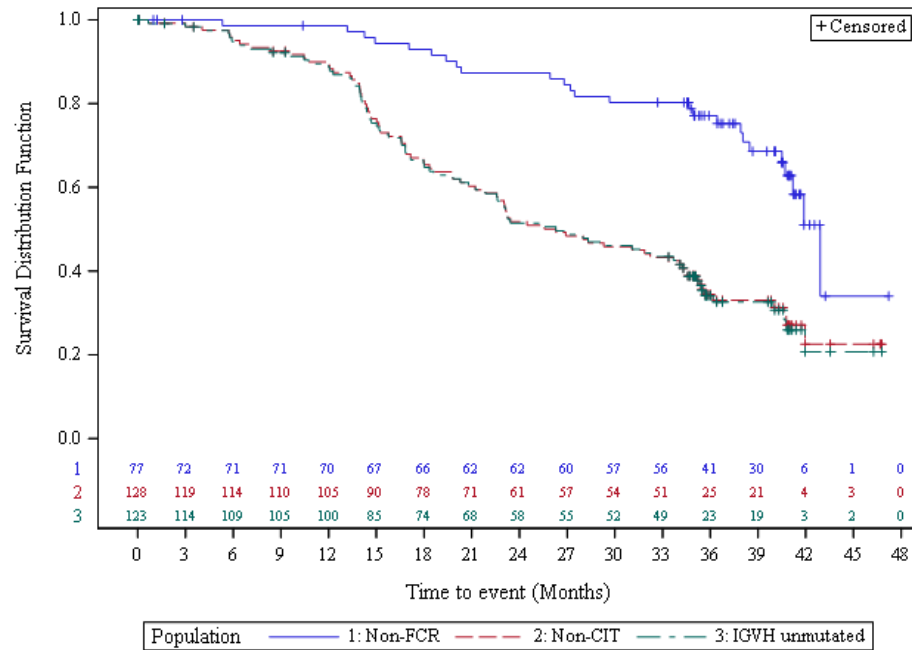
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="309 531 1227 699" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p> </div> <p><b>3) Weitere Analysen der CLL14-Studie unterstützen die Bedeutung des prädiktiven Charakters des IGHV-Mutationsstatus</b></p> <p>Unterstützend geht aus den weiteren Analysen der CLL14-Studie die prädiktive Bedeutung des IGHV-Mutationsstatus für den Therapieerfolg für die CIT hervor, wohingegen die Therapie von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab Effektivität über alle Risikogruppen, inkl. IGHV-unmutiert, zeigt.</p> <p>Die prädiktive Bedeutung des alleinigen unmutierten IGHV-Gens als hinreichendes Kriterium für die Zuordnung der CIT-ungeeigneten Teilpopulation der CLL14 Studienpopulation wird durch den schlechteren Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve für das PFS unter Behandlung mit Clb-Obi bei den Patienten mit ausschließlich einem unmutierten IGHV-Status gezeigt. Die IGHVmut Patienten weisen ein medianes PFS von 42,9 Monaten auf (Abbildung 4, blaue Kurve, non-FCR). Im Gegensatz dazu wird das mediane PFS für die Patienten unter Clb-Obi, die ausschließlich einen unmutierten IGHV-Status und weder del(17p) noch TP53-Mutation aufweisen, bereits nach 26,2 Monaten erreicht (Abbildung 4, grüne Kurve, IGHV-unmutated). Dieses PFS-Ergebnis der IGHVunmut Population stimmt</p>	



Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

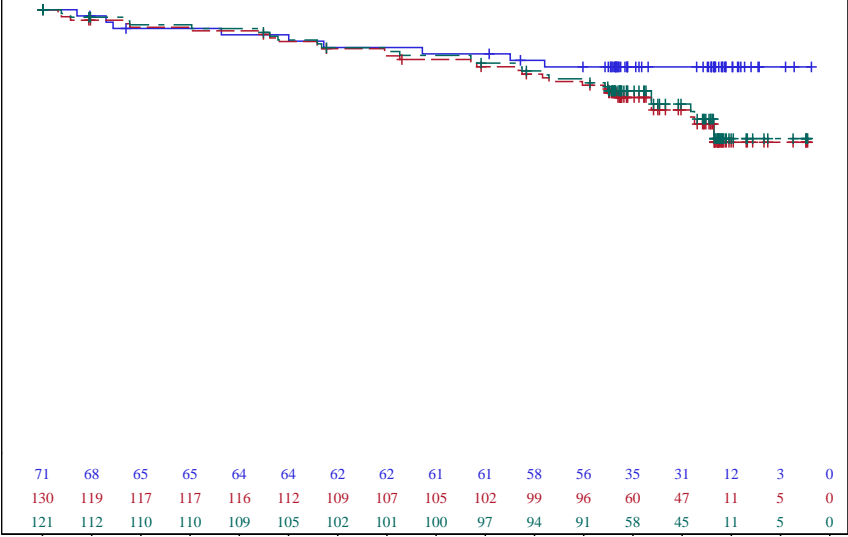
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit dem der gesamten CIT-ungeeigneten Population überein, trotz der zusätzlichen Hinzunahme der Hochrisikopatienten mit del(17p) oder TP53-Mutation in der CIT-ungeeigneten Population (Abbildung 4, rote Kurve, <i>non-CIT</i>). Während deutlich unterschiedliche PFS-Ergebnisse zwischen den <i>IGHV</i>mut und <i>IGHV</i>unmut Patienten im Clb-Obi-Arm zu beobachten sind, zeigen die Patienten der CLL14-Studie unabhängig ihres <i>IGHV</i>-Mutationsstatus, dass diese von einer Therapie mit Ven-Obi profitieren, das mediane PFS wurde bisher in keinem der Arme erreicht (Abbildung 5).</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)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



**Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für PFS aus der CLL14-Studie für die Patienten, die mit Clb-Obi behandelt wurden.** 1. Non-FCR: PFS für Patienten der Teilpopulation II (kein del(17p) und kein TP53mut und IGHVmut und Alter > 65 Jahre und/oder reduzierter Allgemeinzustand); 2. Non-CIT: PFS für Patienten der Teilpopulation III (del(17p) oder TP53mut oder IGHVunmut); 3. IGHV unmutated: PFS für Patienten mit IGHVunmutiertem Status und kein del(17p) und kein TP53mut [24].

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" data-bbox="398 1021 1243 1093"> <tr> <td>71</td><td>68</td><td>65</td><td>65</td><td>64</td><td>64</td><td>62</td><td>62</td><td>61</td><td>61</td><td>58</td><td>56</td><td>35</td><td>31</td><td>12</td><td>3</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>130</td><td>119</td><td>117</td><td>117</td><td>116</td><td>112</td><td>109</td><td>107</td><td>105</td><td>102</td><td>99</td><td>96</td><td>60</td><td>47</td><td>11</td><td>5</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>121</td><td>112</td><td>110</td><td>110</td><td>109</td><td>105</td><td>102</td><td>101</td><td>100</td><td>97</td><td>94</td><td>91</td><td>58</td><td>45</td><td>11</td><td>5</td><td>0</td> </tr> </table> <p data-bbox="286 1232 1272 1339">Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für PFS aus der CLL 14-Studie für die Patienten, die mit Ven-Obi behandelt wurden. 1. Non-FCR: PFS für Patienten der Teilpopulation II (kein del(17p) und kein TP53mut und IGHVmut und Alter &gt; 65 Jahre und/oder reduzierter Allgemeinzustand); 2. Non-CIT: PFS für Patienten der Teilpopulation III (del(17p) oder</p>	71	68	65	65	64	64	62	62	61	61	58	56	35	31	12	3	0	130	119	117	117	116	112	109	107	105	102	99	96	60	47	11	5	0	121	112	110	110	109	105	102	101	100	97	94	91	58	45	11	5	0	
71	68	65	65	64	64	62	62	61	61	58	56	35	31	12	3	0																																					
130	119	117	117	116	112	109	107	105	102	99	96	60	47	11	5	0																																					
121	112	110	110	109	105	102	101	100	97	94	91	58	45	11	5	0																																					

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>TP53mut oder IGHVunmut); 3. IGHV unmutet: PFS für Patienten mit IGHVunmutiertem Status und kein del(17p) und kein TP53mut [24].</i></p> <p>Auf Basis der wissenschaftlichen Literatur, aktueller Leitlinien und der einschlägigen Meinung der Experten aus den früheren Verfahren zur Nutzenbewertung im Indikationsgebiet CLL sieht AbbVie den <i>IGHV</i>-Status als Kriterium für eine Eignung zur Chemoimmuntherapie (CIT) (inkl. FCR) als sachgerecht an. Patienten mit einem unmutierten <i>IGHV</i>-Gen sollten nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden. AbbVie ist der Überzeugung, dass der <i>IGHV</i>-Status sowohl bei der Bildung der Teilpopulationen für die Bewertung der CLL14-Studie als auch bei der Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zu berücksichtigen ist.</p>	
S. 14f Ab Zeile 1	<p><b>Die CLL14-Studie liefert mit der Chlorambucil-Dosierung über 12 Zyklen einen relevanten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass die Dosierung des Vergleichsarms den Versorgungskontext in Deutschland widerspiegelt und etabliert ist. Es gibt keine Hinweise darauf, dass ein fester Standard für die Zyklanzahl für die Kombination aus Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab in der Versorgung etabliert ist.</p> <p>Die Therapie mit Chlorambucil weist hinsichtlich Dosierung und Dauer sowohl in klinischen Studien als auch im Behandlungsalltag eine hohe Variabilität auf [25]. Die Chlorambucil-Fachinformation gibt in Bezug auf die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Behandlung mit Venetoclax und Obinutuzumab erfolgte gemäß Fachinformationen für 12 (Venetoclax) bzw. 6 Zyklen (Obinutuzumab). Chlorambucil wurde für 12 Zyklen verabreicht. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Die Fachinformation</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)
Seite 14  Ab Zeile 6	<p>Kombinationstherapie mit Obinutuzumab keine Empfehlung zu Dosierung und Dauer [26].</p> <p>Die vom IQWiG für die Beurteilung der Chlorambucil Dosierung herangezogene S3 Leitlinie wurde im März des Jahres 2018 veröffentlicht und stellt mit den Zitationen bis Ende 2016 einen veralteten Stand des medizinischen Kenntnisstandes dar, der in der medizinischen Versorgung unterschiedliche Anwendung findet.</p> <p>In der Studie CLL14 wurde eine Chlorambucil-Dosis gewählt, die der in der Obinutuzumab-Fachinformation beschriebenen Dosis der Zulassungsstudie CLL11 entspricht [27]. Um klinische Equipoise zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm herzustellen, wurde Chlorambucil in Studie CLL14 jedoch, abweichend von Studie CLL11, nach Abschluss der aus 6 Zyklen bestehenden Kombinationstherapie noch für weitere 6 Zyklen als Monotherapie verabreicht, insgesamt also für maximal 12 Zyklen.</p> <p>Die 12 Zyklen der Chlorambucil-Gabe stellen keine ungewöhnliche Behandlungsdauer von Chlorambucil in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper dar. Weitere Studien, wie z. B. die Studie MO20927 (Chlorambucil plus Rituximab) [28] und die MABLE-Studie (Chlorambucil plus Rituximab) [29] erlauben eine Chlorambucil Gabe von maximal 12 Zyklen mit 6 Zyklen Kombinationsphase mit einem Anti-CD20-Antikörper und 6 weiteren Zyklen Chlorambucil-Monotherapie.</p>	<p>zu Chlorambucil enthält keine expliziten Angaben zur Dauer einer Therapie in Kombination mit Obinutuzumab. In der Fachinformation von Obinutuzumab ist für die Kombination mit Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen angegeben. Aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation geht auch für Chlorambucil im Rahmen der Kombinationstherapie eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen hervor. Die deutsche S3-Leitlinie von 2018 empfiehlt für Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen. Um nachzuweisen, dass eine Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab bezüglich relevanter Nebenwirkungen hinreichend vergleichbar mit einer Gabe von 6 Zyklen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen zu den relevanten Nebenwirkungen der Studie CLL14 im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Auch die niedrige Zahl der Patienten mit Therapieabbruch spricht laut pharmazeutischem Unternehmer für eine gute Verträglichkeit der Chlorambucil-Behandlung über Zyklus 6 hinaus. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer eine deskriptive Zusammenstellung unterschiedlicher Studien in dem Anwendungsgebiet von Venetoclax vor, aus der er ein ähnliches Sicherheitsprofil für die Behandlung von Chlorambucil über 12 Zyklen im Vergleich zu 6 Zyklen ableitet. Diese deskriptive Zusammenstellung vergleicht</p>

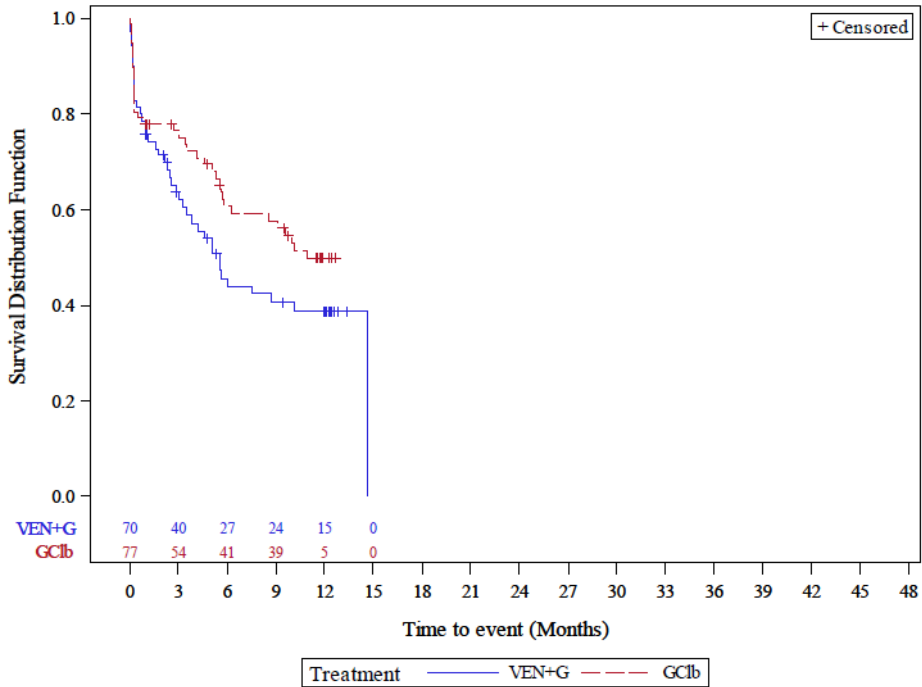
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die große Variabilität der Dosierung von Chlorambucil war bereits Teil der Diskussion um das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib (D-488) ebenfalls im Anwendungsgebiet der Erstlinie der CLL [22].</p> <p>Die vom IQWiG thematisierte Zykluslänge von 6 Zyklen stellt in der Meinung von AbbVie und nach den oben dargelegten Positionen aus der Anhörung von Ibrutinib einen Mindeststandard dar. Dieser Mindeststandard von 6 Zyklen der Kombination aus Chlorambucil und Obinutuzumab wurde in der CLL14 Studie eingehalten und die Patienten im Vergleichsarm wurden nicht untertherapiert, stattdessen wurde den Patienten die effektivste Vergleichstherapie angeboten.</p> <p>AbbVie ist der Meinung, mit der Dosierung im Vergleichsarm der CLL14-Studie einen für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Vergleich zur Verfügung zu stellen und stellt in der Folge die Ergebnisse der Effektivität und der Verträglichkeit unterschiedlicher Studien mit einem Clb-Obi-Arm gegenüber.</p> <p><b>1) Diskussion der Ergebnisse der CLL14-Studie</b></p> <p>In der Studie CLL14 wurde gezeigt, dass eine Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil mit einer tendenziell weiteren Verbesserung des Ansprechens nach Zyklus 6 einherging, gemessen mittels MRD-Negativität [30]. Dies zeigt sich auch im PFS. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39,6 Monaten wurde das mediane PFS im Clb-Obi-Arm nach 35,6 Monaten erreicht. Diese Verzögerung der Progression, also dem Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod des Patienten, wurde im Median für mehrere</p>	<p>Daten für die häufigsten unerwünschten Ereignisse und grundlegende Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie CLL14 mit Daten der Studien CLL11 sowie iLLUMINATE (beide jeweils 6 Zyklen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab). Die Beurteilung des G-BA erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie CLL14 mit einer Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab geeignet sein kann. Diesbezüglich ist die statistische Aussagekraft der vorgelegten Daten begrenzt. Die niedrige Rate an Therapieabbrüchen wertet der G-BA als Anhaltspunkt für eine gute Verträglichkeit von Chlorambucil über 6 Zyklen hinaus. Dies wurde auch von den klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bestätigt. Eine relevante zusätzliche Toxizität im Vergleich zu einer kürzeren Behandlungsdauer von 6 Zyklen wäre nach Einschätzung der Experten nicht zu erwarten. Entsprechend der Stellungnehmer ist im Rahmen der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab eine Behandlungsdauer von Chlorambucil über 12 Zyklen, in Abhängigkeit von Therapieansprechen und auftretenden Nebenwirkungen, gut verträglich und bildet zumindest teilweise den deutschen Versorgungskontext ab. Demnach würde eine Behandlungsdauer von 6-12 Zyklen Chlorambucil einen Standard in der aktuellen Versorgung</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)
Seite 14  Absatz 4	<p>Monate länger erreicht als in vergleichbaren Studien. Das stellt zu den bisher berichteten medianen PFS Ergebnissen von im Median je 28,9 und 21,9 Monaten von Clb-Obi mit 6 Zyklen Chlorambucil in der CLL11- und iLLUMINATE-Studie eine deutliche Verbesserung der Effektivität dar [6, 31]. Trotz der deutlich längeren medianen PFS Zeit zeigt sich für das PFS in der CLL14 Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ven-Obi, sodass insgesamt ein Zusatznutzen für Ven-Obi abgeleitet werden kann.</p> <p>Dabei war die gesteigerte Tiefe der Remission, gemessen über MRD-Negativität, und die verlängerte Dauer des PFS im Clb-Obi-Arm durch die zusätzlichen 6 Zyklen Chlorambucil-Monotherapie nicht mit einer Erhöhung des Anteils der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) assoziiert, die das Ergebnis der Nutzenbewertung maßgeblich beeinflussen und zum Ausschluss der CLL14-Studie führen könnte. Insgesamt weisen die Patienten im Clb-Obi-Arm eine hohe Adhärenz der Chlorambucil-Gabe auf. Die mediane Behandlungsdauer von Chlorambucil lag bei 10,8 Monaten (12 Zyklen). 74,8% der Patienten hatten die geplanten 12 Zyklen Therapiedauer. Ca. 95% der Chlorambucil-Dosisintensität wurde erreicht.</p> <p>Dass die zusätzlichen 6 Zyklen von Chlorambucil-Monotherapie nicht mit einer maßgeblichen Verschlechterung der Verträglichkeit assoziiert sind, zeigt sich ebenso in den vom IQWiG angeforderten Ereigniszeitanalysen zu den Nebenwirkungen. Diese zeigen im Clb-Obi-Arm zwischen Zyklus 6 und 12 keine bewertungsrelevanten Auffälligkeiten. Repräsentativ sind in</p>	<p>darstellen. Die deutsche S3-Leitlinie von 2018 würde diesbezüglich nicht den ganz aktuellen Stand abbilden. Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie CLL14 mit einer Behandlungsdauer von 12 Zyklen Chlorambucil als Komparator im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab trotz verbleibender Unsicherheiten geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.</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)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

Abbildung 6 und 7 die Neutropenie Grad  $\geq 3$  und die Thrombozytopenie Grad  $\geq 3$  als sehr häufige unerwünschte Ereignisse von Chlorambucil dargestellt [26].

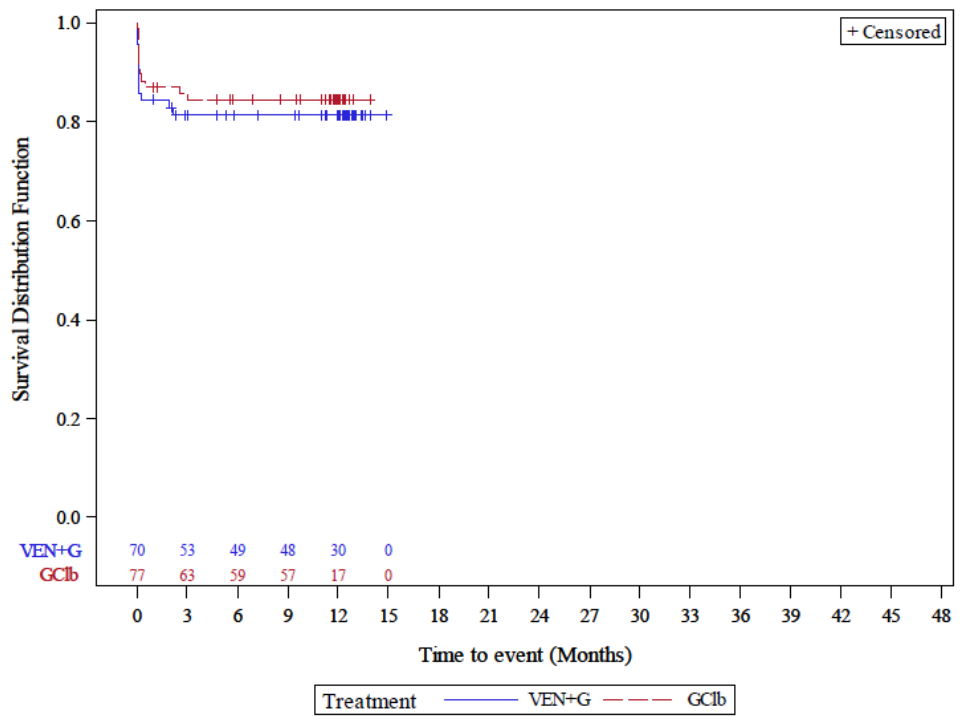




Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis – Neutropenie Grad  $\geq 3$ . VEN+G: Ven-Obi-Arm; GC1b: Clb-Obi-Arm [32].



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)						
Seite 14  Absatz 3	<p><i>Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis – Thrombozytopenie Grad <math>\geq 3</math>. VEN+G: Ven-Obi-Arm; GClb: Clb-Obi-Arm [32].</i></p> <p>Eine separate Analyse der Ergebnisse für Patienten, die vorzeitig die Chlorambucil-Behandlung abbrechen, wird aufgrund der niedrigen Patientenzahl als nicht aussagekräftig gesehen (7 Patienten in Teilpopulation II brachen die Chlorambucil-Behandlung vorzeitig ab; davon 5 Patienten wegen unerwünschter Ereignisse). Die niedrige Zahl der Patienten mit Therapieabbruch spricht insgesamt für eine gute Verträglichkeit der Chlorambucil-Behandlung über Zyklus 6 hinaus.</p> <p><b>2) Diskussion der Ergebnisse zur Verträglichkeit weiterer Studien im Anwendungsgebiet CLL</b></p> <p>Qualitativ betrachtet wiesen die Patienten im Clb-Obi-Arm der CLL14-Studie ein ähnliches Sicherheitsprofil auf wie die Patienten in anderen Studien mit Clb-Obi, in denen keine weiteren 6 Zyklen Chlorambucil-Monotherapie gegeben wurden [6, 31, 33].</p> <p>Tabelle 2 stellt die häufigen mit Chlorambucil assoziierten unerwünschten Ereignisse und grundlegende Endpunkte zur Verträglichkeit gegenüber:</p> <p><b>Tabelle 2: Vergleich unterschiedlicher Studien im Anwendungsgebiet der 1L CLL</b></p> <table border="1" data-bbox="293 1262 1263 1361"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1262 591 1313">CLL14 [33]</th> <th data-bbox="591 1262 911 1313">CLL11 [31]</th> <th data-bbox="911 1262 1263 1313">iLLUMINATE [6]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 1313 1263 1361" style="text-align: center;"><b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></td> </tr> </tbody> </table>	CLL14 [33]	CLL11 [31]	iLLUMINATE [6]	<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			
CLL14 [33]	CLL11 [31]	iLLUMINATE [6]						
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</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)																																																						
	<table border="1"> <tr> <td colspan="3"><b>Neutropenie</b></td> </tr> <tr> <td>48%</td> <td>35%</td> <td>46%</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Anämie</b></td> </tr> <tr> <td>7%</td> <td>5%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Thrombozytopenie</b></td> </tr> <tr> <td>15%</td> <td>11%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Leukopenie</b></td> </tr> <tr> <td>5%</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Pneumonie</b></td> </tr> <tr> <td>4%</td> <td>3%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Jegliche SUE</b></td> </tr> <tr> <td>42%</td> <td>41%</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Pneumonie</b></td> </tr> <tr> <td>4%</td> <td>4%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Febrile Neutropenie</b></td> </tr> <tr> <td>4%</td> <td>1%</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Thrombozytopenie</b></td> </tr> </table>	<b>Neutropenie</b>			48%	35%	46%	<b>Anämie</b>			7%	5%	8%	<b>Thrombozytopenie</b>			15%	11%	10%	<b>Leukopenie</b>			5%	5%	3%	<b>Pneumonie</b>			4%	3%	4%	<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>			<b>Jegliche SUE</b>			42%	41%	35%	<b>Pneumonie</b>			4%	4%	4%	<b>Febrile Neutropenie</b>			4%	1%	6%	<b>Thrombozytopenie</b>			
<b>Neutropenie</b>																																																								
48%	35%	46%																																																						
<b>Anämie</b>																																																								
7%	5%	8%																																																						
<b>Thrombozytopenie</b>																																																								
15%	11%	10%																																																						
<b>Leukopenie</b>																																																								
5%	5%	3%																																																						
<b>Pneumonie</b>																																																								
4%	3%	4%																																																						
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>																																																								
<b>Jegliche SUE</b>																																																								
42%	41%	35%																																																						
<b>Pneumonie</b>																																																								
4%	4%	4%																																																						
<b>Febrile Neutropenie</b>																																																								
4%	1%	6%																																																						
<b>Thrombozytopenie</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)															
	<table border="1" data-bbox="286 531 1261 770"> <tr> <td>2%</td> <td>1%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>UE, die zum Studienabbruch führten</b></td> </tr> <tr> <td>15%</td> <td>-</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>UE, die zum Tod führten</b></td> </tr> <tr> <td>2%</td> <td>-</td> <td>1%</td> </tr> </table> <p data-bbox="286 786 1261 1193">Zusammenfassend lässt sich aus der vorgelegten Evidenz schließen, dass in der CLL14 eine gesteigerte Tiefe der Remission, gezeigt über MRD-Negativität im Clb-Obi-Arm während der Chlorambucil-Monotherapiephase, beobachtet werden kann. Ebenfalls zeigen die medianen Ergebnisse zum PFS im Clb-Obi-Arm der CLL14 im Vergleich individueller Studien in der Erstlinie der CLL ein längeres medianes progressionsfreies Überleben als vergleichbare Studien mit 6 Zyklen Chlorambucil. Eine deskriptive Zusammenstellung über unterschiedliche Studien in dem Anwendungsgebiet zeigt, dass die Patienten im Clb-Obi-Arm der CLL14 Studie ein ähnliches Sicherheitsprofil aufweisen wie die Patienten in anderen Studien mit Clb-Obi, in denen Chlorambucil über 6 Zyklen gegeben wurde.</p> <p data-bbox="286 1209 1261 1375">Eine Behandlungsdauer von mindestens 6 und maximal 12 Zyklen spiegelt die klinische Praxis wider, in der Chlorambucil oft so lange verabreicht wird, wie die Patienten darauf ansprechen bzw. dieses tolerieren, und entspricht der in den historischen Chlorambucil-Studien häufig verwendeten Behandlungsdauer [25].</p>	2%	1%	1%	<b>UE, die zum Studienabbruch führten</b>			15%	-	13%	<b>UE, die zum Tod führten</b>			2%	-	1%	
2%	1%	1%															
<b>UE, die zum Studienabbruch führten</b>																	
15%	-	13%															
<b>UE, die zum Tod führten</b>																	
2%	-	1%															

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)						
	AbbVie ist der Meinung, dass die in der Studie gewählte Behandlungsdauer insgesamt als klinisch sinnvoll und repräsentativ für die klinische Versorgung betrachtet und als geeignet für den Vergleich gegenüber der ZVT eingestuft werden sollte.							
S. 18 Ab Zeile 1	<p><b>Patientenrelevanter Zusatznutzen der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab bei FCR-ungeeigneten Patienten</b></p> <p>Mit der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie CLL14 liegt für die Teilpopulation II ein hochwertiger direkter Vergleich gegenüber der ZVT vor. Für diese Fragestellung wurde eine Teilpopulation (Ven-Obi-Arm: N=71; Clb-Obi-Arm: N=77) der gesamten Studienpopulation (Ven-Obi-Arm: N=216; Clb-Obi-Arm: N=216) gebildet. Basierend darauf wurden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Modul 4 des vorgelegten Nutzendossiers anhand des Datenschnitts vom 23. August 2019 beschrieben.</p> <p>Tabelle 3 stellt die Ergebnisse für die FCR-ungeeigneten Patienten in patientenrelevanten Endpunkten dar:</p> <p><b>Tabelle 3: Patientenrelevante Endpunkte der FCR-ungeeigneten Population [32].</b></p> <table border="1" data-bbox="286 1241 1272 1329"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1241 611 1329">Endpunkt</th> <th data-bbox="611 1241 949 1329">Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="949 1241 1272 1329"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)					<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe auch Kommentierung S. 53 ff</p>
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)							

	<b>Ven-Obi</b>	<b>Clb-Obi</b>	<b>Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi<sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>			
OS	7/71 (9,9)	4/77 (5,2)	HR: 2,20 [0,63; 7,67] 0,207
<b>Morbidität/Symptomatik</b>			
PFS <sup>b</sup>	9/71 (12,7)	25/77 (32,5)	HR: 0,40 [0,18; 0,87] 0,017
TTNT	10/71 (14,1)	10/77 (13,0)	HR: 1,19 [0,49; 2,89] 0,709
MRD-Negativität (im peripheren Blut)	52/71 (73,2)	35/77 (45,5)	RR: 1,61 [1,22; 2,14] 0,001
MRD-Negativität (im Knochenmark)	37/71 (52,1)	19/77 (24,7)	RR: 2,11 [1,35; 3,31] 0,001
<b>Verträglichkeit</b>			
UE	68/70 (97,1)	77/77 (100)	RR: 0,97 [0,93; 1,01] 0,157
SUE	34/70 (48,6)	31/77 (40,3)	RR: 1,21 [0,84; 1,74] 0,312
UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$	57/70 (81,4)	59/77 (76,6)	RR: 1,06 [0,90; 1,26] 0,474

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)
	UE mit CTCAE-Grad < 3	67/70 (95,7)	73/77 (94,8)	RR: 1,01 [0,94; 1,09] 0,795	
	UE, die zum Behandlungsabbruch führten <sup>c</sup>	10/70 (14,3)	12/77 (15,6)	RR: 0,92 [0,42; 1,99] 0,826	
	UE, die zum Tod führten	5/70 (7,1)	1/77 (1,3)	RR: 5,50 [0,66; 45,94] 0,115	
	<p>a: Basierend auf dem Datenschnitt von August 2019                      b: Gemäß Prüfarztbewertung (präspezifizierte und primäre Analyse)                      c: Abbruch mind. einer Behandlung                      Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>				
	<p>In der Teilpopulation für die FCR-ungeeigneten Patienten zeigt Ven-Obi statistisch signifikante Vorteile beim PFS, der MRD-Negativität im peripheren Blut sowie der MRD-Negativität im Knochenmark. Die Ergebnisse für PFS zeigen ein statistisch signifikantes, stark vermindertes</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>Risiko für eine Progression oder Tod (Risikoreduktion um 60 %) von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi. Zusätzlich wird dieser Vorteil über einen langen Zeitraum hinweg aufrechterhalten.</p> <p>Von besonderer Bedeutung sind die statistisch signifikanten positiven Effekte von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi in Bezug auf die MRD-Negativität, da der langanhaltende Therapieerfolg in der Erstlinientherapie der CLL in hohem Maße von der Tiefe der Remission abhängt. Dies stellt eine langfristige Verbesserung der Morbidität dar und bedeutet eine Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.</p> <p><b>Ergebnisse des Gesamtüberlebens von Ven-Obi vs. Clb-Obi</b></p> <p>Im OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi. Das mediane OS wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.</p> <p><b>Tiefes und andauerndes Ansprechen anhand MRD-Negativität</b></p> <p>Der langanhaltende Therapieerfolg in der Erstlinientherapie der CLL hängt in hohem Maße von der Tiefe der klinischen und molekularen Remission ab. Während die MRD ursprünglich als sensitivere Ergänzung zum klinischen Ansprechen betrachtet wurde, ist inzwischen nachgewiesen, dass der MRD-Status eine höhere prognostische Aussagekraft besitzt als das klinische Ansprechen (komplette/partielle Remission) [34]. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die MRD-Negativität ein Indikator für die Langzeitprognose ist, wobei das Erreichen einer MRD-Negativität mit einem längeren PFS sowie Gesamtüberleben korreliert [31, 34-37]. Die Korrelation</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>zwischen MRD-Negativität und PFS konnte in der CLL14-Studie auch für nicht zytotoxische Therapieregime bestätigt werden [30]. Außerdem ist die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS sowie Gesamtüberleben sowohl unabhängig von der Art der Behandlung als auch von der Behandlungslinie. Den größten Einfluss auf PFS und das Gesamtüberleben hat das Erreichen von MRD-Negativität jedoch bei der Erstlinienbehandlung [38, 39].</p> <p>Zudem ist auch die klinische Bedeutung, die mit einer tiefen molekularen Remission einhergeht, patientenrelevant. Durch das schnelle Erreichen einer tiefen molekularen Remission wird eine zeitliche Begrenzung der Therapie ermöglicht, die in vielerlei Hinsicht zur Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens beitragen kann, wie bei der Erhöhung der Lebensqualität der Patienten sowie bei der Vermeidung von (Langzeit-)Toxizitäten, die häufig mit einer Dauertherapie einhergehen.</p> <p>Eine therapiefreie Zeit ermöglicht zudem eine erneute Induktion mit dem zeitlich begrenzten Regime. Im Gegensatz zu medikamentösen Dauertherapien wird bei einer zeitlich begrenzten Therapie kein dauerhafter Selektionsdruck auf die Tumorzellen ausgeübt, dadurch wird das Risiko von Resistenzbildungen gegen den Wirkstoff bei einer Dauerbehandlung minimiert. Somit können auch in späteren Therapielinien noch ausreichend Optionen zur Verfügung stehen [19].</p> <p><b><i>Deutliche Verminderung des Risikos für Progress oder Tod</i></b></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>Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen dem PFS und dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben, was die Patientenrelevanz des PFS unterstreicht [40]. Gemäß der EMA ist PFS ein Indikator für die Tumorstadiumsrate und dadurch ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt. Im Fall der CLL stellt das PFS wegen der – insbesondere in der Erstlinie – relativ guten Prognose der Patienten einen wertvollen Endpunkt dar. Er gibt den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung an und ist dadurch im Studienverlauf früher interpretierbar als das Gesamtüberleben. Fällt die Wahl des primären Endpunkts auf das Gesamtüberleben, so empfiehlt die Guideline des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), PFS als sekundären Endpunkt zu verwenden [41].</p> <p>Im Rahmen einer palliativen und seriellen CLL-Behandlung ist das Gesamtüberleben aufgrund von mehreren Therapieabfolgen nicht immer einer spezifischen Therapie eindeutig zuordenbar, sodass klinische Endpunkte wie das PFS zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden [41-45].</p> <p>Neben dem Ansprechen dient PFS als Indikator für die Wirksamkeit und die Dauer der Erkrankungskontrolle einer Therapie und ist ein wichtiges Kriterium für die Fortführung der begonnenen Therapie bzw. den Wechsel zu einer anderen Behandlung. Eine systematische Analyse der Erstlinietherapien in der CLL bestätigt den starken prädiktiven Stellenwert von PFS für das Gesamtüberleben und unterstreicht dessen große Bedeutung als Endpunkt in der CLL [46].</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><b>Verträglichkeit von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</b></p> <p>Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi für die FCR-ungeeignet-Population ist insgesamt günstig, abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Unter Ven-Obi auftretende Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar.</p> <p>Die Patienten der FCR-ungeeigneten Population profitieren von der konsistenten Überlegenheit von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi in den patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität, ohne einer höheren Belastung durch Nebenwirkungen ausgesetzt zu sein. Daher ist zusammenfassend für Ven-Obi bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht in Frage kommt, ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> abzuleiten. Die Möglichkeit, ein nicht zytotoxisches Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.</p>	



## Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland Gmb, H. and K.G. Co, *Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 04/2020) - Venetoclax*. 2020.
2. Hamblin, T.J., et al., *Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 1999. **94**(6): p. 1848-54.
3. Damle, R.N., et al., *Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 1999. **94**(6): p. 1840-7.
4. Eichhorst, B., et al., *First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(7): p. 928-942.
5. Woyach, J.A., et al., *Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(26): p. 2517-2528.
6. Moreno, C., et al., *Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(1): p. 43-56.
7. Fischer, K., et al., *Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial*. *Blood*, 2016. **127**(2): p. 208-15.
8. Shanafelt, T.D., et al., *Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(5): p. 432-443.
9. Burger, J.A., et al., *Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(25): p. 2425-37.
10. Thompson, P.A., et al., *Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 2016. **127**(3): p. 303-9.
11. Zenz, T., et al., *From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. *Nat Rev Cancer*, 2010. **10**(1): p. 37-50.
12. Kröber, A., et al., *Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(6): p. 969-75.
13. Kröber, A., et al., *V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 2002. **100**(4): p. 1410-6.
14. Mato, A.R., et al., *Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis*. *Haematologica*, 2018. **103**(5): p. 874-879.
15. Shanafelt, T.D., et al., *Ibrutinib and Rituximab Provides Superior Clinical Outcome Compared to FCR in Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Extended Follow-up from the E1912 Trial*. *Blood*, 2019. **134**(Supplement\_1): p. 33-33.
16. Kipps, T.J., et al., *Integrated analysis: Outcomes of ibrutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia (CLL/SLL) with high-risk prognostic factors (Abstract Nr. 100)*. *Hematological Oncology*, 2017. **35**(S2): p. 109-111.
17. O'Brien, S., et al., *Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience*. *Blood*, 2018. **131**(17): p. 1910-1919.
18. Brown, J.R., et al., *Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL*. *Leukemia*, 2018. **32**(1): p. 83-91.
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. *Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)*. 2019.
20. Hallek, M., *Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment*. *Am J Hematol*, 2019. **94**(11): p. 1266-1287.

21. Hallek, M., et al., *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. Blood, 2018. **131**(25): p. 2745-2760.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Wirkstoff Ibrutinib (D-488) - Stenografisches Wortprotokoll*. 2020.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-137 – Venetoclax*. 2019.
24. AbbVie Deutschland Gmb, H. and K.G. Co, *Analysen zu Studie CLL14 (Datenschnitt 08/2019) - IGHV-Mutationsstatus*. 2020.
25. Hallek, M., *Comment on chlorambucil (Clb) dosage regimen in the CLL14 trial*. 2020.
26. Aspen Pharma Trading Limited, *Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Stand 02/2019) - Chlorambucil*. 2019.
27. Roche Registration GmbH, *Fachinformation Gazyvaro® (Stand 04/2019) - Obinutuzumab*. 2019.
28. Hillmen, P., et al., *Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study*. J Clin Oncol, 2014. **32**(12): p. 1236-41.
29. Michallet, A.S., et al., *Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study*. Haematologica, 2018. **103**(4): p. 698-706.
30. Fischer, K., et al., *Quantitative analysis of minimal residual disease (MRD) shows unprecedented rates of undetectable MRD after fixed-duration chemotherapy-free treatment and serves as surrogate marker for progression-free survival: A prospective analysis of the randomized CLL14 trial*. Presented at 2019 American Society of Hematology Annual Meeting; December 7-10, 2019; Orlando, FL. Abstract 36., 2019.
31. Goede, V., et al., *Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions*. N Engl J Med, 2014. **370**(12): p. 1101-10.
32. AbbVie Deutschland Gmb, H. and K.G. Co, *Analysen zu Studie CLL14 (Datenschnitt 08/2019) - Teilpopulation II, FCR-ungeeignet*. 2019.
33. F. Hoffmann-La Roche Ltd., *Primary Clinical Study Report - Study BO25323 (CLL14) - Report No. 1088081*. 2019.
34. Kovacs, G., 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*. J Clin Oncol, 2016. **34**(31): p. 3758-3765.
35. Langerak, A.W., et al., *Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab*. Blood, 2019. **133**(5): p. 494-497.
36. Böttcher, S., et al., *Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial*. J Clin Oncol, 2012. **30**(9): p. 980-8.
37. Dimier, N., et al., *A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL*. Blood, 2018. **131**(9): p. 955-962.
38. Kwok, M., et al., *Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL*. Blood, 2016. **128**(24): p. 2770-2773.
39. Molica, S., D. Giannarelli, and E. Montserrat, *Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019. **19**(7): p. 423-430.
40. Beauchemin, C., et al., *Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis*. Curr Oncol, 2015. **22**(3): p. e148-56.
41. European Medicines Agency (EMA) *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5)*. 2017.

42. Amit, O., et al., *Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint*. *Oncologist*, 2010. **15**(5): p. 492-5.
43. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(5): p. 579-86.
44. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung*. 2013.
45. Food and Drug Administration (FDA) *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry*. 2018.
46. Baculea, S., et al. *Progression-Free Survival Predicts Overall Survival in Frontline CLL*. EHA24, Poster Presentation, PF389, 2019.

**5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,  
Fachausschuss der Bundes-ärztekammer AkdÄ**

Datum	05. August 2020
Stellungnahme zu	Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie), Nr. 946, A20-39, Version 1.0, Stand: 13.07.2020
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><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Venetoclax (Venclyxto®) ist in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen.</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 oder 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 (1;2).</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 Leukämiezellen gesichert und</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 (3).	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 8  Dossier pU Modul 4A S. 62–64	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die Fragestellungen sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation<sup>a</sup></th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt</td> <td>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</td> <td>Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder <b>Chlorambucil in Kombination</b> mit Rituximab oder <b>Obinutuzumab</b></td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	1	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab	2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder <b>Chlorambucil in Kombination</b> mit Rituximab oder <b>Obinutuzumab</b>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)</li> </ul>
Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>									
1	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab									
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder <b>Chlorambucil in Kombination</b> mit Rituximab oder <b>Obinutuzumab</b>									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3	<p>erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</p> <p>Ibrutinib</p> <p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die entsprechende Auswahl des pU ist <b>fett</b> markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Der vom G-BA festgelegten ZVT stimmt die AkdÄ grundsätzlich zu. Die festgelegte ZVT entspricht für alle drei Fragestellungen den gegenwärtigen Therapiestandards.</p> <p>Für Fragestellung 1 oder 2 käme zusätzlich aufgrund der aktuellen Studienlage auch Ibrutinib als ZVT infrage. Da hierzu jedoch ohnehin keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, ist diese zusätzliche Therapieoption für die Beurteilung nicht relevant. In der Fragestellung wäre ein Vergleich mit Bendamustin/Rituximab aufgrund der besseren Alkylanzienwirksamkeit aussagekräftiger: Vergleiche von Bendamustin vs. Chlorambucil (CLB) (4) sowie von Rituximab + Bendamustin vs. Rituximab + CLB (5) ergaben einen deutlichen Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens zugunsten von Bendamustin bzw. Rituximab + Bendamustin, allerdings keinen Unterschied im Gesamtüberleben. In beiden</p>	<p>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustin in Kombination mit Rituximab</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</li> </ul> <p>c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrutinib</li> </ul>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien wurde CLB deutlich höher als in der für die Nutzenbewertung von Venetoclax vorgelegten CLL14-Studie dosiert (4;5). Die Einnahmedauer von CLB in der CLL14-Studie war hingegen ungewöhnlich lang (ein Jahr). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) bezieht sich hierbei auf die weniger intensive der beiden infrage kommenden ZVT. Für die weitere Beurteilung des Zusatznutzens erweist sich dies jedoch als nicht relevant.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 116</p> <p>IQWiG Dossier_ bewertung S. 10–16; S. 17</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 116–119</p>	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Der pU und auch das IQWiG konnten keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens identifizieren.</p> <p><b>Fragestellung 2 und Fragestellung 3</b></p> <p>Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung 2 eine Teilpopulation aus der Studie CLL14 heran (6).</p> <p>Der pU identifiziert keine Studie, die für die Fragestellung 3 einen direkten Vergleich von Venetoclax (VEN) + Obinutuzumab (OBI) gegenüber der ZVT Ibrutinib erlaubt. Jedoch argumentiert er, dass in der Studie CLL14 auch Patienten eingeschlossen worden seien, für welche eine Chemo-/Immuntherapie (CIT) nicht angezeigt ist und die somit als CIT-ungeeignete Teilpopulation 3 geeignet wären. Diese Teilpopulation grenzt der pU über das Vorliegen einer <i>17p</i>-Deletion und/oder einer <i>TP53</i>-Mutation und dem IGHV-Mutationsstatus ein.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten Studie CLL14 zugrunde, in welcher die Kombinationstherapie Venetoclax + Obinutuzumab mit der Kombinationstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter, gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger CLL. Bei den Patienten mussten zudem Komorbiditäten vorliegen, definiert durch einen Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-Score von &gt; 6 oder eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von &lt; 70 ml/min). Insgesamt wurden 432 Patienten in die Studie CLL14 eingeschlossen, wobei 216 Patienten in den Prüf- sowie 216 Patienten in den Kontrollarm randomisiert wurden. Stratifiziert wurde nach Binet-Stadium (A vs. B vs. C) sowie geografischer Region (Vereinigte Staaten / Kanada / Mittelamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Lateinamerika). Für die Auswertung bildet der</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. 10–13</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 116–125</p>	<p>Die Studie CLL14 ist eine offene, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von VEN + OBI gegenüber CLB + OBI. Eingeschlossen wurden Patienten mit nicht vorbehandelter und behandlungsbedürftiger CLL (gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien). Die Patienten mussten zudem Komorbiditäten aufweisen: entweder Cumulative Illness Rating Scale(CIRS)-Score &gt; 6 oder eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von &lt; 70 ml/min).</p> <p>Die 432 Patienten wurden stratifiziert randomisiert nach Binet-Stadium (A vs. B vs. C) und geografischer Region (Vereinigte Staaten/Kanada/Mittelamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Lateinamerika) auf VEN + OBI (N = 216) oder CLB + OBI (N = 216) und für 12 Zyklen á 28 Tage behandelt. Ein Cross-over ist nicht erlaubt.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Endpunkte werden u. a. erhoben das PFS, das von einem unabhängigen Prüfungskomitee bewertet wurde, minimale residuale Resterkrankung (MRD) (mit einem Cutoff für Negativität von <math>10^{-4}</math> [d. h. &lt; 1 Zelle in 10.000 Leukozyten]) im peripheren Blut und Knochenmark, das Gesamtansprechen (Overall Response, OR), MRD bei Patienten mit vollständigem Ansprechen im peripheren Blut und Knochenmark (alle drei Monate nach Abschluss der Behandlung bewertet) und das Gesamtüberleben. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Ansprechdauer, das ereignisfreie Überleben und die Zeit bis zu einer neuen Behandlung gegen CLL (6).</p>	<p>pharmazeutische Unternehmer zwei Teilpopulationen, die er den Patientenpopulationen b) und c) zuordnet. Patientenpopulation b) werden 148 Patientenzugeordnet und Patientenpopulation c) werden 258 Patienten zuordnet. Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Zu der Studie CLL14 wurden bisher 3 Datenschnitte erhoben. Für die Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt vom 23.08.2019 herangezogen. Dieser wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) gefordert und vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Behandlung mit Venetoclax und Obinutuzumab erfolgte gemäß Fachinformationen für 12 (Venetoclax) bzw. 6 Zyklen (Obinutuzumab). Chlorambucil wurde für 12 Zyklen verabreicht. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Die Fachinformation zu Chlorambucil enthält keine expliziten Angaben zur Dauer einer Therapie in Kombination mit Obinutuzumab. In der Fachinformation von Obinutuzumab ist für die Kombination mit Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen angegeben. Aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation geht auch für Chlorambucil im Rahmen der Kombinationstherapie eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen hervor. Die deutsche S3-Leitlinie von 2018 empfiehlt für Chlorambucil eine Behandlungsdauer von</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
Dossier pU Modul 4A S. 124–125	<p>Der pU bildet für die Nutzenbewertung zwei Teilpopulationen aus der Gesamtheit der eingeschlossenen Patienten. Die Teilpopulation 2 umfasst 148 Patienten für die aus Sicht des pU eine Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR)-Therapie nicht infrage kommt und welche somit für Fragestellung 2 relevant sei. Teilpopulation 3 besteht aus 258 Patienten, für die aus Sicht des pU eine CIT nicht angezeigt ist. Die Operationalisierung der Teilpopulationen durch den pU ist in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Operationalisierung der Teilpopulationen durch den pU</p> <table border="1" data-bbox="333 735 1205 1294"> <thead> <tr> <th data-bbox="333 735 584 786">Teilpopulation</th> <th data-bbox="584 735 1205 786">Operationalisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="333 786 584 978">                     FCR-ungeeignete Population (Teilpopulation 2)                 </td> <td data-bbox="584 786 1205 978">                     Die Patienten müssen <i>alle</i> folgenden Kriterien erfüllen:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine <i>del(17p)</i></li> <li>• keine <i>TP53mut</i></li> <li>• <i>IGHVmut</i></li> <li>• Alter &gt; 65 Jahre und/oder reduzierter Allgemeinzustand<sup>a</sup></li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="333 978 584 1137">                     CIT-ungeeignete Population (Teilpopulation 3)                 </td> <td data-bbox="584 978 1205 1137">                     Die Patienten müssen <i>mindestens eines</i> der folgenden Kriterien erfüllen:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>del(17p)</i></li> <li>• <i>TP53mut</i></li> <li>• <i>IGHVunmut</i></li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="333 1153 1205 1185">a: Reduzierter Allgemeinzustand definiert als CIRSc &gt; 6 oder CrCl &lt; 70 ml/min</p> <p data-bbox="333 1198 1205 1294">17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-/Immuntherapie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; IGHV: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; IGHVmut: mutiertes IGHV-Gen; IGHVunmut: unmutiertes IGHV-Gen; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist die Studie CLL14 zur Ableitung eines Zusatznutzens für Fragestellung 2 nicht geeignet.</p>	Teilpopulation	Operationalisierung	FCR-ungeeignete Population (Teilpopulation 2)	Die Patienten müssen <i>alle</i> folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine <i>del(17p)</i></li> <li>• keine <i>TP53mut</i></li> <li>• <i>IGHVmut</i></li> <li>• Alter &gt; 65 Jahre und/oder reduzierter Allgemeinzustand<sup>a</sup></li> </ul>	CIT-ungeeignete Population (Teilpopulation 3)	Die Patienten müssen <i>mindestens eines</i> der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>del(17p)</i></li> <li>• <i>TP53mut</i></li> <li>• <i>IGHVunmut</i></li> </ul>	<p>6 Zyklen. Um nachzuweisen, dass eine Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab bezüglich relevanter Nebenwirkungen hinreichend vergleichbar mit einer Gabe von 6 Zyklen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen zu den relevanten Nebenwirkungen der Studie CLL14 im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Auch die niedrige Zahl der Patienten mit Therapieabbruch spricht laut pharmazeutischem Unternehmer für eine gute Verträglichkeit der Chlorambucil-Behandlung über Zyklus 6 hinaus. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer eine deskriptive Zusammenstellung unterschiedlicher Studien in dem Anwendungsgebiet von Venetoclax vor, aus der er ein ähnliches Sicherheitsprofil für die Behandlung von Chlorambucil über 12 Zyklen im Vergleich zu 6 Zyklen ableitet. Diese deskriptive Zusammenstellung vergleicht Daten für die häufigsten unerwünschten Ereignisse und grundlegende Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie CLL14 mit Daten der Studien CLL11 sowie iLLUMINATE (beide jeweils 6 Zyklen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab). Die Beurteilung des G-BA erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie CLL14 mit einer Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab geeignet sein kann. Diesbezüglich ist die statistische Aussagekraft der vorgelegten Daten begrenzt. Die niedrige Rate an Therapieabbrüchen wertet der G-BA als Anhaltspunkt für eine gute Verträglichkeit von Chlorambucil über 6 Zyklen hinaus. Dies wurde auch von den klinischen Experten im Rahmen des</p>
Teilpopulation	Operationalisierung							
FCR-ungeeignete Population (Teilpopulation 2)	Die Patienten müssen <i>alle</i> folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine <i>del(17p)</i></li> <li>• keine <i>TP53mut</i></li> <li>• <i>IGHVmut</i></li> <li>• Alter &gt; 65 Jahre und/oder reduzierter Allgemeinzustand<sup>a</sup></li> </ul>							
CIT-ungeeignete Population (Teilpopulation 3)	Die Patienten müssen <i>mindestens eines</i> der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>del(17p)</i></li> <li>• <i>TP53mut</i></li> <li>• <i>IGHVunmut</i></li> </ul>							

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. 14–15	<p>Für das IQWiG sei die CLB-Gabe nicht gemäß Empfehlungen der Leitlinien erfolgt, sodass die Auswirkungen auf die Ergebnisse unklar seien. CLB wurde im Vergleichsarm initial über sechs Zyklen in Kombination mit OBI verabreicht. Danach erfolgte die Gabe von CLB über weitere sechs Zyklen als alleinige Chemotherapie. Das IQWiG argumentiert hierzu, dass die Fachinformation zu CLB zwar keine expliziten Angaben zur Dauer einer Therapie enthält, die S3-Leitlinie jedoch empfiehlt, eine Kombinationstherapie (CIT) mit CLB und OBI bei Patienten mit CLL über sechs Zyklen durchzuführen (7). Eine Empfehlung für eine darüberhinausgehende Therapie mit CLB gibt es in der Leitlinie hingegen nicht. Eine längere Gabe von CLB bzw. eine initiale Behandlung als Kombinationstherapie gefolgt von einer Monotherapie über insgesamt zwölf Zyklen kann sich aus Sicht des IQWiG sowohl auf Nutzen- wie auch auf Schadensendpunkte auswirken. Insbesondere wäre für das IQWiG eine Einschätzung relevant, ob eine CLB-Gabe über zwölf Zyklen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) vergleichbar ist mit einer Gabe über sechs Zyklen. Daten dazu legt der pU allerdings nicht vor.</p> <p>Zudem ist die Teilpopulation des pU aus Sicht des IQWiG nicht adäquat zugeschnitten, da sie die Population der Fragestellung 2 nicht vollständig abbildet. Der pU zieht neben dem Vorliegen einer <i>17p</i>-Deletion und/oder einer <i>TP53</i>-Mutation und dem Alter (&gt; 65 Jahre) auch den IGHV-Mutationsstatus heran als Kriterium zur Unterscheidung von Patienten, für die eine CIT geeignet bzw. nicht geeignet ist. Dadurch ordnet er alle Patienten (&gt; 65 Jahre) mit mutiertem IGHV-Gen ohne <i>17p</i>-Deletion bzw. <i>TP53</i>-Mutation der Fragestellung 2 zu. Patienten, die ein unmutiertes IGHV-Gen oder</p>	<p>Stellungnahmeverfahrens bestätigt. Eine relevante zusätzliche Toxizität im Vergleich zu einer kürzeren Behandlungsdauer von 6 Zyklen wäre nach Einschätzung der Experten nicht zu erwarten. Entsprechend der Stellungnehmer ist im Rahmen der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab eine Behandlungsdauer von Chlorambucil über 12 Zyklen, in Abhängigkeit von Therapieansprechen und auftretenden Nebenwirkungen, gut verträglich und bildet zumindest teilweise den deutschen Versorgungskontext ab. Demnach würde eine Behandlungsdauer von 6-12 Zyklen Chlorambucil einen Standard in der aktuellen Versorgung darstellen. Die deutsche S3-Leitlinie von 2018 würde diesbezüglich nicht den ganz aktuellen Stand abbilden. Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie CLL14 mit einer Behandlungsdauer von 12 Zyklen Chlorambucil als Komparator im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab trotz verbleibender Unsicherheiten geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.</p> <p><u>Relevante Patientenpopulation</u></p> <p>Bei der Zuordnung der Patienten zu den Patientenpopulationen zieht der pharmazeutische Unternehmer den IGHV-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, heran und ordnet Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status der Patientenpopulation c) zu. Diese umfasst insgesamt 258 Patienten, wobei 12 % der Patienten eine <i>17p</i>-Deletion aufweisen, 16 % eine <i>TP53</i>-Mutation und 95 % einen unmutierten IGHV-Status. Der Stellenwert des IGHV-Mutationsstatus als</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. 15–16</p>	<p>eine <i>17p</i>-Deletion oder eine <i>TP53</i>-Mutation aufweisen, ordnet er unabhängig vom Alter der Fragestellung 3 zu (siehe Tabelle 2).</p> <p>Der IGHV-Mutationsstatus ist aus Sicht des IQWiG jedoch kein etablierter Faktor für die Therapiewahl. Es gibt bisher keine hinreichende Evidenz, dass Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Gen grundsätzlich keine CIT erhalten sollen. Weiterhin führt das IQWiG aus, dass die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) für unfitte Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen eine Behandlung mit Ibrutinib oder eine CIT empfiehlt und in der S3-Leitlinie der IGHV-Mutationsstatus der Patienten nicht als Entscheidungskriterium für die Therapieauswahl beschrieben wird.</p> <p>Das Vorgehen des pU, den IGHV-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patienten, für die eine CIT nicht geeignet ist, heranzuziehen, führt dazu, dass Patienten allein aufgrund ihres IGHV-Mutationsstatus der Teilpopulation 3 zugeordnet wurden. Möglicherweise stellt für einen großen Teil dieser Patienten eine CIT noch eine Therapieoption dar, sodass sie der Teilpopulation 2 zugeordnet werden müssten. Von allen 258 Patienten in Teilpopulation 3 haben mindestens 174 weder eine <i>17p</i>-Deletion noch eine <i>TP53</i>-Mutation. Es ist unklar, wie viele dieser Patienten auch Fragestellung 2 zuzuordnen gewesen wären.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist eine längere Therapie mit CLB vertretbar. Gänzlich andere Ergebnisse nach einer auf sechs Monate beschränkten Therapie sind nicht zu erwarten. Zudem besteht laut Fachinformation diese Beschränkung nicht. Da heißt es lediglich:</p>	<p>therapierelevantes Entscheidungskriterium lässt sich derzeit jedoch noch nicht abschließend beurteilen. Entsprechend den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status insgesamt eine schlechtere Prognose und ein kürzeres Ansprechen auf Chemo-Immuntherapien als Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Zudem wiesen die Experten darauf hin, dass im deutschen Versorgungskontext der IGHV-Mutationsstatus zunehmend vor Therapiebeginn bestimmt und zunehmend auch als therapierelevantes Entscheidungskriterium herangezogen wird, wobei für Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status primär Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper empfohlen werden, aber auch FCR oder andere Chemo-Immuntherapien weiterhin als mögliche Therapieoptionen genannt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier jedoch keine ausreichende Begründung vor, weshalb Patienten mit einem unmutierten IGHV-Gen regelhaft keine Chemo-Immuntherapie erhalten sollen. Die Zuordnung der Patienten aus der Studie CLL14 zur Patientenpopulation c) durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte jedoch für die überwiegende Mehrheit der Patienten allein wegen eines unmutierten IGHV-Gens. Somit bleibt unklar, wie viele dieser Patienten auch zu Patientenpopulation b) zugeordnet werden könnten. Die Patientenpopulation, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten, wird durch dieses Vorgehen möglicherweise nicht vollständig abgedeckt. In der Studie CLL14 wurden auch diese Patienten in der Kontrollgruppe mit Chemo-Immuntherapie (Chlorambucil + Obinutuzumab) behandelt. Eine Auswertung 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><i>„Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt; sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll sowie der zugrunde liegenden Erkrankung. Die Therapie sollte abgesetzt werden bei Auftreten von toxischen Effekten, die der Weiterführung der Therapie entgegenstehen.“ (8).</i></p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL stehen heute verschiedene medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung – teilweise auch als Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe. Die Auswahl der medikamentösen Therapie orientiert sich weniger am kalendarischen Alter (&lt; oder ≥ 65 Jahre) als an der Komorbidität (ermittelt anhand des Allgemeinzustandes bzw. CIRS), an der möglicherweise eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance &lt; 70 ml/min x 1,73 m<sup>2</sup>) und vor allem an den als prognostisch ungünstig geltenden (molekular-)genetischen Parametern (TP53-Mutation, keine Mutation in der IGHV, del(11q) bzw. del (17p) und dem Nachweis eines komplexen Karyotyps) (7;9).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG sollte für Fragestellung 2 eine Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus analysiert werden.</p> <p>Die DGHO empfiehlt allerdings den IGHV-Mutationsstatus als zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie zu bestimmen. Der IGHV-Mutationsstatus soll zur Berechnung des sogenannten CLL-IPI (International Prognostic Index) herangezogen werden, um die Prognose vor Einleitung einer Erstlinientherapie besser abschätzen zu können (7).</p>	<p>einer Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus für Patientenpopulation b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht vorgelegt. Aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen regelhaften Ausschlusses der Patienten aus Studie CLL14 mit unmutiertem IGHV-Status aus Patientenpopulation b) ergeben sich aus Sicht des G-BA große Unsicherheiten insbesondere bezüglich einer möglichen Verzerrung. Aus diesen Gründen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus der Studie CLL14 für die Patientenpopulation b) aus Sicht des G-BA nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Entscheidung für die Therapie hängt nach dem Therapiealgorithmus der DGHO auch vom IGHV-Mutationsstatus ab, insbesondere bezüglich der Empfehlung für eine FCR-Therapie oder eine andere CIT. Für Patienten ohne <i>del(17p13)</i> bzw. <i>TP53</i>-Mutation im guten Allgemeinzustand wird im Therapiealgorithmus für Patienten <math>\leq 65</math> Jahre und IGHV-Mutation neben Ibrutinib auch die CIT mit FCR als Option aufgeführt. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein, stellt FCR eine wirksame Therapiealternative dar. Insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status kann unter FCR eine langanhaltende Remission erzielt werden. Komorbide Patienten sollen präferenziell eine Primärtherapie mit Ibrutinib erhalten. Als Alternative stehen insbesondere bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status oder bei Patienten, die keine Dauertherapie wünschen oder für Ibrutinib ungeeignet sind (z. B. duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), mit CLB + OBI bzw. Bendamustin + Rituximab alternative Therapieformen zur Verfügung (7;10). Somit wird die Einstufung, ob eine FCR-Therapie oder eine andere CIT eine gleichwertige Alternative zu Ibrutinib oder aber eine nachgestellte Option ist, laut der deutschen S3-Leitlinie durchaus vom IGHV-Mutationsstatus bestimmt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ könnten die Daten zur Teilpopulation 2 – trotz berechtigter Kritik an der vorgelegten Studie und der Patientenselektion – für einen Vergleich mit der ZVT herangezogen werden. Dies gilt insbesondere, da ein Patientenkollektiv mit eher ungünstigen Ergebnissen im Kontrollarm aus der Analyse für die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Teilpopulation 2 entfernt wurde und sich somit durch die Patientenselektion kein zusätzlicher Vorteil für VEN + OBI ergibt.</p> <p>Für Fragestellung 3 liegen keine Daten zum Vergleich mit der ZVT vor. Der narrative Vergleich mit Studien zu Ibrutinib ist ebenfalls nicht aussagekräftig.</p>									
<p>Dossier pU Modul 4A S. 150–333</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen</u></b></p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das mediane Gesamtüberleben zum Datenschnitt 08/2019 wurde weder im VEN-OBI-Arm noch im CLB-OBI-Arm erreicht. Die Hazard Ratio (HR) sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: HR 2,20; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,63–7,67; p = 0,207, und auch im Trend keinen Vorteil für VEN + OBI.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten sind in Tabelle 3 dargestellt. Bezüglich der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität</p> <table border="1" data-bbox="331 1257 1205 1340"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 1257 584 1340">Endpunkt</th> <th data-bbox="584 1257 792 1340">VEN + OBI (N = 71)</th> <th data-bbox="792 1257 981 1340">CLB + OBI (N = 77)</th> <th data-bbox="981 1257 1205 1340">VEN + OBI vs. CLB + OBI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	VEN + OBI (N = 71)	CLB + OBI (N = 77)	VEN + OBI vs. CLB + OBI					<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Venetoclax nach § 35a SGB V.</p>
Endpunkt	VEN + OBI (N = 71)	CLB + OBI (N = 77)	VEN + OBI vs. CLB + OBI							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>HR (95 % CI) p-Wert</b>
	<b>PFS</b>			
	Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 23.08.2019	9 (12,7)	25 (32,5)	0,40 (0,18–0,87) 0,017
	<b>MRD-Negativität (im peripheren Blut)</b>			<b>RR (95 % CI) p-Wert</b>
	Datenschnitt vom 23.08.2019	52 (73,2)	35 (45,5)	1,61 (1,22–12,14) 0,001
	<b>MRD-Negativität (im Knochenmark)</b>			
	Datenschnitt vom 23.08.2019	37 (52,1)	19 (24,7)	2,11 (1,35–3,31) 0,001
	<p>CI: Konfidenzintervall; CLB: Chlorambucil; HR: Hazard Ratio, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); MRD: minimale Resterkrankung (minimal residual disease); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBI: Obinutuzumab; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: relatives Risiko, unadjustiert berechnet, 95 % CI und p-Werte für mittels Normalverteilung geschätzt; VEN: Venetoclax</p>			
	<p><b>Symptomatik</b></p> <p>Die Symptomatik wurde anhand der Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und der Einzelsymptome (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) 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. Weiterhin kam die MD Anderson</p>			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptom Inventory (MDASI) zur Anwendung, um die Schwere der Symptome und die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch diese Symptome zu messen.</p> <p>Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben. Für die Teilpopulation 2 zeigten sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Drei Jahre nach Rekrutierung des letzten Studienpatienten besteht weder für die FCR-ungeeignete noch für die CIT-ungeeignete Population ein Anhaltspunkt für einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens. Der deutliche Unterschied im PFS führt offenbar nicht zu einer Lebenszeitverlängerung. Auch die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen keine für die Gesamtbeurteilung relevanten Unterschiede. Ob ein Vorteil der Therapie VEN + OBI besteht, kann erst anhand der Langzeitnachbeobachtung beurteilt werden. Derzeit ist unklar, ob die MRD-Negativität nach einer zeitlich begrenzten Therapie tatsächlich bedeutet, dass die Erkrankung auf lange Sicht nicht mehr aktiv ist.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Auch wenn man die Patientenselektion und damit die Präsentation der Daten des pU zu den vorhandenen Endpunkten akzeptiert oder die Gesamtstudie betrachtet, bei der die Patienten mit 17p-Deletion eine Minderheit ausmachen, ergibt sich anhand der vorgelegten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten kein Hinweis für einen Zusatznutzen von VEN + OBI. Dies gilt insbesondere für die hier zu beurteilende Therapie in der Erstlinie, wo nach einem Therapieversagen in der Zweitlinie immer noch sehr erfolgreich (z. B. mit Venetoclax) therapiert werden kann.</p>																					
<p>Dossier pU Modul 4A S. 334–343</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b> <b>Fragestellung 2</b></p> <p>Ausgewählte Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden sind für die Teilpopulation 2 in Tabelle 4 dargestellt.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="331 970 1205 1340"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 970 584 1070">Endpunkt</th> <th data-bbox="584 970 792 1070">VEN + OBI (N = 70)</th> <th data-bbox="792 970 1001 1070">CLB + OBI (N = 77)</th> <th data-bbox="1001 970 1205 1070">VEN + OBI vs. CLB + OBI</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="584 1070 792 1139">n (%)</th> <th data-bbox="792 1070 1001 1139">n (%)</th> <th data-bbox="1001 1070 1205 1139">RR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 1139 584 1208">UE</td> <td data-bbox="584 1139 792 1208">68 (97,1)</td> <td data-bbox="792 1139 1001 1208">77 (100,0)</td> <td data-bbox="1001 1139 1205 1208">0,97 (0,93–1,01) 0,157</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1208 584 1276">SUE</td> <td data-bbox="584 1208 792 1276">34 (48,6)</td> <td data-bbox="792 1208 1001 1276">31 (40,3)</td> <td data-bbox="1001 1208 1205 1276">1,21 (0,84–1,74) 0,312</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1276 584 1340">schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="584 1276 792 1340">57 (81,4)</td> <td data-bbox="792 1276 1001 1340">59 (76,6)</td> <td data-bbox="1001 1276 1205 1340">1,06 (0,90–1,26) 0,474</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	VEN + OBI (N = 70)	CLB + OBI (N = 77)	VEN + OBI vs. CLB + OBI		n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert	UE	68 (97,1)	77 (100,0)	0,97 (0,93–1,01) 0,157	SUE	34 (48,6)	31 (40,3)	1,21 (0,84–1,74) 0,312	schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	57 (81,4)	59 (76,6)	1,06 (0,90–1,26) 0,474	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Venetoclax nach § 35a SGB V.</p>
Endpunkt	VEN + OBI (N = 70)	CLB + OBI (N = 77)	VEN + OBI vs. CLB + OBI																			
	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert																			
UE	68 (97,1)	77 (100,0)	0,97 (0,93–1,01) 0,157																			
SUE	34 (48,6)	31 (40,3)	1,21 (0,84–1,74) 0,312																			
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	57 (81,4)	59 (76,6)	1,06 (0,90–1,26) 0,474																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbruch wegen UE	10 (14,3)	12 (15,6)	0,92 (0,42–1,99) 0,826	
häufigste UE nach SOC/PT*					
Diarrhö (PT)	19 (27,1)	10 (13,0)	2,09 (1,04–4,18) 0,037		
Pyrexie (PT)	15 (21,4)	7 (9,1)	2,36 (1,02–5,44) 0,045		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	27 (38,6)	17 (22,1)	1,75 (1,05–2,92) 0,033		
<p>*<math>\geq 10</math> % der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1</math> % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm; bei den UE von speziellem Interesse, den häufigsten SUE nach SOC/PT und den häufigsten schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC/PT traten zum dritten Datenschnitt keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.</p> <p>CI: Konfidenzintervall; CLB: Chlorambucil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBI: Obinutuzumab; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse; VEN: Venetoclax</p>					
<p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die häufigsten SUE unter Venetoclax waren Tumorlysesyndrom, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen, Diarrhö und Übelkeit. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zuungunsten</i> von VEN + OBI bezüglich Diarrhö, Fieber und Hauterkrankungen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht derzeit kein ausreichender Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Venetoclax im Vergleich zur ZVT.</p>					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 18</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 500–533</p>	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Tabelle 5: Zusatznutzen von Venetoclax – Bewertung durch das IQWiG und den pU</p> <table border="1" data-bbox="331 534 1205 1141"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 534 696 603">Indikation<sup>a</sup></th> <th data-bbox="696 534 999 603">pharmazeutischer Unternehmer</th> <th data-bbox="999 534 1205 603">IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 603 696 751"><u>Fragestellung 1</u> erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt</td> <td data-bbox="696 603 999 751">Zusatznutzen <b>nicht belegt</b></td> <td data-bbox="999 603 1205 751">Zusatznutzen <b>nicht belegt</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 751 696 900"><u>Fragestellung 2</u> erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</td> <td data-bbox="696 751 999 900"><b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen</td> <td data-bbox="999 751 1205 900">Zusatznutzen <b>nicht belegt</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 900 696 1141"><u>Fragestellung 3</u> erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/ Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="696 900 999 1141"><b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>nicht quantifizierbaren</b> Zusatznutzen</td> <td data-bbox="999 900 1205 1141">Zusatznutzen <b>nicht belegt</b></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1141 1205 1300">a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. 17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53</p>	Indikation <sup>a</sup>	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG	<u>Fragestellung 1</u> erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>	<u>Fragestellung 2</u> erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>	<u>Fragestellung 3</u> erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/ Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	<b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>nicht quantifizierbaren</b> Zusatznutzen	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>	<p>Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><b>Kurzfassung der Bewertung</b></p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt</p> <p>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt</p> <p>c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</p> <p>Patientengruppe a): Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p>– Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)</p>
Indikation <sup>a</sup>	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG												
<u>Fragestellung 1</u> erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>												
<u>Fragestellung 2</u> erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>												
<u>Fragestellung 3</u> erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/ Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	<b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>nicht quantifizierbaren</b> Zusatznutzen	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>												



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Fragestellung 1</b> Der Zusatznutzen ist nicht belegt, da keine Daten vorgelegt wurden.</p> <p><b>Fragestellung 2</b> Auch bei Akzeptanz der vorgenommenen Patientenselektion ergibt sich aus den vorgelegten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten kein Hinweis für einen Zusatznutzen von VEN + OBI. Die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile bezüglich Surrogatendpunkten belegen keinen Zusatznutzen.</p> <p><b>Fragestellung 3</b> Der Zusatznutzen ist nicht belegt, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Dies ist bedauerlich, da davon auszugehen ist, dass es sich um eine gut wirksame Therapie handelt und die zeitliche Begrenzung für die Patienten einen Vorteil darstellen könnte. Ein Nachweis für eine bessere Wirksamkeit von Venetoclax wäre aufgrund der zeitlichen Begrenzung der Therapie mit Venetoclax in der Zukunft für diese Patientengruppe von erheblicher klinischer Bedeutung.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Patientengruppe b): Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder</li> <li>– Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</li> </ul> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat keine geeigneten Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Eine vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation deckt möglicherweise nicht vollständig die Population der Patienten ab, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Patientengruppe c): Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ibrutinib</li> </ul> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat keine geeigneten Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
	<p><b>Fazit</b> Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe auch Ausführungen zum vorherigen Kommentar (S. 104 f).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht vorbehandelter CLL anhand der vorgelegten Daten aus klinischen Studien nicht belegt.	

## Literaturverzeichnis

1. Gentile M, Petrungaro A, Uccello G et al.: Venetoclax for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 1307-1316.
2. 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.
3. Borg MA, Clemmons A: Venetoclax: A novel treatment for patients with del(17p) chronic lymphocytic leukemia. *J Adv Pract Oncol* 2017; 8: 647-652.
4. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A et al.: Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012; 159: 67-77.
5. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W et al.: Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018; 103: 698-706.
6. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al.: Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2019; 380: 2225-2236.
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/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@_@guideline/html/index.html) (letzter Zugriff: 23. Juli 2020). Stand: April 2019.
8. Aspen Pharma Trading Limited: Fachinformation "Leukeran® 2 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2019.
9. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS et al.: Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 4.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 185-217.
10. Ibrutinib: neue Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“-Bedingungen. *Der Arzneimittelbrief* 2020; 54: 01.

### 5.3 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO

Datum	5. August 2020
Stellungnahme zu	Venetoclax (Venclyxto®)
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><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz von Venetoxlax (Venclyxto®) bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), diesmal für die Erstlinientherapie und in Kombination mit Obinutuzumab. Venetoclax ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL. Venetoclax hat keinen Orphan-Drug-Status. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Patienten</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis - sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis - sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>für Therapie mit FCR geeignet</td> <td>Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR)</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nicht für Therapie mit FCR geeignet</td> <td>Bendamustin / Rituximab (BR) oder Chlorambucil / Rituximab oder Obinutuzumab</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Patienten	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	für Therapie mit FCR geeignet	Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR)	nicht belegt		nicht belegt	-	nicht für Therapie mit FCR geeignet	Bendamustin / Rituximab (BR) oder Chlorambucil / Rituximab oder Obinutuzumab	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt		<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Patienten	ZVT	pU				IQWiG																					
		Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit																						
für Therapie mit FCR geeignet	Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR)	nicht belegt		nicht belegt	-																						
nicht für Therapie mit FCR geeignet	Bendamustin / Rituximab (BR) oder Chlorambucil / Rituximab oder Obinutuzumab	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt																							

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

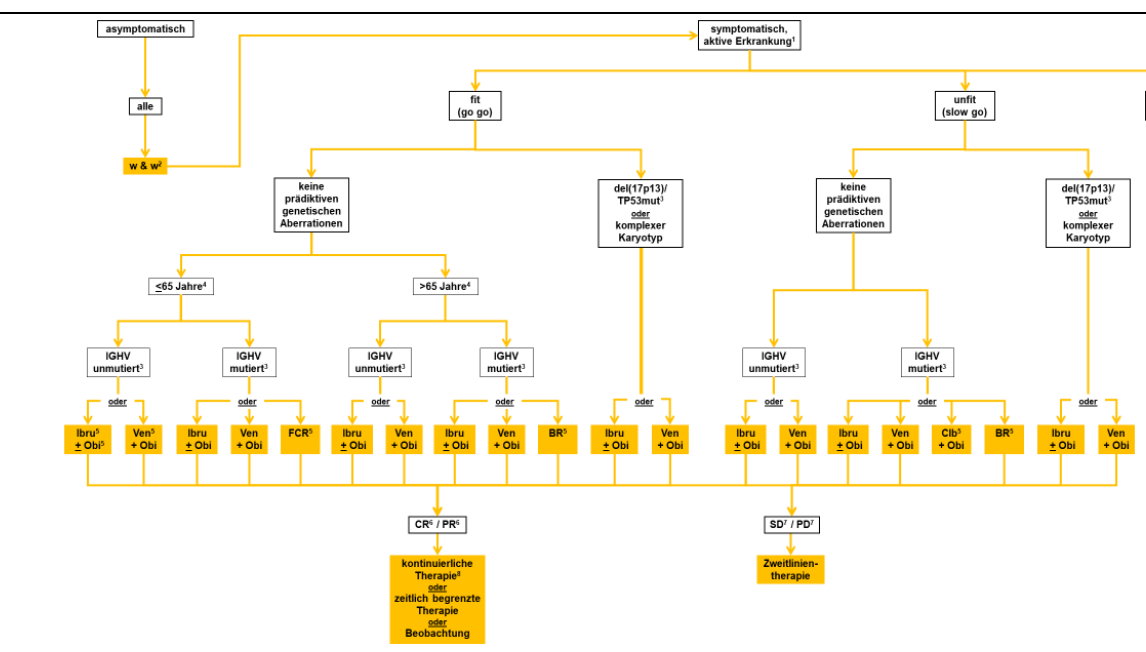
Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
del(17p13)/TP53mut	Ibrutinib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt		
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Therapie der CLL ist derzeit in einem grundlegenden Wandel. Dadurch entsprechen die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie den früheren Therapieempfehlungen, aber nicht dem Stand der Versorgung. Bei der Therapieentscheidung wird als biologischer Marker auch der Mutationsstatus der Immunglobulinschwerkettengene (IGHV) berücksichtigt, bei der Wahl der Arzneimittel vor allem Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper.</li> <li>Basis der frühen Nutzenbewertung von Venetoclax ist die CLL14-Studie, eine von der Deutschen CLL-Gruppe (DCLLSG) initiierte, internationale, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich von Venetoclax / Obinutuzumab versus Chlorambucil / Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und relevanter Komorbidität.</li> <li>Venetoclax / Obinutuzumab führt gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab zu einer Steigerung der Remissionsraten und einer sehr deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,35), nicht jedoch der Gesamtüberlebenszeit. Die Rate der MRD-Negativität im peripheren Blut wird von 35 auf 76% gesteigert.</li> <li>Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich, auch nicht die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.</li> </ul>						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei den Analysen zur Lebensqualität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</li> <li>• Ein umfassender, unabhängiger HTA-Bericht mit fundierter Analyse der Daten unter Hinzuziehung von medizinischen Experten und Patienten liegt nicht vor.</li> </ul> <p>Mit Venetoclax / Obinutuzumab steht jetzt eine weitere Chemotherapie-freie und hoch wirksame Therapie für die Erstlinientherapie der CLL zur Verfügung. Die Therapiedauer ist auf 12 Zyklen (1 Jahr) beschränkt. Die Therapiedauer ist auf 12 Zyklen (1 Jahr) beschränkt.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].</p> <p>Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die CLL kann durch konventionelle Chemotherapie, durch Antikörper-basierte Therapien oder die Behandlung mit spezifischen Inhibitoren z. B. gegen BTK, Pi3K oder BCL2 behandelt werden. Die meisten Therapien induzieren dabei nur vorübergehende Remissionen. Die Behandlung mit FCR kann bei einem Teil von Patienten mit nicht mutierten IGVH-Schwereketten genen eine Langzeitremission von über 10 Jahren auslösen, so dass hier in der Literatur die potenzielle Kuration durch diese Therapie für diese Gruppe diskutiert wird [5, 6].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine weitere kurative Option, allerdings mit deutlichen Nebenwirkungen, ist die allogene Stammzelltransplantation.</p> <p>Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie</li> <li>• massive (&gt;6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und –gewicht</li> <li>• massive (&gt;10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie</li> <li>• Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/<math>\mu</math>l, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose</li> <li>• auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie</li> <li>• eines der folgenden konstitutionellen Symptome             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ungewollter Gewichtsverlust &gt; 10 % in 6 Monaten</li> <li>○ Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen</li> <li>○ Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion</li> <li>○ schwerwiegende Fatigue</li> </ul> </li> </ul> <p>Die aktuelle Therapiestruktur ist in <a href="#">Abbildung 1</a> zusammengefasst.</p> <p><b>Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL (Entwurf der aktualisierten Onkopedia-Leitlinie)</b></p>	



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



→ palliativer Therapieansatz;

<sup>1</sup> aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 [13]; <sup>2</sup> w & w – abwartendes Verhalten; <sup>3</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; <sup>4</sup> Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; <sup>5</sup> Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best Supportive Care, Clb+Obi – Chlorambucil mit Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, Ibru±Obi – Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Ven + Obi – Venetoclax mit Obinutuzumab; <sup>6</sup> CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung; nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen; <sup>8</sup> kontinuierliche Therapie bis zum Progress bei Ibrutinib, zeitlich begrenzte Therapie über 12 Monate bei Venetoclax,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Beobachtung nach Chemotherapie; <sup>9</sup> Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m<sup>2</sup> (Tag 1+2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go);</p> <p>In der Erstlinientherapie orientiert sich die Wahl der Behandlungsoption an der Komorbidität, (ermittelt z.B. durch den CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score), am genetischen Status, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.</p> <p>Venetoclax ist ein oraler Inhibitor von BCL-2. BCL-2 unterdrückt den physiologischen Prozess der Apoptose (programmierter Zelltod). BCL-2 ist bei der CLL überexprimiert und trägt wesentlich zur Ausdehnung der CLL trotz der geringen Proliferationsrate der leukämischen Zellen bei. Die Daten randomisierter Studien in der Erstlinientherapie sind in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Gezielte Arzneimittel in der Erstlinientherapie der CLL</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shanafelt, 2019 [7] Dossier</td> <td>≤70 Jahre Erstlinie keine del17p</td> <td>Fludarabin Cyclophosphamid, Rituximab (FCR)</td> <td>Ibrutinib / Rituximab</td> <td>529</td> <td></td> <td>n.e. vs n.e. <sup>6</sup> 0,39<sup>7</sup> p &lt; 0,0001</td> <td>n.e. vs n.e. <sup>8</sup> 0,34 p = 0,010</td> </tr> <tr> <td>Moreno, 2019 [8], Dossier</td> <td>≥65 Jahre</td> <td>Chlorambucil/ Obinutuzumab</td> <td>Ibrutinib / Obinutuzumab</td> <td>229</td> <td>81,0 vs 91,2</td> <td>22,2 vs n.e. 0,23 p &lt; 0,0001</td> <td>n.e. vs n.e.  n. s. <sup>8</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup>	Shanafelt, 2019 [7] Dossier	≤70 Jahre Erstlinie keine del17p	Fludarabin Cyclophosphamid, Rituximab (FCR)	Ibrutinib / Rituximab	529		n.e. vs n.e. <sup>6</sup> 0,39 <sup>7</sup> p < 0,0001	n.e. vs n.e. <sup>8</sup> 0,34 p = 0,010	Moreno, 2019 [8], Dossier	≥65 Jahre	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Ibrutinib / Obinutuzumab	229	81,0 vs 91,2	22,2 vs n.e. 0,23 p < 0,0001	n.e. vs n.e.  n. s. <sup>8</sup>	
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup>																		
Shanafelt, 2019 [7] Dossier	≤70 Jahre Erstlinie keine del17p	Fludarabin Cyclophosphamid, Rituximab (FCR)	Ibrutinib / Rituximab	529		n.e. vs n.e. <sup>6</sup> 0,39 <sup>7</sup> p < 0,0001	n.e. vs n.e. <sup>8</sup> 0,34 p = 0,010																		
Moreno, 2019 [8], Dossier	≥65 Jahre	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Ibrutinib / Obinutuzumab	229	81,0 vs 91,2	22,2 vs n.e. 0,23 p < 0,0001	n.e. vs n.e.  n. s. <sup>8</sup>																		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Dossier	<65 Jahre + Komorbidität Erstlinie				p = 0,0046				
Fischer, 2019 [9] Dossier	CIRS >6 oder Kreatinin-Clearance <70	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Venetoclax / Obinutuzumab	432	71,3 vs 84,7 p < 0,001	vs	n.e. vs n.e. 0,35 p < 0,001	n.e. vs n.e. n. s. <sup>8</sup>	
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht;</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><b>4. Dossier und Bewertung von Venetoclax</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Festlegungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind historisch nachvollziehbar, auch die Einteilung der Subgruppen entsprechend der Methodik der Fachgesellschaften [10], entsprechen aber (inzwischen) nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens und der Versorgungsrealität [11]. Die aktuellen Empfehlungen sind in <a href="#">Abbildung 1</a> graphisch dargestellt. Therapie-relevanter Entscheidungsparameter ist neben dem Allgemeinzustand und dem Nachweis einer TP53-Mutation inzwischen auch der Status der Immunglobulinschwerketten-Genumlagerung (IGHV).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)</li> </ul> <p>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustin in Kombination mit Rituximab</li> </ul> <p>oder</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>• Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</p> <p>c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <p>• Ibrutinib</p> <p><u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt</u></p> <p>Relevante Patientenpopulation</p> <p>Bei der Zuordnung der Patienten zu den Patientenpopulationen zieht der pharmazeutische Unternehmer den IGHV-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, heran und ordnet Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status der Patientenpopulation c) zu. Diese umfasst insgesamt 258 Patienten, wobei 12 % der Patienten eine 17p-Deletion aufweisen, 16 % eine TP53-Mutation und 95 % einen unmutierten IGHV-Status. Der Stellenwert des IGHV-Mutationsstatus als therapierelevantes Entscheidungskriterium lässt sich derzeit</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>jedoch noch nicht abschließend beurteilen. Entsprechend den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status insgesamt eine schlechtere Prognose und ein kürzeres Ansprechen auf Chemo-Immuntherapien als Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Zudem wiesen die Experten darauf hin, dass im deutschen Versorgungskontext der IGHV-Mutationsstatus zunehmend vor Therapiebeginn bestimmt und zunehmend auch als therapierelevantes Entscheidungskriterium herangezogen wird, wobei für Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status primär Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper empfohlen werden, aber auch FCR oder andere Chemo-Immuntherapien weiterhin als mögliche Therapieoptionen genannt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier jedoch keine ausreichende Begründung vor, weshalb Patienten mit einem unmutierten IGHV-Gen regelhaft keine Chemo-Immuntherapie erhalten sollen. Die Zuordnung der Patienten aus der Studie CLL14 zur Patientenpopulation c) durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte jedoch für die überwiegende Mehrheit der Patienten allein wegen eines unmutierten IGHV-Gens. Somit bleibt unklar, wie viele dieser Patienten auch zu Patientenpopulation b) zugeordnet werden könnten. Die Patientenpopulation, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten, wird durch dieses Vorgehen möglicherweise nicht vollständig abgedeckt. In der Studie CLL14 wurden auch diese Patienten in der Kontrollgruppe mit Chemo-Immuntherapie (Chlorambucil + Obinutuzumab) behandelt. Eine Auswertung zu</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)
		einer Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus für Patientenpopulation b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht vorgelegt. Aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen regelhaften Ausschlusses der Patienten aus Studie CLL14 mit unmutiertem IGHV-Status aus Patientenpopulation b) ergeben sich aus Sicht des G-BA große Unsicherheiten insbesondere bezüglich einer möglichen Verzerrung. Aus diesen Gründen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus der Studie CLL14 für die Patientenpopulation b) aus Sicht des G-BA nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von CLL14, einer von der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) initiierten, internationalen, multizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten Phase-III-Studie zum Vergleich von Venetoclax/Obinutuzumab versus Chlorambucil/Obinutuzumab bei Patienten mit relevanter Komorbidität. Zu den Risikofaktoren gehörten ein Critical Illness Rating Scale (CIRS) &gt;6, eine Kreatininclearance &lt;70ml/min oder eine del(17p13) bzw. TP53-Mutation. Zahlreiche deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Letzter Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 23. August 2019.</p> <p>Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten Studie CLL14 zugrunde, in welcher die Kombinationstherapie Venetoclax + Obinutuzumab mit der Kombinationstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter, gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger CLL. Bei den Patienten mussten zudem Komorbiditäten vorliegen, definiert durch einen Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-Score von &gt; 6 oder eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance von &lt; 70 ml/min). [...]. Zu der Studie CLL14 wurden bisher 3 Datenschnitte erhoben. Für die Nutzenbewertung wird der</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)
		3. Datenschnitt vom 23.08.2019 herangezogen. Dieser wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) gefordert und vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegt.
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt, auch in Studien bei Patienten mit CLL. Allerdings stehen bei diesen Patienten angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs oft andere Endpunkte im Vordergrund. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.</p> <p>Nach 24 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zu diesem Zeitpunkt waren (erfreulicherweise) &lt;15% der Patienten verstorben.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Venetoclax nach § 35a SGB V.
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median war in beiden Studienarmen beim letzten Datenschnitt nicht erreicht. Venetoclax / Obinutuzumab führt gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,35.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Venetoclax nach § 35a SGB V.



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Gesamtremissionsrate wird durch Venetoclax / Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab mit <b>71,3</b> vs <b>84,7%</b> signifikant erhöht, insbesondere die Rate kompletter Remissionen ist mit <b>59,5</b> vs <b>23,1%</b> sehr hoch. Die zusätzlich durchgeführten Analysen zu Minimal Residual Disease (MRD) zeigen MRD-Negativität im peripheren Blut unter Venetoclax / Obinutuzumab bei <b>76</b> vs <b>35%</b> im Kontrollarm [10].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Venetoclax nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Endpunkt Lebensqualität</b></p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die Fragebögen von EORTC-LQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI-RCT verwandt. In keinem der Datenschnitte fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Venetoclax nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Endpunkt Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate von unerwünschten Ereignissen im CTCAE Grad 3/4 war in den beiden Studienarmen mit <b>78,8</b> vs <b>76,6%</b> etwa gleich hoch. Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Venetoclax/Obinutuzumab-Arm auftraten, waren Infektionen (17,5%), Neutropenie (13,7%), Infusionsassoziierte Symptome (9,0%), Thrombozytopenie (8,0%) und Anämie (5,2%).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Venetoclax nach § 35a SGB V.</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)
	Keine dieser Nebenwirkungen trat im Venetoclax/Obinutuzumab-Arm häufiger als im Kontrollarm auf. Die Rate von Therapieabbrüchen war mit <b>16,0</b> vs <b>15,4%</b> ebenfalls in den beiden Studienarmen gleich hoch.	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist sehr kurz. Aus methodischen Gründen findet keine umfassende Bewertung der Daten statt. Aktuelle Ergebnisse zu prädiktiven Markern zum IGHV-Mutationsstatus werden erwähnt, aber nicht analysiert.</p> <p>Angaben zur Beteiligung von Fachexperten und Patienten fehlen im Bericht.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Therapie der CLL ist derzeit in einem grundlegenden Wandel. Das betrifft die Selektion der jeweils geeigneten Patientenpopulation aufgrund klinischer und genetischer Marker, und die Selektion der optimalen Therapie. Für die Erstlinientherapie stehen zur Verfügung (jeweils in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zytostatika: Bendamustin, Cyclophosphamid, Fludarabin</li> <li>- Anti-CD20 Antikörper: Obinutuzumab, Rituximab</li> <li>- Gezielte, niedermolekulare Substanzen: Ibrutinib, Venetoclax</li> </ul> <p>Im folgenden Verfahren zu diskutieren sind:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe auch Kommentierung zu 4.1 (S. 116 f)</p> <p><u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt</u></p> <p>Relevante Patientenpopulation</p> <p>Bei der Zuordnung der Patienten zu den Patientenpopulationen zieht der pharmazeutische Unternehmer den IGHV-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist,</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><u>Zulassung</u></p> <p>Die EU-Zulassung geht über die Zulassungsstudie hinaus und hat eine Zulassung für alle Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ausgesprochen. Die Zulassungsstudie beschränkte sich auf Patienten mit relevanter Komorbidität, definiert an der Cumulative Illness Rating Scale oder einer Niereninsuffizienz. Angesichts des Vorgehens bei der Zulassung von Ibrutinib und angesichts der hohen Überlegenheit von Venetoclax gegenüber Chlorambucil ist diese „Großzügigkeit“ der Zulassungsbehörden Patienten-orientiert und nachvollziehbar.</p> <p><u>Subgruppen</u></p> <p>Wir halten es inzwischen für erforderlich, außer den etablierten Parametern wie Alter, Komorbidität und TP53-Status auch den IGHV-Mutationsstatus zu berücksichtigen. Patienten mit mutiertem IGHV haben auch unter FCR eine gute Langzeitprognose, während sie bei Patienten mit unmutiertem IGHV unter FCR signifikant schlechter ist [11, 12]. Letztere profitieren von Ibrutinib und auch von Venetoclax.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Versorgung wirkt der Therapiealgorithmus komplex, ist aber klar strukturiert. Entsprechend den Zulassungsbedingungen ist Venetoclax / Obinutuzumab eine Alternative zu Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper. Im indirekten Vergleich wirken die bisher verfügbaren Daten vergleichbar. Mangels direkt vergleichender Studien sind</p>	<p>heran und ordnet Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status der Patientenpopulation c) zu. Diese umfasst insgesamt 258 Patienten, wobei 12 % der Patienten eine 17p-Deletion aufweisen, 16 % eine TP53-Mutation und 95 % einen unmutierten IGHV-Status. Der Stellenwert des IGHV-Mutationsstatus als therapierelevantes Entscheidungskriterium lässt sich derzeit jedoch noch nicht abschließend beurteilen. Entsprechend den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status insgesamt eine schlechtere Prognose und ein kürzeres Ansprechen auf Chemo-Immuntherapien als Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Zudem wiesen die Experten darauf hin, dass im deutschen Versorgungskontext der IGHV-Mutationsstatus zunehmend vor Therapiebeginn bestimmt und zunehmend auch als therapierelevantes Entscheidungskriterium herangezogen wird, wobei für Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status primär Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper empfohlen werden, aber auch FCR oder andere Chemo-Immuntherapien weiterhin als mögliche Therapieoptionen genannt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier jedoch keine ausreichende Begründung vor, weshalb Patienten mit einem unmutierten IGHV-Gen regelhaft keine Chemo-Immuntherapie erhalten sollen. Die Zuordnung der Patienten aus der Studie CLL14 zur Patientenpopulation c) durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte jedoch für die überwiegende Mehrheit der Patienten allein wegen eines unmutierten IGHV-Gens. Somit bleibt unklar, wie viele dieser Patienten auch zu Patientenpopulation b) zugeordnet werden könnten. Die</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>vor allem Parameter wie Nebenwirkungen und Therapiedauer bei einer Entscheidung relevant. Bei Patienten mit IGHV-Mutation kann auch eine Chemotherapie diskutiert werden.</p> <p>Im kurzen IQWiG-Bericht wird diskutiert, ob die Dauer der Chlorambucil-Therapie in der CLL14-Studie angemessen ist. Hierzu ist klar festzuhalten, dass eine über 1 Jahr hinausgehende Therapie mit Chlorambucil in der Regel bei vielen Patienten zu erheblicher Myelosuppression führt, daher schlicht nicht durchführbar ist, sowie keine Verbesserung des Ansprechens zu erwarten ist jenseits dieser Zeit (mediane Zeit des Optimums des Ansprechens bei etwa 9 Monaten). Es wurde in dieser Studie bereits besonders lang verabreicht, um einen möglichst kompetitiven Vergleichsarm zu verwenden. In der Versorgung gibt es hier die Empfehlung, Chlorambucil bis zum Zeitpunkt des optimalen Ansprechens zu geben (i.d.R. maximal 9 Monate). In der CLL14-Studie waren bis zu 12 Zyklen vorgesehen. In der S3-Leitlinie werden nur 6 Zyklen empfohlen, da die große Mehrzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits eine Remission erreichen und die meisten Studien dieses Regime verwendet haben. Die längere Therapiedauer in CLL14 kann einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben haben, allerdings würde dadurch der Effekt von Venetoclax/Obinutuzumab eher unterschätzt.</p> <p>Mit Venetoclax / Obinutuzumab steht jetzt eine weitere Chemotherapie-freie und hoch wirksame Therapie für die Erstlinientherapie der CLL zur Verfügung. Sie ist eine vorteilhafte Option vor allem für die Patienten, welche nicht von einer FCR-Therapie profitieren oder bei denen kardiovaskuläre Probleme unter der Dauer-Therapie mit BTK-Inhibitoren zu erwarten sind (relative Kontraindikation).</p>	<p>Patientenpopulation, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten, wird durch dieses Vorgehen möglicherweise nicht vollständig abgedeckt. In der Studie CLL14 wurden auch diese Patienten in der Kontrollgruppe mit Chemo-Immuntherapie (Chlorambucil + Obinutuzumab) behandelt. Eine Auswertung zu einer Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus für Patientenpopulation b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht vorgelegt. Aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen regelhaften Ausschlusses der Patienten aus Studie CLL14 mit unmutiertem IGHV-Status aus Patientenpopulation b) ergeben sich aus Sicht des G-BA große Unsicherheiten insbesondere bezüglich einer möglichen Verzerrung. Aus diesen Gründen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus der Studie CLL14 für die Patientenpopulation b) aus Sicht des G-BA nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2019. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html>
3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>
4. 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](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
5. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al. First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. Lancet 376:1164-1174, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5)
6. Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al.: Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood 127:208-215, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-06-651125](https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651125)
7. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE et al.: Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 381:432-443, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817073](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073)
8. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:43-56, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5)
9. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al.: Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 380:2225-2236, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1815281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281)
10. [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_schriftenreihe\\_Bd8-2016\\_final.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf)
11. Burger JA, Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 383:460-473, 2020. DOI: [10.1056/NEJMra1908213](https://doi.org/10.1056/NEJMra1908213)
12. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M et al.: Fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: follow-up of efficacy and safety results from the multicenter, open-label, randomized phase 3 CLL14 Trial. <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294975/othman.al-sawaf.fixed-duration.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dcll14>
13. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al. First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. Lancet 376:1164-1174, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5)

14. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka A, et al.: Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 123:3247-3254, 2014. DOI: [10.1182/blood-2014-01-546150](https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-546150)

#### 5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	23. Juli 2020
Stellungnahme zu	Venetoclax + Obinotuzumab
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von MSD sollte Ibrutinib als geeignete Therapieoption für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, zusätzlich als zweckmäßige Vergleichstherapie aufgeführt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Erstlinientherapie der CLL ist eine Kombination von Chemotherapie mit Anti-CD20-Antikörpern (Chemoimmuntherapie) bei Patienten unter 65 Jahren ohne TP53 Mutation Standard. Ibrutinib, ein bereits zugelassener Bruton-Tyrosinkinase (BTK-) Inhibitor ist laut S3 Leitlinie bei Patienten mit genetischen TP53-Veränderungen empfohlen [1]. Auch bei weniger fitten Patienten („Slow Go“) ohne TP53-Mutation ist Ibrutinib bereits aufgrund seines im Vergleich zur Chemotherapie verträglicheren Nebenwirkungsprofils eine Therapieoption (siehe Abb. 1).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)</li> </ul> <p>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</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)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

**TABELLE 2**  
**Aktuelle Behandlungsempfehlungen zur chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)<sup>1</sup>**

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

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

**Abb. 1:** Behandlungsmöglichkeiten in der CLL [2]

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

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab
- oder
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
- Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:
- Ibrutinib

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
	stellt gemäß der S3 Leitlinien in der Erstlinientherapie eine regelhafte Therapieoption dar und sollte aus Sicht von MSD daher als Therapieoption für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie aufgeführt werden.	

## Literaturverzeichnis

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKG, AWMF) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. 2016. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL\\_CLL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf) Zugriff: [24.07.2020]
- [2] von Tresckow, J., Eichhorst, B., Bahlo, J., & Hallek, M. (2019). The treatment of chronic lymphatic leukemia. Deutsches Ärzteblatt International, 116(4), 41. <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/204643/The-treatment-of-chronic-lymphatic-leukemia> Zugriff: [24.07.2020]

## 5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	05. August 2020
Stellungnahme zu	Venetoclax / Venclyxto®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.07.2020 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Venetoclax (Venclyxto®).</p> <p>AstraZeneca forscht im Bereich hämatonkologischer Therapien und ist der Hersteller des neuartigen Wirkstoffs Acalabrutinib, für welchen kürzlich eine positive CHMP Opinion ausgesprochen wurde und der von der FDA in den Indikationen CLL und MCL bereits zugelassen ist.</p> <p><u>Ausgangssituation und These</u></p> <p>Venetoclax ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die hier adressierte Nutzenbewertung – und damit auch die vorliegende Stellungnahme - bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:</p> <p><i>„Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).“</i></p> <p>Bei der CLL handelt es sich um ein Anwendungsgebiet mit aktuell dynamischer Entwicklung des medizinischen Wissens. Im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme regt AstraZeneca deshalb an, eine Aktualisierung der zweckmäßigen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)</li> </ul> <p>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustin in Kombination mit Rituximab</li> </ul> <p>oder</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie in Betracht zu ziehen, welche dem aktuellen Wissens- und Empfehlungsstand entspricht. <b>Namentlich der bislang beigemessene therapeutische Stellenwert des zugelassenen Wirkstoffs Ibrutinib könnte für die Teilpopulationen (1) und (2) mittlerweile nicht mehr sachgerecht sein und sollte deshalb erneut überprüft werden - im Sinne einer möglichen Ergänzung als weitere, gleichrangige zweckmäßige Therapieoption.</b></p> <p>Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Venetoclax hätte dies keine unmittelbare Auswirkung, da AstraZeneca nicht davon ausgeht, dass der aktuelle Wissensstand hinreichte, um die bisher als zweckmäßig festgelegten Therapien als obsolet zu erklären. Jedoch müsste die Kostenaufstellung aus Modul 3 dann ggf. ergänzt werden.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, aufgeteilt nach Teilpopulationen, festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt</li> </ol> <p><b>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</li> </ul> <p>c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrutinib</li> </ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</p> <p><b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</b></p> <p>oder</p> <p><b>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</b></p> <p>3. Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</p> <p><b>Ibrutinib</b></p> <p>Der pU ist in seinem Dossier dieser Festlegung der zVT gefolgt. Laut Informationen im Dossier des pU hatten entsprechende Beratungsgespräche im Januar und im Juni 2019 stattgefunden. Auch die auf der Website des G-BA veröffentlichte Hintergrund-Recherche ist auf den Juni 2019 datiert.</p> <p><u>Aktueller Wissens- und Empfehlungsstand bzgl. der vom G-BA definierten Teilpopulationen (1) und (2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ibrutinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet über alle vom G-BA definierten Teilpopulationen hinweg zugelassen:</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).“ [Janssen-Cilag 2020]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der allgemein anerkannte Erkenntnis- und Empfehlungsstand leitet sich aus den maßgeblichen evidenzbasierten Leitlinien, systematischen Übersichtsarbeiten und Ergebnissen hochwertiger klinischer Studien ab. Hierbei ist der derzeit zu beobachtende dynamische Erkenntnisfortschritt im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen, denn neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die bereits Eingang in den klinischen Alltag gefunden haben dürften, sind aufgrund der unterschiedlichen Aktualisierungs-Zeitabstände noch nicht in allen Leitlinien abgebildet.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Rückblick: Wissensstand zum Zeitpunkt der Festlegung der zVT</b></li> </ul> <p>Basierend auf einer Leitlinien-Recherche vom Mai 2019, welche sich offenbar auf den vergangenen 5-Jahres-Zeitraum erstreckt hatte, berücksichtigte der G-BA folgende vier Leitlinien: (1) Evidenzbasierte Kanadische Leitlinie [Owen et al. 2018], (2) Spanische Leitlinie (GELLC); nur ergänzend dargestellt, weil sie nicht ausreichend die methodischen Anforderungen des G-BA erfüllte [Garcia-Marco et al. 2017]; (3) Deutsche S3-Leitlinie [Leitlinienprogramm Onkologie, März 2018]; (4) Leitlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmark-Transplantation [Kharfan-Dabaja et al. 2016].</p>	



Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusätzlich berücksichtigte der G-BA eine in 2015 publizierte Netzwerk-Meta-Analyse [Ladyzynski et al. 2015] sowie eine in 2016 publizierte systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse [Vidal et al. 2016].</p> <p>Inwieweit die Ergebnisse der erst im Dezember 2018 publizierten Ergebnisse der ‚Alliance‘-Studie (A41202) [Woyach et al. 2018] bei der Festlegung der zVT bereits berücksichtigt wurden, kann auf Basis der öffentlich verfügbaren Unterlagen nicht beurteilt werden. Gleiches trifft für die im Januar 2019 publizierten Ergebnisse der ‚iLLUMINATE‘-Studie zu. [Moreno et al. 2019]</p> <p>Nicht berücksichtigt wurden die evidenzbasierten und teilweise auch schon neuere Evidenz berücksichtigenden Leitlinien folgender -ebenfalls relevanter- Expertengruppen: ESMO ([Eichhorst et al. 2015]; mit eUpdate vom Juni 2017 [ESMO 2017]), DGHO (‚Onkopedia‘, Stand April 2019 [Wendtner et al. 2019]), NCCN (NCCN Guidelines® werden mindestens 1x jährlich aktualisiert; zuletzt im Dezember 2019 [NCCN v4.2020]).</p> <p>Die letzten Nutzenbewertungs-Beschlüsse des G-BA zu Ibrutinib als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet stammten noch vom Juli 2016 (relevant für vorliegende Teilpopulation 3) und vom Dezember 2016 (prinzipiell relevant für vorliegende Teilpopulationen 1 und 2).</p>	

### ○ **Neue Evidenz verfügbar**

Nach Juni 2019 - also demjenigen Wissensstand, auf Basis dessen die zVT festgelegt wurde - sind relevante neue Ergebnisse aus hochwertigen klinischen Studien zum Wirkstoff Ibrutinib (teilweise bereits peer-reviewed) publiziert und in der Fachwelt diskutiert worden, darunter insbesondere

- die Ergebnisse der E1912-Studie
  - 3-Jahres-Ergebnisse [Shanafelt et al., August 2019],
  - 4-Jahres-Ergebnisse, präsentiert auf dem ASH Annual Meeting im Dezember 2019 [Kuznar & Shanafelt 2019]

sowie

- die finale Auswertung (5-Jahres-Follow-up) der ‚RESONATE-2‘-Studie [Burger et al., 2020].

Ein neuer Nutzenbewertungs-Beschluss des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet vom Februar 2020 (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488) bezieht sich ausschließlich auf die Kombination aus Ibrutinib plus Obinutuzumab. Für Teilpopulation (1) wurde ein Zusatznutzen gegenüber der zVT (FCR) als nicht belegt angesehen; für Teilpopulation (2) fand der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil plus Obinutuzumab; für Teilpopulation (3) wurde ein Zusatznutzen gegenüber der zVT (Ibrutinib Monotherapie) als nicht belegt angesehen. Diese Beschlusslage legt zumindest für die Teilpopulation (2) nahe, dass ggf. auch die Kombination aus Ibrutinib plus Obinutuzumab als weitere, gleichrangige

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßige Therapieoption im Anwendungsgebiet angesehen werden könnte.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>Aktueller Empfehlungsstand zum Einsatz von Ibrutinib</b></li></ul> <p>Vor dem Hintergrund des oben skizzierten dynamischen Wissenszuwachses sollen an dieser Stelle nur diejenigen Leitlinien benannt werden, welche die neueste Evidenzlage nahezu vollumfänglich berücksichtigen. Hierzu gehören bislang nur die Leitlinie der DGHO („Onkopedia“, Stand August 2019) sowie die NCCN Guidelines® (letzte Aktualisierung im Dezember 2019).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gemäß <u>DGHO-Leitlinie</u> wird eine Monotherapie mit Ibrutinib heute sowohl für „fitte“ als auch für „unfitte“ Patienten (unabhängig von deren Alter) als alternative Therapie der Wahl - d.h. alternativ zur bislang als alleiniger Standard gültigen Chemo-Immuntherapie - empfohlen.</li></ul> <p>Insbesondere bei IGHV-unmutierten Patienten wurde die Ibrutinib-Monotherapie bereits als bevorzugte Empfehlung aufgenommen, ungeachtet noch bestehender Unsicherheiten aufgrund der zum Zeitpunkt der letzten Leitlinien-Aktualisierung (August 2019) noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten aus den Studien E1912 und iLLUMINATE.</p> <p>Die Leitlinie weist in dem Zusammenhang darauf hin, dass der rasche Wissenszuwachs mit längeren</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachbeobachtungszeiten und weiteren vergleichenden Studien eine regelmäßige Überprüfung dieser Empfehlungen erforderten. [Wendtner et al. 2019]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Auch in der aktuellen US-amerikanischen evidenzbasierten <u>NCCN Guideline</u> wird eine Ibrutinib-Monotherapie als eine der bevorzugten Erstlinien-Therapien empfohlen (Empfehlungs-Kategorie 1), unabhängig vom Alter und vom Allgemeinzustand der Patienten. Nur bei Patienten &lt; 65 Jahre ohne relevante Komorbiditäten und mit IGHV-Mutation wird die Chemo-Immuntherapie FCR als alleinig bevorzugte Therapieoption angesehen. [NCCN v4.2020]</li><li>• Ergänzend sei angemerkt, dass auch die Autoren der <u>aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie</u> den Wirkstoff Ibrutinib bereits im März 2018 als eine alternative Therapie zur Chemoimmuntherapie für ältere und komorbide Patienten -und damit auch für Patienten der vorliegend relevanten Teilpopulation (2) - angesehen haben. [Leitlinienprogramm Onkologie, März 2018] Die Daten aus der E1912-Studie, welche für fitte Patienten - und damit für Teilpopulation 1 - relevant sind, konnten bei der Erstellung dieser Leitlinie noch nicht berücksichtigt werden; vgl. oben.</li></ul>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Schlussfolgerung</u></p> <p>Gemäß aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse kann für die Teilpopulationen (1) und (2) eine Monotherapie mit Ibrutinib – selbst unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten - vermutlich ebenfalls als eine zweckmäßige Therapiealternative, zusätzlich zu den bislang vom G-BA benannten zVTs, angesehen werden.</p> <p>Ein aktueller G-BA-Beschluss legt zudem insbesondere für die Teilpopulation (2) nahe, dass auch die Kombination aus Ibrutinib plus Obinutuzumab als gleichrangige zweckmäßige Therapieoption anzusehen wäre.</p> <p>Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Venetoclax hätte eine entsprechende ergänzende Aufnahme von Ibrutinib als weitere mögliche zVT keine unmittelbare Auswirkung, da AstraZeneca nicht davon ausgeht, dass der aktuelle Wissensstand hinreichte, um die bisher als zweckmäßig festgelegten Therapien als obsolet zu erklären. Jedoch müsste die Kostenaufstellung aus Modul 3 dann ggf. ergänzt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

- Burger, J.A., Barr, P.M., Robak, T., Owen, C., Ghia, P., Tedeschi, A., Bairey, O., Hillmen, P., Coutre, S.E., Devereux, S., Grosicki, S., McCarthy, H., Simpson, D., Offner, F., Moreno, C., Dai, S., Lal, I., Dean, J.P., Kipps, T.J., 2020. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 34, 787–798. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x>
- Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Hillmen, P., Hallek, M., Buske, C., ESMO Guidelines Committee, 2015. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 26 Suppl 5, v78–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv303>
- ESMO Guidelines Committee, 2017. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations [WWW Document]. ESMO.org. URL <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations> (accessed 8.4.20).
- García-Marco, J.A., Delgado, J., Hernández-Rivas, J.A., Ramírez Payer, Á., Loscertales Pueyo, J., Jarque, I., Abrisqueta, P., Giraldo, P., Martínez, R., Yáñez, L., Terol, M.J., González, M., Bosch, F., en nombre del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC), 2017. Update of the Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)* 148, 381.e1–381.e9. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.030>
- Janssen-Cilag, 2020. IMBRUVICA - Fachinformation.
- Kharfan-Dabaja, M.A., Kumar, A., Hamadani, M., Stilgenbauer, S., Ghia, P., Anasetti, C., Dreger, P., Montserrat, E., Perales, M.-A., Alyea, E.P., Awan, F.T., Ayala, E., Barrientos, J.C., Brown, J.R., Castro, J.E., Furman, R.R., Gribben, J., Hill, B.T., Mohty, M., Moreno, C., O'Brien, S., Pavletic, S.Z., Pinilla-Ibarz, J., Reddy, N.M., Sorrow, M., Bredeson, C., Carpenter, P., Savani, B.N., 2016. 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.* 22, 2117–2125. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.013>
- Kuznar W, Shanafelt TD, 2019. Ibrutinib/Rituximab Combo Retains PFS Advantage Over FCR in CLL [WWW Document]. OncLive. URL <https://www.onclive.com/view/ibrutinib-rituximab-combo-retains-pfs-advantage-over-fcr-in-extended-follow-up> (accessed 8.4.20).
- Ladzynski, P., Molik, M., Foltynski, P., 2015. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat. Rev.* 41, 77–93. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.11.004>
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie, Kurzversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 018- 032OL.
- Moreno, C., Greil, R., Demirkan, F., Tedeschi, A., Anz, B., Larratt, L., Simkovic, M., Samoilova, O., Novak, J., Ben-Yehuda, D., Strugov, V., Gill, D., Gribben, J.G., Hsu, E., Lih, C.-J., Zhou, C., Clow, F., James, D.F., Styles, L., Flinn, I.W., 2019. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20, 43–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5)
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network), Wierda WG, Byrd JC, et al., 2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma.

- Owen, C., Gerrie, A.S., Banerji, V., Assouline, S., Chen, C., Robinson, K.S., Lye, E., Fraser, G., 2018. Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol* 25, e461–e474. <https://doi.org/10.3747/co.25.4092>
- Shanafelt, T.D., Wang, X.V., Kay, N.E., Hanson, C.A., O'Brien, S., Barrientos, J., Jelinek, D.F., Braggio, E., Leis, J.F., Zhang, C.C., Coutre, S.E., Barr, P.M., Cashen, A.F., Mato, A.R., Singh, A.K., Mullane, M.P., Little, R.F., Erba, H., Stone, R.M., Litzow, M., Tallman, M., 2019. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 381, 432–443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073>
- Vidal, L., Gurion, R., Ram, R., Raanani, P., Bairey, O., Robak, T., Gafter-Gvili, A., Shpilberg, O., 2016. Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Leuk. Lymphoma* 57, 2047–2057. <https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1154956>
- Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst B, Gregor M, Greil R, Hallek M, Knauf WU, Pritzkuileit R, Schetelig J, Stilgenbauer S, Wörmann B, Zenz Th, 2019. onkopedia leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [WWW Document]. Onkopedia. URL <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ll> (accessed 8.4.20).
- Woyach, J.A., Ruppert, A.S., Heerema, N.A., Zhao, W., Booth, A.M., Ding, W., Bartlett, N.L., Brander, D.M., Barr, P.M., Rogers, K.A., Parikh, S.A., Coutre, S., Hurria, A., Brown, J.R., Lozanski, G., Blachly, J.S., Ozer, H.G., Major-Elechi, B., Fruth, B., Nattam, S., Larson, R.A., Erba, H., Litzow, M., Owen, C., Kuzma, C., Abramson, J.S., Little, R.F., Smith, S.E., Stone, R.M., Mandrekar, S.J., Byrd, J.C., 2018. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N. Engl. J. Med.* 379, 2517–2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836>



## 5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	05.08.2020
Stellungnahme zu	Venetoclax/Venclyxto®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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)
IQWiG Dossier- bewertung; S.22	<p><b>Anmerkung durch das IQWiG:</b></p> <p><b>„Zu Schritt 2) Überschätzung zur Teilpopulation 3 wegen <i>Einschluss aller Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen</i></b></p> <p><i>Der pU gibt an, insbesondere den IGHV-Mutationsstatus als Kriterium der Eignung für eine Chemo-Immuntherapie heranzuziehen. Aus folgenden Gründen wird jedoch dem Vorgehen des pU, alle Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen der Teilpopulation 3 zuzuordnen, nicht gefolgt:</i></p> <p>1) <i>Der pU liefert keine ausreichende Begründung für seine Annahme, dass für alle Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen kein hinreichendes Ansprechen auf eine Chemo-Immuntherapie zu erwarten ist. Es liegen abweichende Einschätzungen vor. Beispielsweise empfiehlt zwar die DGHO für diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Ibrutinib, jedoch gibt sie auch den bisherigen Stand der Chemo-Immuntherapie mit FCR bzw.</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt</u></p> <p><u>Relevante Patientenpopulation</u></p> <p>Bei der Zuordnung der Patienten zu den Patientenpopulationen zieht der pharmazeutische Unternehmer den IGHV-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, heran und ordnet Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status der Patientenpopulation c) zu. Diese umfasst insgesamt 258 Patienten, wobei 12 % der Patienten eine 17p-Deletion aufweisen, 16 % eine TP53-Mutation und 95 % einen unmutierten IGHV-Status. Der Stellenwert des IGHV-Mutationsstatus als therapierelevantes Entscheidungskriterium lässt sich derzeit jedoch noch nicht abschließend beurteilen. Entsprechend den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status insgesamt eine</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><i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab bzw. Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab als Optionen an. Für fitte Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation wurde dies damit begründet, dass es sich bei einer Subgruppenanalyse zugunsten von Ibrutinib + Rituximab bei unmutiertem IGHV-Gen um eine frühe Auswertung mit relativ kurzer Nachbeobachtungszeit handelt und eine volle Publikation der Daten noch nicht vorliegt.“</i></p> <p><b>Anmerkung Janssen-Cilag:</b></p> <p>Eine Vollpublikation der Studie ECOG-E1912 für den Vergleich Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR liegt vor (1). Am 23. Juli 2020 wurde zudem eine <i>positive opinion</i> des <i>Committee of Medicinal Products for Human Use (CHMP)</i> der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für eine Zulassung von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ausgesprochen (2). Vorbehaltlich der Zulassungserteilung durch die Europäische Kommission wird das zugehörige Nutzendossier</p>	<p>schlechtere Prognose und ein kürzeres Ansprechen auf Chemo-Immuntherapien als Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Zudem wiesen die Experten darauf hin, dass im deutschen Versorgungskontext der IGHV-Mutationsstatus zunehmend vor Therapiebeginn bestimmt und zunehmend auch als therapierelevantes Entscheidungskriterium herangezogen wird, wobei für Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status primär Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper empfohlen werden, aber auch FCR oder andere Chemo-Immuntherapien weiterhin als mögliche Therapieoptionen genannt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier jedoch keine ausreichende Begründung vor, weshalb Patienten mit einem unmutierten IGHV-Gen regelhaft keine Chemo-Immuntherapie erhalten sollen. Die Zuordnung der Patienten aus der Studie CLL14 zur Patientenpopulation c) durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte jedoch für die überwiegende Mehrheit der Patienten allein wegen eines unmutierten IGHV-Gens. Somit bleibt unklar, wie viele dieser Patienten auch zu Patientenpopulation b) zugeordnet werden könnten. Die Patientenpopulation, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten, wird durch dieses Vorgehen möglicherweise nicht vollständig abgedeckt. In der Studie CLL14 wurden auch diese Patienten in der Kontrollgruppe mit Chemo-Immuntherapie (Chlorambucil + Obinutuzumab) behandelt. Eine Auswertung zu einer Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-</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>voraussichtlich im September zur Bewertung beim G-BA eingereicht. Grundlage der Zulassung ist der publizierte Datenschnitt der ECOG-E1912, sowie die durch die EMA angeforderten Daten für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 02.08.2019 mit entsprechend längerer Nachbeobachtungszeit.</p> <p>Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab hatten gezeigt, dass bei FCR-ungeeigneten Patienten für die Endpunkte progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben für die Subgruppe IGHV-Status keine signifikante Interaktion beobachtet werden kann (3).</p> <p>Entsprechende Subgruppenanalysen und Interaktionstests werden aktuell für die ECOG-E1912 Studie vorbereitet und dem G-BA voraussichtlich im September mit der Einreichung des Nutzendossiers für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab vorliegen.</p> <p>Laut Beratungsgespräch beim G-BA vom 28.11.2018 bestimmen insbesondere folgende Kriterien die Eignung für eine FCR-Therapie: Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-</p>	<p>Mutationsstatus für Patientenpopulation b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht vorgelegt. Aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen regelhaften Ausschlusses der Patienten aus Studie CLL14 mit unmutiertem IGHV-Status aus Patientenpopulation b) ergeben sich aus Sicht des G-BA große Unsicherheiten insbesondere bezüglich einer möglichen Verzerrung. Aus diesen Gründen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus der Studie CLL14 für die Patientenpopulation b) aus Sicht des G-BA nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.</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>Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbidität und der 17p-Deletion und/oder TP53 Mutationsstatus (4).</p> <p>Dem Modul 3 aus der vorliegenden Nutzenbewertung von Venetoclax + Obinutuzumab ist zu entnehmen, dass diese Kriterien aus Sicht der G-BA weiter Bestand bei der Bestimmung der FCR-Eignung haben (5).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den drei Teilpopulationen wurde im G-BA Beschluss vom 20.02.2020 zu Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab festgelegt und bleibt unverändert (6).</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. *Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia*. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-443.
2. European Medicines Agency (EMA). *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation). EMA/CHMP/377740/2020. 23 July 2020.* [05.08.2020]. [https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-imbruvica-ii-59\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-imbruvica-ii-59_en.pdf).
3. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ibrutinib (IMBRUVICA®) Modul 4 A. IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Stand: 30.8.2019.* [05.08.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3219/2019-08-30\\_Modul4A\\_Ibrutinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3219/2019-08-30_Modul4A_Ibrutinib.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Am-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-211. Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zu Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. Vom 3. Januar 2019.*
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Venetoclax (Venclyxto®). Modul 3 A. Kombinationstherapie mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Stand: 03.04.2020.* [05.08.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3692/2020-04-03\\_Modul3A\\_Venetoclax.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3692/2020-04-03_Modul3A_Venetoclax.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). Vom 20. Februar 2020.* [5.08.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-488\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf).

-

## 5.7 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	05.08.2020
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><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Venetoclax (Venclyxto®) von AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Venetoclax im neuen Anwendungsgebiet ist in Kombination mit Obinutuzumab zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen:</p> <p>Für (A) Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt legt der G-BA FCR als Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Für (B) Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, legt das Gremium eine Therapie mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab fest.</p> <p>Für (C) Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, legt der G-BA Ibrutinib als zVT fest.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung dieser Aufteilung und sieht für alle drei Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (A) habe der Hersteller keine relevanten Studien identifiziert. Für (B) sieht das IQWiG die Daten der vorgelegten Studie CLL14 mit einem direkten Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab als nicht geeignet ein. Das Institut begründet dies mit der Dauer der Chlorambucil-Gabe im Kontrollarm sowie mit Abgrenzungskriterien für die relevanten Patienten (u.a. anhand des IGHV-Mutationsstatus) in der Fragestellung. Für (C) sieht das IQWiG die Daten der Studie als nicht geeignet an, da sie nicht gegenüber der festgelegten zVT durchgeführt wurde.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen für die Patientengruppen (B) und (C) einen Hinweis für beträchtlichen bzw. einen Anhaltspunkt für nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen anhand der positiven Effekte insb. bei Morbiditätsendpunkten (PFS und MRD-Negativität).</p>	
<p><b>Ausschluss der Zulassungsstudie CLL14 aus der Nutzenbewertung ist unverhältnismäßig</b></p> <p>Für die Fragestellung (B) sieht das IQWiG die Daten der vorgelegten Zulassungsstudie CLL14 mit einem direkten Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab als nicht geeignet ein. Das Institut begründet dies zum einen mit der Dauer der Chlorambucil-Gabe im Kontrollarm von insgesamt 12 Zyklen (6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab + Monochemotherapie mit Chlorambucil über weitere 6 Zyklen) anstatt von 6 Monaten. Nach Auffassung des vfa erscheint es unverhältnismäßig, die Studie aus</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt</u></p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Behandlung mit Venetoclax und Obinutuzumab erfolgte gemäß Fachinformationen für 12 (Venetoclax) bzw. 6 Zyklen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem o.g. Grund gänzlich aus der Bewertung auszuschließen. Dies sollte von G-BA im Rahmen seiner Nutzenbewertung kritisch hinterfragt werden.</p> <p>Der Ausschluss der Zulassungsstudie CLL14 erfolgt seitens IQWiG zudem mit der Begründung der nicht angemessenen Abgrenzungskriterien für die relevanten Patienten (u.a. anhand des IGHV-Mutationsstatus) für die Fragestellung (B). Laut IQWiG gäbe es keine ausreichende Evidenz, dass bei einem unmutiertem IGHV-Gen in der Regel keine Chemo-Immuntherapie angezeigt sei. Diese Feststellung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar und sollte vom G-BA kritisch hinterfragt werden, insb. da zuletzt die hohe therapeutische Relevanz des IGHV-Status in der Behandlung der CLL seitens der Fachgesellschaften deutlich aufgezeigt wurde. Zugleich war durch die Voten der Fachgesellschaften, dass Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Gen primär nicht mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden sollten (siehe Protokoll der mündlichen Anhörung zu Ibrutinib (D-488) vom 6. Januar 2020).</p> <p>Die o.g. Feststellungen des IQWiG sind auch deswegen kritisch zu hinterfragen, da das IQWiG nach eigener Aussage aufgrund der Corona-Pandemie auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet hat.</p> <p>Insgesamt erscheint nach Auffassung des vfa der Ausschluss der Zulassungsstudie CLL14 aus der Nutzenbewertung als unverhältnismäßig und sollte vom G-BA kritisch überprüft werden.</p>	<p>(Obinutuzumab). Chlorambucil wurde für 12 Zyklen verabreicht. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Die Fachinformation zu Chlorambucil enthält keine expliziten Angaben zur Dauer einer Therapie in Kombination mit Obinutuzumab. In der Fachinformation von Obinutuzumab ist für die Kombination mit Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen angegeben. Aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation geht auch für Chlorambucil im Rahmen der Kombinationstherapie eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen hervor. Die deutsche S3-Leitlinie von 2018 empfiehlt für Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen. Um nachzuweisen, dass eine Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab bezüglich relevanter Nebenwirkungen hinreichend vergleichbar mit einer Gabe von 6 Zyklen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen zu den relevanten Nebenwirkungen der Studie CLL14 im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Auch die niedrige Zahl der Patienten mit Therapieabbruch spricht laut pharmazeutischem Unternehmer für eine gute Verträglichkeit der Chlorambucil-Behandlung über Zyklus 6 hinaus. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer eine deskriptive Zusammenstellung unterschiedlicher Studien in dem Anwendungsgebiet von Venetoclax vor, aus der er ein ähnliches Sicherheitsprofil für die Behandlung von Chlorambucil über 12 Zyklen im Vergleich zu 6 Zyklen ableitet. Diese deskriptive</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenstellung vergleicht Daten für die häufigsten unerwünschten Ereignisse und grundlegende Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie CLL14 mit Daten der Studien CLL11 sowie iLLUMINATE (beide jeweils 6 Zyklen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab). Die Beurteilung des G-BA erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie CLL14 mit einer Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab geeignet sein kann. Diesbezüglich ist die statistische Aussagekraft der vorgelegten Daten begrenzt. Die niedrige Rate an Therapieabbrüchen wertet der G-BA als Anhaltspunkt für eine gute Verträglichkeit von Chlorambucil über 6 Zyklen hinaus. Dies wurde auch von den klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bestätigt. Eine relevante zusätzliche Toxizität im Vergleich zu einer kürzeren Behandlungsdauer von 6 Zyklen wäre nach Einschätzung der Experten nicht zu erwarten. Entsprechend der Stellungnehmer ist im Rahmen der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab eine Behandlungsdauer von Chlorambucil über 12 Zyklen, in Abhängigkeit von Therapieansprechen und auftretenden Nebenwirkungen, gut verträglich und bildet zumindest teilweise den deutschen Versorgungskontext ab. Demnach würde eine Behandlungsdauer von 6-12 Zyklen Chlorambucil einen Standard in der aktuellen Versorgung darstellen. Die deutsche S3-Leitlinie von 2018 würde diesbezüglich nicht den ganz aktuellen Stand abbilden. Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie CLL14 mit einer Behandlungsdauer von 12 Zyklen Chlorambucil</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als Komparator im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab trotz verbleibender Unsicherheiten geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.</p> <p><u>Relevante Patientenpopulation</u></p> <p>Bei der Zuordnung der Patienten zu den Patientenpopulationen zieht der pharmazeutische Unternehmer den IGHV-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, heran und ordnet Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status der Patientenpopulation c) zu. Diese umfasst insgesamt 258 Patienten, wobei 12 % der Patienten eine 17p-Deletion aufweisen, 16 % eine TP53-Mutation und 95 % einen unmutierten IGHV-Status. Der Stellenwert des IGHV-Mutationsstatus als therapierelevantes Entscheidungskriterium lässt sich derzeit jedoch noch nicht abschließend beurteilen. Entsprechend den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status insgesamt eine schlechtere Prognose und ein kürzeres Ansprechen auf Chemo-Immuntherapien als Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Zudem wiesen die Experten darauf hin, dass im deutschen Versorgungskontext der IGHV-Mutationsstatus zunehmend vor Therapiebeginn bestimmt und zunehmend auch als therapierelevantes Entscheidungskriterium herangezogen wird, wobei für Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status primär Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper empfohlen werden, aber auch FCR oder andere Chemo-Immuntherapien</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weiterhin als mögliche Therapieoptionen genannt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier jedoch keine ausreichende Begründung vor, weshalb Patienten mit einem unmutierten IGHV-Gen regelhaft keine Chemo-Immuntherapie erhalten sollen. Die Zuordnung der Patienten aus der Studie CLL14 zur Patientenpopulation c) durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte jedoch für die überwiegende Mehrheit der Patienten allein wegen eines unmutierten IGHV-Gens. Somit bleibt unklar, wie viele dieser Patienten auch zu Patientenpopulation b) zugeordnet werden könnten. Die Patientenpopulation, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten, wird durch dieses Vorgehen möglicherweise nicht vollständig abgedeckt. In der Studie CLL14 wurden auch diese Patienten in der Kontrollgruppe mit Chemo-Immuntherapie (Chlorambucil + Obinutuzumab) behandelt. Eine Auswertung zu einer Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus für Patientenpopulation b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht vorgelegt. Aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen regelhaften Ausschlusses der Patienten aus Studie CLL14 mit unmutiertem IGHV-Status aus Patientenpopulation b) ergeben sich aus Sicht des G-BA große Unsicherheiten insbesondere bezüglich einer möglichen Verzerrung. Aus diesen Gründen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus der Studie CLL14 für die Patientenpopulation b) aus Sicht des G-BA nicht geeignet, um</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ mit dem Stand vom Juni 2019 zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Venetoclax nach § 35a SGB V.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literatur:



# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung [bitte aktualisieren (siehe Webseite)]

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Venetoclax D-533**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. August 2020  
von 11:17 Uhr bis 12:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau PhD Wolfram

Frau Dr. Sternberg

Frau Dr. Li

Herr Dr. Klee

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Köppel

Frau Pilz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Fimm

Frau Merens

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

Frau Eckart

Herr Goebel

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

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Krause

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

Frau Dr. Eichhorst

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:17 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Zunächst einmal Entschuldigung an die Externen dafür, dass wir ein wenig Verzug haben, aber die vorherige Anhörung hat 15 Minuten länger gedauert. Vor diesem Hintergrund haben wir jetzt eine Viertelstunde Verzögerung. Ich stelle fest, dass die Basis der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Juli dieses Jahres ist, die Sie alle kennen und zu der Stellung genommen haben zum einen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AstraZeneca, Janssen Cilag, MSD Sharp & Dohme und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, AbbVie, die alle in einem Raum sitzen, deshalb bitte ich jetzt, gleich durch Winken die Anwesenheit zu bestätigen, müssten da sein: Frau Wolfram, Frau Dr. Sternberg, Frau Dr. Li und Herr Dr. Klee, für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Professor Krause, ja, für die DGHO Frau Dr. Eichhorst, für MSD Frau Köppel und Frau Pilz – Frau Pilz? Fragezeichen –, für AstraZeneca Frau Fimm und Frau Merens, für Janssen Frau Eckardt und Herr Dr. Goebel und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zu beginnen und auf die aus seiner Sicht wichtigen Punkte einzugehen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Frau Wolfram, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu den einleitenden Worten. Bevor ich mit meinen einleitenden Worten starte, möchte ich meine Kolleginnen und Kollegen bitten, sich kurz vorzustellen, Ihre Erlaubnis vorausgesetzt, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Danke. – Ich übergebe an HTA.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Guten Morgen. Mein Name ist Florian Klee. Ich arbeite in der Abteilung Marktzugang und bin der verantwortliche Projektleiter für das Venetoclax-Dossier. Ich übergebe an meine Kollegin aus der Statistik.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Mein Name ist Kati Sternberg, ich bin Statistikerin bei AbbVie, leite die Gruppe HTA-Statistik und bin für Venetoclax zuständig für alle statistischen und methodischen Fragen, und ich gebe weiter an die Medizin.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Shuang Li ist mein Name. Ich arbeite in der medizinischen Abteilung in der Hämatologie und bin heute für alle medizinischen Fragen zuständig. – Vielen Dank. Damit gebe ich zurück an Frau Wolfram.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Mein Name ist Natalia Wolfram, ich leite den HTA-Bereich für die onkologischen Arzneimittel der Firma AbbVie. – Nun zurück zu Venetoclax. Seit seiner Erstzulassung im Jahr 2016 hat sich Venetoclax als eine sehr effektive und sichere Therapieoption in der Versorgung der Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, kurz CLL, etabliert. Heute sprechen wir über die Neuzulassung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, kurz: Venetoclax-Kombi, für die Patienten in der Erstlinientherapie. Was sind das für Patienten? Diese Frauen und Männer sind häufig ältere, unfittere Patienten mit vielen Komorbiditäten und ungünstigen Prognosefaktoren wie zum Beispiel der TP53-Mutation oder mit einem unmutierten IGHV-Status.

Die Therapieoption für diese Patientengruppe umfasst entweder eine Dauertherapie mit zielgerichteten Substanzen oder eine zeitlich begrenzte Chemoimmuntherapie, die jedoch mit substanziellen Nebenwirkungen verbunden ist. Die Venetoclax-Kombination stellt das erste und bis jetzt einzige zugelassene Therapieregime als zielgerichtetes Therapieregime mit einer begrenzten Therapiedauer von unter einem Jahr dar. Dies wird durch ein lang anhaltendes und tiefes Ansprechen unter der Kombinationstherapie ermöglicht und auch dadurch, dass mehr Patienten nach dem Abschluss der Therapie eine längere therapiefreie Zeit haben. Diese Männer und Frauen haben keine therapiebedürftigen Symptome, sie haben auch keine Nebenwirkungen, die mit der Gabe der nachfolgenden Therapie assoziiert sind. Diese therapiefreie Zeit ist für diese Patientengruppe aus unserer Sicht von besonderer Relevanz.

In der Bewertung wurden zwei Punkte aufgegriffen, auf die wir aus unserer Sicht heute eingehen sollten. Das sind zum einen der IGHV-Mutationsstatus und zum anderen die Relevanz der Studie CLL14.

Zu Punkt eins: Der IGHV-Mutationsstatus ist ein prädiktiver entscheidender Stratifizierungsfaktor in der Versorgung für die Therapieentscheidung. Dies belegen zum einen die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die aktuellen Leitlinien und auch die mit dem G-BA bereits geführte Diskussion im Januar dieses Jahres im Rahmen eines anderen Verfahrens. Die Patienten, die einen unmutierten IGHV-Status haben, profitieren nicht in einem hinreichenden Maß von einer Chemoimmuntherapie und werden deshalb in der Versorgung mit zielgerichteten Substanzen wie zum Beispiel Ibrutinib behandelt. Deshalb ist der IGHV-Mutationsstatus sowohl bei der Herleitung der Teilpopulation aus unserer Studie als auch bei der Herleitung der Patientenzahl bei der GKV-Population zu berücksichtigen.

Zu Punkt zwei: Die Chlorambucil-Gabe in unserer Studie CLL14 mit zwölf Zyklen entspricht dem etablierten Versorgungsstandard. Es gibt keine Hinweise auf Evidenz, dass diese Gabe von Chlorambucil mit einer Toxizität verbunden ist, die maßgeblich von kürzerer Chlorambucil-Gabe abweicht. Die Studie CLL14 ist deshalb für die Bewertung des Zusatznutzens aus unserer Sicht relevant.

Damit komme ich zur Zusammenfassung. Wir haben in dem Dossier Ergebnisse der relevanten Studie CLL14 vorgelegt. Die Patientenpopulation aus dieser Studie haben wir entsprechend der aktuellen in der Wissenschaft und in der Versorgung etablierten Standards aufgeteilt, unter anderem unter Berücksichtigung von TP53-Mutationen und einem IGHV-Status. Die Venetoclax-Kombination bietet für die älteren komorbiden unfitten Patienten eine wertvolle zielgerichtete Therapieoption mit einer begrenzten Therapiedauer von unter einem Jahr. Wir sehen für die Patienten, für die eine Therapie mit FCR, also Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab nicht geeignet ist, einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die

Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Wolfram, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. – Wer hat Fragen, wer möchte beginnen? – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Meine erste Frage richtet sich vor allen Dingen an die Kliniker, die vor Ort sind, und bezieht sich auf die Chlorambucil-Gabe in der Studie CLL14. Aus meiner Sicht ist es so, dass die Angaben in den Stellungnahmen heterogen sind, was die verlängerte Gabe von Chlorambucil angeht. Die Stellungnahme der AkdÄ sagt eher: Das kann man so machen, während ich die DGHO-Stellungnahme so verstanden habe, dass es durchaus problematisch ist, das Chlorambucil länger zu geben. Meine Frage wäre, wie das tatsächlich im Versorgungskontext – und darin bewegt sich auch unsere Bewertung – gemacht wird. Wird Chlorambucil nach der Kombitherapie weiter gegeben? Macht man das so? Und, falls Ja: Gibt es bestimmte Patienten, bei denen man das so macht? Kann man bestimmte Patientengruppen abgrenzen, für die eine längere Chlorambucil-Gabe infrage kommt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wir beginnen mit Frau Dr. Eichhorst, die unmittelbar angesprochen war, danach die AkdÄ. – Frau Dr. Eichhorst, bitte.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank für die Frage. – Das Chlorambucil ist in der Vergangenheit schon als Dauertherapie gegeben worden. Ein häufiger Grund, warum man diese Therapie nicht über Jahre hinweg geben kann, ist die hämatologische Toxizität. Eine Gabe über die ersten sechs Monate nach der Kombinationstherapie hinaus ist für die Patienten durchaus sehr gut verträglich. Das hängt vom Blutbild der Patienten ab, zum Teil allerdings auch vom Ansprechen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wünschen die Patienten ein möglichst kurzes Therapieintervall. Von daher gibt es Patienten, die nach diesen sechs Zyklen sehr gut angesprochen haben, weshalb man die Therapie eventuell abbricht oder auch wegen Hämatoxizität. Ansonsten ist diese Therapie auch für zwölf Monate insgesamt sehr gut durchführbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Eichhorst. – Wer möchte für die AkdÄ? – Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich kann dazu kurz Stellung beziehen. Im Prinzip sehe ich es so, wie es Frau Eichhorst gesagt hat. Ich glaube nicht, dass man bei einer längerfristigen Gabe die Toxizität überbewerten sollte, allerdings – und das war die zweite Frage – wann macht man das? Das richtet sich nach dem Ansprechen und nach den konstitutionellen Symptomen. Ich habe in meiner relativ langen klinischen Tätigkeit viele Patienten weit über ein Jahr mit Chlorambucil behandelt und eine recht vernünftige Remission erreicht, die auch eine Weile angehalten hat. Die hämatologische Toxizität würde ich nicht überbewerten, obwohl es eine alkylierende Substanz ist. Ich stimme ansonsten mit dem, was Frau Eichhorst gesagt hat, überein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Herr Vervölgyi, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich hätte noch eine Nachfrage dazu. Der Hersteller hat Kaplan-Meier-Kurven zu unerwünschten Ereignissen nachgeliefert, unter anderem zu Neutropenien. Da sieht man schon, dass sich im Zeitraum zwischen sechs und zwölf Monaten noch Ereignisse zeigen, gerade bei den Neutropenien. Dazu muss man sagen, dass die Kaplan-Meier-Kurven gegebenenfalls nur die halbe Wahrheit liefern. Was man eigentlich sehen müsste, wären Ereignisse, oder man bräuchte eine Aufstellung der Ereignisse, die in dem zweiten halben Jahr auftreten, um abschätzen zu können, welchen Einfluss das wirklich hat. Es könnte theoretisch sein, dass die Patienten trotzdem noch durch die Therapie belastet sind, zumal wir hier eine Studie haben, in die eher komorbide ältere Patienten eingeschlossen worden sind; um wirklich abschätzen zu können, was das bedeutet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte dazu? – Frau Eichhorst, bitte schön.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Sie haben recht, dass die Neutropenien auch noch unter der Monotherapie mit Chlorambucil beim Patienten auftreten können. Allerdings sehen wir nach jeder Art von Chemotherapie, auch nach FRC A oder B bei den Patienten weiter anhaltende Neutropenien. Das ist sozusagen als Spätnebenwirkung darunter bekannt. In der Regel nehmen aber die Neutropenien ab, nachdem das Chlorambucil nur noch als Monotherapie und nicht mehr in Kombination mit dem Obinutuzumab gegeben wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Eichhorst. – Direkt dazu Herr Klee vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Frau Müller, Frau Holtkamp, Herr Kuhn. – Bitte schön, Herr Klee.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Ich wollte kurz auf das Statement von Herrn Vervölgyi Bezug nehmen, dass wir von den Inzidenzen über die Therapiephasen auch sehen, dass in dem angesprochenen Zeitraum nach der Kombinationstherapiephase in der Monotherapiephase die AEs, die mit Chlorambucil assoziiert sind, deutlich abnehmen. Das heißt, ich möchte Frau Eichhorst recht geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klee. – Jetzt Frau Müller, Frau Holtkamp, Herr Kuhn, dann Herr Vervölgyi dazu noch mal. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe erst einmal – nachher habe ich noch weitere Fragen zum IGHV-Mutationsstatus – eine Frage zu den zwölf Zyklen Chlorambucil, die in der Studie im Vergleichsarm gegeben wurden. Herr Vervölgyi hat speziell auf den deutschen Versorgungskontext abgestellt. Das geht jetzt an die DGHO oder vielleicht auch an die AkdÄ. Die CLL14-Studie wurde, wenn ich das richtig verstanden habe, von der deutschen CLL-Studiengruppe initiiert, und dort wurden im Komparatorarm diese zwölf Zyklen Chlorambucil gegeben, was so nicht der S3-Leitlinienempfehlung entspricht. Gab es Probleme mit der Rekrutierung deutscher Zentren? Das ist meine Frage, das war ein Hinweis auf den deutschen Versorgungskontext.

Die zweite Frage geht an den pU. Vorgesehen waren diese zwölf Zyklen Chlorambucil. Wie viele Patienten in der Studie haben diese zwölf Zyklen de facto erhalten? Gab es auch welche, die wegen Toxizität oder irgendetwas früher abgebrochen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Dann gebe ich die erste Frage zunächst an Herrn Krause von der AkdÄ, weil sich das auch an die Praktiker richtete. Danach würde ich Frau Eichhorst noch einmal bitten und dann die zweite Frage: wie viel zwölf, wie viel weniger? – Bitte schön, Herr Krause. – Herr Krause? – Wir hören Sie nicht, Herr Krause. Ist das Mikro an? – Ich höre nichts. – Dann müssen wir Herrn Krause nach hinten schieben. Dann ziehe ich Frau Eichhorst vor, vielleicht löst sich dann das Problem. – Frau Eichhorst, bitte.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank. – Vielleicht muss man das ein wenig historisch sehen. Wie gesagt, ist das Chlorambucil in der Vergangenheit als Monotherapie verabreicht worden. Wir haben dazu von der Studiengruppe auch die CLL5-Studie gemacht, in der wir das auch schon für zwölf Monate verabreicht haben, also so, wie es jetzt im Kontrollarm in der CLL14-Studie verabreicht wurde. In der CLL11-Studie, die zur Zulassung von Obinutuzumab geführt hat, hatten wir die Therapie auf sechs Monate verkürzt, weil wir in der ersten Studie, in der CLL5-Studie, gesehen haben, dass viele Patienten frühzeitig abgebrochen haben; damals wegen unzureichendem Ansprechen. Das ist aus heutiger Sicht eine kaum wirksame Therapie. Wir haben uns in der CLL14-Studie dazu entschlossen, nachdem die Monotherapie ursprünglich auch über zwölf Monate verabreicht wurde, wieder auf die zwölf Monate zu gehen, um eine bessere Vergleichbarkeit gegenüber dem Venetoclax zu haben, das auch für diese zwölf Zyklen verabreicht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Eichhorst. – Dann würde ich – Herr Krause kommt per Telefon wieder – warten, bis er wieder da ist. Können Sie, Herr Ludwig, dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Im Prinzip nicht. Ich denke, wir unterhalten uns derzeit über ein Problem, das im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht ganz entscheidend ist, dass das Chlorambucil mit Obinutuzumab eine akzeptable Therapie ist, die abhängig von den Risikofaktoren des Patienten mit einer CLL unterschiedlich gehandhabt wird. Das ist, glaube ich, ein wichtigerer Punkt als die Fixierung auf die Kombination Chlorambucil/Obinutuzumab. Das ist für diese frühe Nutzenbewertung irrelevant, wobei für mich angesichts der Kosten, die diese Therapien verursachen, zumindest noch die Frage im Raum steht, warum man Obinutuzumab und nicht Rituximab gibt. Das ist bisher für mich nicht klar beantwortet. Ansonsten schließe ich mich dem an, was Frau Eichhorst gesagt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Dann würde ich jetzt zum zweiten Teil der Frage von Frau Müller gehen, die sich an den pharmazeutischen Unternehmer gerichtet hat. Wer möchte dazu? – Frau Li, bitte.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Ich komme gern zu Ihrer Frage, nämlich der Exposition von Chlorambucil in der CLL14-Studie. Die mediane Anzahl der Zyklen von Chlorambucil in der CLL14-Studie war zwölf, sprich: die Dosisintensität von Chlorambucil wurde bei 95,4 Prozent der Patienten erreicht. Die meisten Patienten konnten die geplante Dosis von Chlorambucil in der CLL14-Studie abschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Li. – Frau Müller, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Dr. Müller:** Im Prinzip ja, das war eine wichtige Information. Die Möglichkeit, abubrechen, hätte es sicherlich gegeben, wenn die Toxizität nach zwölf Zyklen deutlich problematisch gewesen wäre. Könnten Sie dazu vielleicht noch kurz ein Wort sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Wieder Frau Li? – Frau Li, bitte.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Noch mal zu dem Therapieabbruch in der CLL14-Studie: Es gibt es statistisch keine Signifikanzen bei der Therapieabbruchrate in den beiden Studienarmen. Jeweils 16 Prozent der Patienten in beiden Studienarmen haben die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Jetzt speziell zu Chlorambucil: Das häufigste unerwünschte Ereignis, das zum Therapieabbruch von Chlorambucil geführt hat, war die Neutropenie bei insgesamt fünf Patienten, bei zwei Patienten durch infusionsbedingte Reaktionen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Li. – Frau Müller, okay?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Holtkamp, Herr Kuhn, Herr Vervölgyi, dann versuchen wir noch mal, ob Herr Krause von der AkdÄ wieder da ist, und dann habe ich Sie noch mal, Frau Müller. Jetzt zunächst aber Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich muss noch einmal auf die Frage nach der Dauer der Chlorambucil-Obinutuzumab-Therapie zurückkommen. So ganz unwichtig finde ich es nicht, weil das in der Studie, also im Vergleichsarm, so gemacht worden ist. Deshalb eine Rückfrage an Frau Professor Eichhorst, Frau Müller hat es schon kurz angedeutet: Es gibt einen Widerspruch zu der S3-Leitlinie, in der das offenbar doch etwas anders gesehen wurde. Es ist zwar in dieser Studiengruppe so gemacht worden, es haben auch zahlreiche Zentren mitgemacht, aber die S3-Leitlinie wurde dann doch anders formuliert, oder?

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

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank, Frau Holtkamp. – Das ist korrekt. Wir haben die S3-Leitlinie zu dem Zeitpunkt geschrieben – das habe ich gerade versucht zu erläutern –, als die CLL-Studie gerade der Standard war, wo wir aufgrund der Tatsache, dass in der Vorgängerstudie häufig das Chlorambucil frühzeitig abgebrochen wurde – – Aber nicht nur wegen der Nebenwirkungen, sondern auch wegen des unzureichenden Ansprechens hatten wir mit der CLL-Studie die sechs Zyklen Chlorambucil und Obinutuzumab als Standard etabliert, dann aber, weil es diesen Spielraum gab, das bis zu zwölf Monaten zu verabreichen, das in der CLL14-Studie wieder geändert. Die S3-Leitlinie ist von daher, muss man sagen, nicht mehr ganz auf dem aktuellen Stand, weil man eigentlich sagen muss, man hat eine Variation zwischen diesen sechs bis zwölf Monaten. Wie Herr Ludwig schon gesagt hat, spielt hier die Toxizität sicherlich eine Rolle, aber auch das Ansprechen bei den Patienten, wie lange man diese Therapie am Ende fortführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Holtkamp, beantwortet das Ihre Frage?



**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, vielen Dank dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kuhn, dann Herr Vervölgyi, Herr Krause, sofern er da ist, Frau Müller. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage aus einem neuen Themenkreis an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme sinngemäß ausgeführt, dass die Chemoimmuntherapie bei den Patienten mit unmutiertem IGHV-Status den neueren Substanzen unterlegen sei. Deshalb haben Sie im Dossier und auch jetzt in der Stellungnahme einen wichtigen Teil der direkt vergleichenden Studienevidenz für die Nutzenbewertung gegenüber der Chemoimmuntherapie ausgeschlossen. Gerade dieser Umstand, dass wichtige, direkt vergleichende Studienevidenz von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wird, wird gerade von Unternehmerseite häufig kritisiert. Nach meinem Verständnis hätte es doch nach dem Sinn und Zweck des AMNOG-Verfahrens viel näher gelegen, diesen proklamierten Vorteil von Venetoclax gegenüber der Chemoimmuntherapie direkt anhand Ihrer randomisierten kontrollierten Studie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte nachzuweisen. Warum haben sie sich dagegen entschieden, in der Nutzenbewertung den Vorteil gegenüber der Chemoimmuntherapie nachzuweisen und stattdessen diesen Teil der Studie von der Nutzenbewertung im Dossier ausgeschlossen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn. – Wer macht das für den pU? – Frau Wolfram, bitte.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Zum Zeitpunkt, als die Studie CLL14 initiiert wurde, aber auch durchaus für einen großen Teil der Patienten heutzutage, steht und stand Chlorambucil/Obinutuzumab als gute Therapieoption zur Verfügung. Es war eine Entscheidung in enger Absprache mit der Zulassungsbehörde, dieses Studienprogramm so aufzusetzen. Nichtsdestotrotz haben wir es als notwendig erachtet, auch in der Nutzenbewertung die Daten, die wir gegenüber Ibrutinib haben, indirekt darzustellen. Die haben wir aufgearbeitet und im Modul IV präsentiert. Aus unserer Sicht zeigen diese Daten, dass die beiden Therapieregime mit Blick auf die Wirksamkeit und die patientenrelevanten Endpunkte durchaus vergleichbar sind. Gleichwohl bietet Venetoclax aufgrund einer begrenzten Therapiedauer einen Vorteil für die Patienten, weil sie nach dem Abschluss der Therapie ohne weitere Therapie, ohne Symptome, ohne Nebenwirkungen frei leben können. Das ist aus unserer Sicht durchaus vorteilhaft für diese Patientengruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wolfram. – Herr Kuhn, beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Kuhn:** Tatsächlich beantwortet das meine Frage nicht so wirklich. Die Zulassungsbehörde hat für die Erteilung der Zulassung ebenfalls den Vergleich mit Obinutuzumab/Chlorambucil herangezogen, auch für Patienten mit IGHV-Wildtyp, ohne dass der Vergleichsarm meines Wissens tatsächlich kritisiert wurde. Da frage ich mich schon, warum man den Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab für die IGHV-Wildtyppatienten im Dossier nicht dargestellt, sondern sich dafür entschieden hat, diesen Teil der Studie von der Nutzenbewertung im Dossier auszuschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte vom pU darauf antworten?  
– Herr Klee.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Ich möchte kurz darauf antworten und erklären, dass wir den Teil der Patienten, die IGHV-unmutiert sind, wie Sie sagen, Herr Kuhn, Wildtyp-IGHV, in der Teilpopulation 3 im Dossier dargestellt haben. Wir haben auch hier den Vergleich unserer Kombination Venetoclax/Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab dargestellt, in der Teilpopulation Chemoimmuntherapie ungeeignet, die, wie von Ihnen vollkommen korrekt erwähnt, von uns über den IGHV unmutiert startet und unter anderem operationalisiert wurde. Hier sehen wir sehr große Vorteile für die Therapie Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab. Das Risiko für einen Progress oder Tod sinkt in dieser Teilpopulation sogar um 75 Prozent. Auch hier sehen wir die klaren Vorteile in der MRD-Negativität. Das heißt, auch hier ist das Ansprechen klar vorteilhaft für unsere Therapie Venetoclax/Obinutuzumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kuhn hat Daumen hoch. Dann kommt jetzt Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Herr Vervölgyi, noch einmal zum vorherigen Themenkomplex.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich muss den Hersteller doch noch einmal zur Dauer der Chlorambucil-Gabe fragen. Sie haben eben erwähnt, Herr Klee, dass sich in den zweiten sechs Monaten, also Zyklus sieben bis zwölf, nicht zeigt, dass da UEs drin sind. Gibt es diese Angaben in der Studie für die Studie? Sind die im Modul IV aufbereitet? Wenn Nein, könnten Sie die zur Verfügung stellen? Das ist die eine Frage zu dem Komplex.

Jetzt habe ich noch eine Nachfrage zu dem Komplex mit dem IGHV-Status. Können Sie bitte noch einmal erläutern, wie Sie für die Fragestellung 3 – da haben Sie die Daten dargestellt – im Vergleich trotzdem zur Chemoimmuntherapie für Patienten, die, wie Sie selber sagen, für die Chemoimmuntherapie überhaupt nicht geeignet sind, einen Vorteil gegenüber Ibrutinib ableiten? Das habe ich noch nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Klee direkt dazu.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Gerne zu dem ersten Teil von Ihnen, Herr Vervölgyi: Die Daten finden Sie auch im CSR, das heißt, in unserem Studienprotokoll, angehängt an unserem Modul 5, die Daten entsprechend für die verschiedenen Therapiephasen, also Kombinationstherapiephase sechs Zyklen, angeschlossen die Monotherapiephase sechs Zyklen, entweder Venetoclax oder Chlorambucil und danach die Posttreatmentphase. Dort sind die UE in den jeweiligen Phasen dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, reicht das?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, zu der Frage reicht das, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn gesehen. Herr Kuhn dazu? Nein, okay, dann eine neue Frage. – Dann hätte ich jetzt noch einmal die Nachfrage: Ist Herr Krause wieder bei uns, weil wir den eben noch in der Luft hängen hatten?

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Hört man mich jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir hören Sie, Herr Krause.

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Es sind jetzt zwei Fragen diskutiert worden, die beide mit der Auswertestrategie zusammenhängen. Die Dauer von Chlorambucil wäre nur von höhergradiger Relevanz, wenn man einen eindeutigen Vorteil für die neue Therapie gefunden hätte und dass durch die Toxizität sozusagen wieder quasi ins Negative gekehrt wird. Aber die Gesamtergebnisse sehen so nicht aus, sondern wir haben eine hochwirksame Therapie, die aber in den harten Endpunkten ihre Überlegenheit nicht wirklich beweisen kann. Bei der Fragestellung 3 kommen wir genauso dazu: Wir haben einen Teil des Patientenkollektivs in die Fragestellung 3 verschoben, aber das nutzt insofern nichts, dass wir da keinen direkten Vergleich haben, der natürlich wahnsinnig spannend wäre: Ibrutinib dauerhaft versus diese begrenzte Therapie, nur die Daten hierzu gibt es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Krause. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und dann Herrn Kuhn. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Sie haben es eben schon direkt angesprochen, Herr Professor Krause. Ich gehe jetzt auf den IGHV-Mutationsstatus ein. Die AkdÄ – ich wiederhole es noch mal, weil die nicht allen vorliegt – hat in ihrer Stellungnahme interessanterweise darauf hingewiesen. Dadurch, dass die Patienten ohne Mutation in IGHV gehen, was vom IQWiG kritisiert wurde, in die Teilpopulation 3 subsummiert wurden, eigentlich eher Patienten mit zu erwartenden ungünstigen Ergebnissen im Kontrollarm aus der Analyse entfernt wurden, dass sich sozusagen eine Verzerrung – nach Auffassung der AkdÄ – auf jeden Fall nicht zum Vorteil von Venetoclax und Obinutuzumab ergeben würde, weil diese Patienten – zumindest nach Auffassung der Fachgesellschaften – schlechter auf eine Chemoimmuntherapie ansprechen. Jetzt die allgemeine Frage dazu an die DGHO und an die AkdÄ: Welche Rolle spielt aus klinischer Sicht der IGHV-Mutationsstatus für die Eignung einer Chemoimmuntherapie? Handelt es sich hierbei um einen etablierten Faktor in der Therapieentscheidung? Das hat das IQWiG noch nicht so gesehen. Und: Stellt für die Patienten mit unmutiertem IGHV-Genen neben Ibrutinib auch eine Chemoimmuntherapie eine mögliche Option dar?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Dann würde ich mit der AkdÄ beginnen, dann zu Frau Eichhorst gehen und Herr Klee hatte sich dazu gemeldet. – Wer möchte für die AkdÄ? – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Man muss zunächst betonen, dass der Stellenwert des IGHV-Status in den internationalen Leitlinien durchaus unterschiedlich gesehen wird. Das heißt, es gibt keine eindeutige Übereinstimmung. Das basiert darauf, dass die Daten, die Evidenz, dafür nicht so eindeutig ist wie für die 17p-Mutation bzw. den komplexen Karyotyp. In der amerikanischen Leitlinie NCCN wird zum Beispiel der Mutationsstatus deutlich geringer bewertet als eine Deletion 17 bzw. eine TP53-Mutation. Deshalb würde ich es sehr kritisch sehen, dass man hier ohne Weiteres den Mutationsstatus mit der ungünstigen p53-Mutation gleichsetzt, und die Datenlage gibt das nicht her. Deshalb haben wir das ganz eindeutig betont.

Das Zweite ist, dass eine Chemoimmuntherapie auch bei einem unmutierten IGHV-Status durchaus auch in der deutschen aktuellen Leitlinie als eine Alternative angesehen wird; da allerdings mit FCR. Wenn man ehrlich ist, wir wissen es derzeit nicht so genau, hier bei p53 und die Entscheidung gegen eine Chemoimmuntherapie aufgrund nur dieses einen

ungünstigen prognostischen Merkmals halte ich nicht für gerechtfertigt und wird auch in der NCCN-Leitlinie so nicht gehandhabt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Jetzt habe ich Frau Eichhorst und dann Herrn Klee dazu, dann Herr Kuhn.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich kann Herrn Ludwig nicht 100-prozentig zustimmen, denn der Grund, warum in den amerikanischen Guidelines der IGHV-Status nur eine geringe Rolle spielt, ist, weil dort eigentlich so gut wie keine Chemoimmuntherapie bei den Patienten verabreicht wird. Die bekommen – einmal salopp gesagt – eher durch die Bank alle Ibrutinib verschrieben, weil es sehr viel einfacher ist. Da spielen ein wenig die Kultur und das Management von Nebenwirkungen eine Rolle. In Europa spielt die Chemoimmuntherapie noch eine größere Rolle. In europäischen Guidelines, ebenso in den von der DGHO auf *Oncopedia* veröffentlichten Guidelines wird aktuell der IGHV-Status weiterhin zur Therapiestratifizierung empfohlen.

Grund dafür ist, dass eine Chemoimmuntherapie weiterhin eine Option bei den Patienten in der Erstlinientherapie ist, aber sie ist sicherlich nicht die erste Option, weil es eine Studie aus den USA gab, die sogar einen Überlebensvorteil von Ibrutinib gegenüber der FCR-Therapie gezeigt hat, auch wenn hier für Subgruppenanalysen zum Glück noch nicht viele Patienten verstorben sind. Aber auch hier profitieren, wie schon erwähnt, vor allem die Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status von den neuen Therapien. Von daher kann man sagen: Wenn generell im Land, in der Region eine Chemoimmuntherapie eine Alternative ist, wird der Standard empfohlen, unbedingt den IGHV-Status für die Therapieentscheidung und für das Beratungsgespräch vorher zu bestimmen, weil der Nutzen einer Chemoimmuntherapie bei unmutiertem IGHV-Status nur sehr wenige Jahre für die Patienten sind und möglicherweise eben auch eine Verkürzung des Gesamtüberlebens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Eichhorst. – Herr Ludwig hat sich jetzt noch einmal dazu gemeldet, glaube ich.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Wir wollen das nicht zu einer Diskussion zu diesem unmutierten Status ausarten lassen. Ich kann Ihnen nun wirklich nicht zustimmen, weil ich die Studiendaten nicht kenne und auch die Evidenz für nicht so hochwertig halte, die das, was Frau Eichhorst gesagt hat, definitiv unterstützt. Dazu kommt, dass sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Patienten je nachdem FCR oder Bendamustin, Rituximab als eine Alternative empfohlen wird. Die eigenen Erfahrungen, die natürlich nicht repräsentativ sind, sondern sich auf eine überschaubare Zahl von Patienten beschränken, zeigen, dass Patienten mit einem unmutierten Status durchaus sehr gut auch auf eine Bendamustin-Rituximab-Therapie ansprechen. Wir wissen – und dazu werden wir noch kommen –, dass wir generell bei der CLL große Probleme haben, wirklich harte Endpunkte zu definieren und dann auch saubere Ergebnisse zu bekommen. Das zeigt sehr schön die Studie, über die wir dann noch sprechen werden, hinsichtlich harter Endpunkte oder Patient Reported Outcomes. Aus meiner Sicht als Hämatologe glaube ich, dass diese Frage derzeit nicht endgültig beantwortet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Jetzt habe ich zunächst Herrn Klee dazu, dann Herrn Kuhn, Frau Müller, Frau Holtkamp. – Herr Klee, bitte.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Ich würde gerne, wenn es von Ihnen gestattet ist, die Frage zum IGHV-Status danach an meine Kollegin aus der Medizin, Frau Li, übergeben und noch auf Herrn Krause antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie das. Bitte.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Von Herrn Krause angesprochen sind die Endpunkte, die wir herangezogen haben, um unseren Zusatznutzen zu beanspruchen. Ich möchte kurz erläutern, dass in der Teilpopulation 2 vor allen Dingen die direktvergleichenden Daten herangezogen wurden, mit denen wir zeigen konnten, dass wir das Risiko für Progress oder Tod in der Teilpopulation 2 um 60 Prozent verringern konnten. Das ist vor allem über die MRD-Negativität möglich, wo wir signifikante Vorteile zeigen konnten. Das heißt, das tiefe Ansprechen sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark führt dazu, dass wir den Progress der Patienten deutlich nach hinten hinauszögern können. Wir gehen davon aus, dass es für den Patienten klar patientenrelevant ist, zu erfahren, dass er progressionsfrei ist, das heißt, dass er keinen Progress hat. Das alles erreichen wir mit zwölf Zyklen Therapiedauer und können diese Wirksamkeit auch über alle Risikogruppen darstellen. – Jetzt übergebe ich gerne zum IGHV-Mutationsstatus an meine Kollegin, Frau Li.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Ich möchte gern den Stellenwert des IGHV-Mutationsstatus von unserer Seite noch einmal betonen. Es gibt umfassende und ausreichende medizinische Erkenntnisse, die belegen, dass ein unmutierter IGHV-Status mit einer aggressiven Form der CLL assoziiert ist. Die Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status sprechen nur kürzer und schlechter auf eine Chemoimmuntherapie an. Im Gegensatz dazu zeigen die zielgerichteten Therapien, zum Beispiel Ibrutinib oder Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, unabhängig von diesem IGHV-Mutationsstatus gute Wirksamkeiten. Das wurde in unserer CLL14-Studie belegt. Deshalb sind wir der Meinung, der Überzeugung, dass der IGHV-Mutationsstatus ein wissenschaftlicher Beleg, der prädiktive Faktor bei der Therapieentscheidung für die CLL ist und sollte als Kriterium für die Unterscheidung zwischen Eignung und Nichteignung einer Chemoimmuntherapie herangezogen werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn, Frau Müller, Frau Holtkamp. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Ich glaube, Frau Holtkamp wollte dazu etwas sagen. Ich würde sie verlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das können wir gerne machen. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank, Herr Kuhn. – In der Tat habe ich, was den IGHV-Status angeht, noch eine Rückfrage an Frau Professor Eichhorst. Mich würde interessieren, wie die Versorgungspraxis in Deutschland tatsächlich ist, also im deutschen Versorgungskontext. Nach meinem Eindruck ist es so, dass man sich bei der Therapieentscheidung auch jetzt schon an dem IGHV-Mutationsstatus orientiert, auch wenn die Evidenz hier – wie Herr Professor Ludwig zu Recht sagt – vielleicht noch nicht so ideal ist, wie man es sich wünschen würde. Und direkt daran anschließend: Kann es sein, dass die S3-Leitlinie in dem Punkt auch noch nicht ganz aktuell ist?

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

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank, Frau Holtkamp, für diese Frage. – Zunächst einmal zu der S3-Leitlinie: Die ist, wie gesagt, leider tatsächlich nicht mehr ganz aktuell und muss jetzt sicherlich aktualisiert werden. Dennoch ist in der S3-Leitlinie der IGHV-Status als Diagnostik vor Beginn der Therapie empfohlen worden. Bezüglich der Versorgungssituation ist es so, dass dieser Test – er wird einfach aus dem peripheren Blut an den CLL-Zellen gemacht – nur einmal gemacht werden muss, weil sich im Gegensatz zu anderen genetischen Veränderungen wie zum Beispiel TP53 der IGHV-Status im Verlauf der Erkrankung nicht ändert. Von der Versorgungssituation her ist es so, dass das sehr viele große Labore in Deutschland anbieten. Von daher ist das ein Test, der sehr einfach gemacht wird. Ich habe, an einer Uniklinik arbeitend, wo wir alle Patienten daraufhin testen, aber auch Patienten sieht, die zu einer zweiten Meinung zu uns kommen, natürlich sicherlich kein ganz homogenes Bild. Dennoch wird in vielen Praxen der IGHV-Status inzwischen vor Therapiebeginn gemacht, noch nicht ganz so häufig und durchgehend wie diese Tests auf das TP53-Gen, aber insgesamt auch schon sehr häufig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Ludwig, dazu?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Eher zum Kommentar der Kollegin von AbbVie. – Um nicht missverstanden zu werden: Es ist ganz klar, dass der IGHV-Status eine Rolle spielt und wir als behandelnde Hämatologen froh sind, wenn er mutiert ist. Das habe ich in keiner Weise bezweifelt. Ich würde ganz gerne von der Kollegin von AbbVie konkrete Daten hören, welche Studien eindeutig gezeigt haben, dass nach einer Chemoimmuntherapie bzw. nach Ibrutinib – von Venetoclax wird es keine Daten in der Form geben – ein eindeutiger Einfluss auf einen harten Endpunkt bei der CLL erreicht werden konnte, sodass man isoliert, unabhängig von anderen bekannten prognostischen Faktoren, sich nur an diesem IGHV-Status orientiert und durch eine gezielte Therapie dieses negative prognostische Merkmal ausschalten kann. Die Daten sind mir nicht bekannt und darauf bezog ich mich mit unzureichender Evidenz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Frau Li, bitte.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Vielen Dank für die Rückfrage dazu. – Ich denke, die Inzidenz für einen IGHV-unmutierten Status ist sehr breit. Zum Beispiel haben schon 60 Prozent der Patienten bei der Erstdiagnose von CLL diesen IGHV-unmutierten Status. Nur ein kleiner Bruchteil der Patienten hat eine Hochrisikocharakteristika wie eine 17p-Deletion, TP53-Mutation, sodass wir zwar keine isolierten Daten nur für die IGHV-unmutierten Patienten haben, aber in dieser Gesamtbetrachtung jedoch den großen Effekt dieses IGHV-unmutierten Status beobachten können. Dazu haben wir in unserem Dossier fünf verschiedene Publikationen zitiert, angefangen mit Damle und Hamblin von 1999; da haben sie zum ersten Mal die prognostischen Effekte von IGHV-Mutationsstatus bei einer Chemoimmuntherapie beschrieben.

Jetzt zu den Auswirkungen des IGHV-unmutierten Status bei einer Chemoimmuntherapie: In der Erstlinie CLL im Hinblick auf OS hatte Thompson in seiner Publikation Blood 2016 gezeigt, dass es auch signifikante Unterschiede bei OS unter der Behandlung von FCR gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Li. – Dann habe ich jetzt Frau Müller. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe das jetzt so mitgenommen, dass, wenn alle Experten sagen, der IGHV-Mutationsstatus spielt eine Rolle, sozusagen die Frage, ob eine ausreichende Evidenz vorliegt, um diese unmutierten Patienten in der Studie der Gruppe 3 zuzuordnen, für Chemotherapie nicht geeignet, darüber gibt es gewisse Diskrepanzen, wie hoch man die sozusagen wertet. Die Vergleichstherapie ist so formuliert für die Gruppe 3, der der pU die IGHV-unmutierten alle zugeordnet hat, mit ZP oder TP53, da gibt es keine Diskussion, oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist. Jetzt ist die Frage, inwiefern dieser IGHV-Mutationsstatus einen anderen Grund darstellt, also der prädiktive Wert für das Ansprechen auf eine Chemoimmuntherapie.

Ich habe mitgenommen, dass zumindest in den Therapieempfehlungen, zum Beispiel wenn man sich die DGHO-Empfehlungen anschaut, in der Erstlinie, wenn Patienten mit IGHV nicht mutiert sind, primär keine Chemoimmuntherapie empfohlen wird. Ich habe da keinen einzigen Fall gefunden, danach wird auch unterteilt, in der S3-Leitlinie wird das so nicht abgebildet, sie wäre nicht ganz aktuell. Da gibt es eine gewisse Grauzone, so habe ich das mitgenommen. Nun hat die AkdÄ darauf aufmerksam gemacht, dass man dadurch, dass man diese Patienten in der Gruppe 3 untergebracht hat, also bei denen, wo es deutliche Hinweise gibt – ich drücke mich mal vorsichtig aus –, dass der IGHV-Mutationsstatus für das Therapieansprechen einer Chemoimmuntherapie prädiktiv ist, das dann dazu führt, dass der Effekt in der Teilpopulation 2 versus Chlorambucil und Rituximab eher unterschätzt wird, weil diese Patienten – ich denke, da besteht Einigkeit – zumindest schlechter ansprechen als die IGHV-mutierten.

Ich wollte noch einmal fragen, ob die Experten das bestätigen können, weil man sie nur entweder der einen oder der anderen Gruppe zuordnen kann, ob man da einen Konsens hat, dass der Effekt dadurch eher unterschätzt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Dann müssten wir mal an die Experten gehen. Ich würde mit Frau Eichhorst beginnen und dann jemand von der AkdÄ. – Frau Eichhorst, bitte.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank, Frau Müller. – Vielleicht noch einmal zur Klarstellung der Begriffe: Die Patienten mit dem unmutierten IGHV-Status sprechen genauso gut wie die Patienten mit einem mutierten im IGHV-Status an. Nur die Zellen zeichnet aus, dass sie sehr viel schneller wieder zurückerprolifrieren und deshalb die Dauer des Ansprechens kürzer ist. Es geht nicht so sehr um die Tiefe, sondern vielmehr um die Dauer des Ansprechens. Von daher kann ich nur noch einmal bestätigen – das war auch schon vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt worden –, wenn man sich das Ansprechen unter der Therapie anschaut, ist bei diesen Patienten der Hauptbenefit die Zeit nach der Therapie, in der die Rezidive deutlich später kommen, wenn die Patienten diese neueren effektiveren Therapien bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Eichhorst. – Ich schaue in Richtung AkdÄ, wer möchte? Herr Krause oder Herr Ludwig? – Herr Krause.

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Ich will die wissenschaftlichen Argumente nicht noch einmal vertiefen; ich glaube, das ist ausreichend dargestellt worden. Ich wollte nur auf die

Konsequenzen hindeuten, dass das IQWiG den Schluss gezogen hat, aufgrund dieser Klassifikation der Patienten haben wir quasi gar keine Evidenz. Wir haben bei Sichtung der Daten von der AkdÄ gesagt, die Studie gibt es, und man kann das eigentlich nicht ganz zur Seite legen, auch wenn man die Gruppeneinteilung so nicht akzeptiert. Wir sind trotzdem zu dem Schluss gekommen, dass an harten Endpunkten der Vorteil nicht erreicht ist, dass man diese Patientenkollektive jetzt primär mit dieser Therapie behandeln muss, weil man da einen eindeutigen Zusatznutzen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es Ergänzungen dazu? – Sehe ich keine. Fragen dazu? –Im Moment auch nicht. – Dann habe ich Herrn Kuhn.

**Herr Kuhn:** Vielleicht kommen wir dann zu diesen Ergebnissen der Studie. Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Es zeigten sich im sozusagen härtesten Endpunkt Gesamtüberleben in dieser Teilpopulation, die Sie ausgewertet haben, im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab sieben gegenüber vier Todesfällen mit dem Effektschätzer von 2,2 zuungunsten von Venetoclax/Obinutuzumab. Da würde mich interessieren, ob es gewisse Häufungen gab, was die Todesanfänge anging. Waren das Infektionen? War da zum Beispiel ein TNS dabei? Können Sie dazu etwas sagen, aus welchem Grund die Patienten in der Studie verstorben sind?

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

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Ich wollte kurz auf die von Herrn Kuhn zitierten Zahlen eingehen. Sieben versus vier ist korrekt für die Teilpopulation 2. Ich möchte jedoch auch erwähnen, dass es sich hier um einen Zuschnitt von der Gesamtpopulation der CLL14-Studie handelt. Wir haben einen positiven Trend beim Gesamtüberleben in der Teilpopulation 3 und sehen auf Basis der Gesamtpopulation keinen signifikanten Unterschied, wie auch übrigens in der Teilpopulation 2 keinen signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben der Patienten in der CLL14-Studie. Zu den jeweiligen Gründen für den Tod möchte ich an meine Kollegin aus der Medizin weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Vielleicht noch einmal ganz kurz zu den Zahlen, die Sie erwähnt haben: Es handelt sich dabei um einen numerischen Nachteil für Venetoclax, allerdings sind die in der Teilpopulation 2 statistisch nicht signifikant. In der Gesamtpopulation sehen wir jeweils 27 Todesfälle in den beiden Studienarmen. Mehr progressionsbedingte Todesfälle sind unter dem Chlorambucil/Obinutuzumab zu beobachten gewesen. 19 Patienten im Venetoclax-Arm haben eine Grad-V-AE versus elf Patienten im Chlorambucil-Arm mit Grad-V-AE. Die Mehrheit dieser Grad-V-AE sind unter Venetoclax Infektionen; allerdings sind die überwiegend erst nach der Behandlung aufgetreten, mindestens 100 Tage nach Beendigung der Behandlung, und nur ein einziger Todesfall unter der Infektion wurde vom Prüfarzt als Venetoclax assoziiert bewertet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn, beantwortet das Ihre Frage? – Ja. Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Müller.



**Frau Dr. Müller:** Da gab es keinen signifikanten Unterschied und insgesamt sehr wenig Ereignisse im Overall Survival. Interessant ist in der Gesamtpopulation, die etwas größer war, kein Unterschied. Das spricht für das, was die AkdÄ gesagt hat, dass durch die Zuordnung von IGHV-unmutierten Subpopulationen 3 zu Subpopulation 2 ungünstige Risiken für den Vergleichsarm herausgenommen wurden.

Aber was ich jetzt wichtig finde: Wir haben das Problem, dass wir hier sehr wenig OS-Ereignisse haben. Wir haben auch keinen signifikanten Unterschied, weder in der Gesamtpopulation noch in der Teilpopulation 2. Wir haben das Problem bei der CLL überhaupt, dass die Lebenserwartung vieler Patienten nicht verkürzt ist und dass sie sich in einem Alter befinden, in dem es viele konkurrierende Ereignisse gibt, altersbedingte Todesereignisse oder konkurrierende Todesursachen. Jetzt wollte ich die Experten zum Stellenwert der Endpunkte fragen, in denen sich ein Benefit gezeigt hat, nämlich PFS und MRD-Negativität und zwar sowohl peripher als auch im Knochenmark in dieser Indikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Wer möchte beginnen? – Frau Eichhorst oder die AkdÄ? – Bitte nicht so drängeln. – Frau Eichhorst.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Ich kann gerne anfangen, Herr Hecken. – Ich werde mit der MRD-Formel beginnen. Die MRD ist ein Restsurrogatparameter für die Dauer des progressionsfreien Überlebens bei den Patienten. Von daher kann es kein anderes Ziel sein als zum Beispiel das Erreichen einer kompletten Remission und dass dieser Surrogatparameter deutlich besser funktioniert.

Das progressionsfreie Überleben ist insofern für die Patienten relevant, weil sie in dieser Zeit keine Krankheitssymptome haben, die Fatiquesymptomatik oder B-Symptomatik, die die Patienten in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigen kann. Für uns ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens insofern wichtig, weil wir in den letzten 20 Jahren gesehen haben, dass die CLL-Patienten inzwischen deutlich länger überleben. Wie Sie, Frau Müller, gesagt haben, sterben die älteren Patienten eben nicht mehr an der CLL, sondern an ihren anderen Begleiterkrankungen. Das ist darauf zurückzuführen, dass wir in der Sequenz eine längere Krankheitskontrolle in der Erstlinientherapie sowie im Rezidiv haben. Durch die Rezidivtherapieoptionen, die wir inzwischen bei den Patienten haben, wird es zunehmend schwieriger, bei dieser Erkrankung überhaupt noch einen Unterschied im Gesamtüberleben zu finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wen haben wir jetzt? – Herr Krause, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Wenn ich darf, würde ich dazu noch etwas sagen. – Ich sehe das grundsätzlich genauso. Es ist nur so, dass die CLL tatsächlich ein extrem heterogenes Kollektiv ist. Die Frage, um die es jetzt geht, ist: Müssen wir in der ersten Linie jetzt die infrage stehende Therapie einleiten? Wir haben in diesem Kollektiv 2 sehr viele Patienten mit der exzellenten Gesamtüberlebenskurve, die von einer weniger intensiven Therapie auch sehr gut profitieren und die nichts dabei verlieren, wenn man quasi eine Therapie, zum Beispiel mit Venetoclax, erst in der zweiten Linie einsetzt. Für das Kollektiv 3, bei dem eine intensivere Therapie unbestritten ist, haben wir leider die vergleichenden Daten zu Ibrutinib nicht.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich hatte mich, Herr Hecken, im Chat eingetragen. Ich würde gern auch etwas sagen; vielleicht kann man dann die Antworten darauf sammeln. Ist das möglich, Herr Hecken?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, klar.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zunächst zur Frage progressionsfreies Überleben: Natürlich profitiert ein Patient, wenn er ein längeres progressionsfreies Überleben hat hinsichtlich seiner Lebensqualität, hinsichtlich seiner Beschäftigung mit dieser Erkrankung. Aber es bleibt ein Surrogatendpunkt; daran beißt die Maus keinen Faden ab. Es ist ein Surrogatendpunkt hinsichtlich des Gesamtüberlebens, und das ist für den Patienten angenehm.

Ich möchte klar betonen: Keiner von uns – ich nehme an, auch für Herrn Krause sprechen zu können; er hat es eben auch angedeutet – bezweifelt, dass Venetoclax ein wichtiger Wirkstoff ist. Wir haben alle mit diesem Wirkstoff reichliche Erfahrungen in Situationen, die nicht der Fragestellung entsprechen. Das heißt, die Frage ist nicht so sehr, ob Venetoclax gut wirksam ist, sondern die Frage ist, zu welchem Zeitpunkt Venetoclax eingesetzt werden soll, auch unter dem Gesichtspunkt der Kosteneffizienz. Hierfür haben wir aufgrund der vorgelegten Daten gar keine Hinweise, weder hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass sie sich deutlich verbessert, noch letztlich bei einem weiteren Surrogatmarker, nämlich der MRD. Ich habe mich mehr als zehn Jahre sehr mit MRD bei akuten Leukämien beschäftigt. Man muss sagen, MRD ist interessant, forschungsmäßig interessant, aber bis heute kein eindeutig validierter Parameter, um das Überleben und letztlich die Prognose der Erkrankung vorauszusagen. Dafür gibt es verschiedenste Gründe, deshalb würde ich mich auch weiterhin dagegen wehren, derzeit diese Daten für MRD als einen patientenrelevanten Endpunkt zu bewerten, sondern ich glaube, es ist ein interessanter Hinweis, wie schnell sich die Leukämiezellmasse reduziert oder sogar ganz eliminiert wird. Aber es sagt uns derzeit – und dazu gibt es keine Studien bei der CLL – nichts dazu aus, ob die Patienten langfristig von dieser Therapie besser profitieren als möglicherweise von einer etwas weniger wirksamen Therapie, die aber am Ende dasselbe Ergebnis erbringt. Das ist die Position der AkdÄ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Ich habe jetzt Frau Li, Herrn Kuhn, Herr Holtkamp, und dann müssen wir langsam einen Cut machen. – Bitte schön, Frau Li.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Ich möchte insgesamt drei Punkte adressieren, zuerst vielleicht noch ein Aspekt zur Beurteilung des Gesamtüberlebens, der zu berücksichtigen ist, nämlich die Imbalancen der Folgetherapie in den beiden Studienarmen. Wir haben 6 Prozent der Patienten im Venetoclax-Arm, die in der Studie eine Folgetherapie benötigt haben, versus 23 Prozent der Patienten im Chlorambucil-Arm. Welche Folgetherapie haben die Patienten aus dem Chlorambucil-Arm bekommen? Eine sehr hoch effektive und zielgerichtete Therapie, überwiegend Ibrutinib und Venetoclax. Im Venetoclax-Arm sind nur wenige Patienten, die mit Ibrutinib weiterbehandelt wurden, und gar keine Patienten hatten Venetoclax als Folgetherapie bekommen. Das ist sicherlich ein Punkt zuungunsten von Venetoclax bei der Beurteilung von OS.

Noch einmal zu dem zweiten Punkt, Stellenwert von Venetoclax in der Erstlinie: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab ist die erste zielgerichtete Therapie, die durch die tiefe und langanhaltende Therapie Remission einer begrenzten Therapiedauer ermöglicht.

Wir sind der Meinung, dass die begrenzte Therapiedauer und die anschließende Therapiefreiheit für die Patienten von großer Bedeutung sind. Wir wissen, nicht nur bei Venetoclax, sondern auch bei den anderen Substanzen, dass die Effektivität von Linie zu Linie auch absetzt. Deshalb wollen wir durch den frühen Ansatz von Venetoclax die höchste Effektivität von Venetoclax-Therapie in der Erstlinie. Außerdem ist die Anwendung in der Erstlinie mit Venetoclax als begrenzter Therapie kein Widerspruch für die Rebehandlung in der Zweitlinie. Das heißt, nach einer langen Therapiepause, wenn die Erkrankung wieder zurückkehrt, kann durchaus auch eine Rebehandlung mit Venetoclax in Erwägung gezogen werden.

Kurz noch einmal zu MRD-Negativität. Wir wissen, dass es ein hoch sensitives Verfahren ist, um die wenigen Tumorzellen im Körper zu detektieren. Das beschreibt eigentlich die Qualität einer Remission. Wir wissen auch: Je tiefer diese Remission ist, desto länger dauert es, bis die Erkrankung wieder zurückkehrt. Das ist dieser prognostische Wert einer MRD-Negativität. Dann ist nur durch diese tiefe Remission mit Venetoclax/Obinutuzumab überhaupt diese zeitliche Begrenzung der Therapiedauer möglich. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Li. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn und Frau Holtkamp. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Nur noch eine kurze Rückfrage an Frau Li: Sie haben gerade ausgeführt, dass Sie Vorteile beim progressionsfreien Überleben, bei den MRD-Negativitätsraten sowie bei der begrenzten Therapiedauer von Venetoclax/Obinutuzumab sehen. Gleichwohl leiten Sie aber in der Studie keinerlei Vorteile für die Lebensqualität oder die Morbidität ab. Es zeigen sich auch keine Unterschiede in der Studie, obwohl die Studie unverblindet war. Wie erklären Sie sich diesen Umstand, wenn Sie auf der anderen Seite sagen, dass die zunächst genannten Punkte für die Patienten bedeutend seien, dass sich die aber anscheinend nicht in der Lebensqualität widerspiegeln, weder das PFS noch die MRD-Raten noch die verkürzte Behandlungsdauer.

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

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Ich möchte gerne für diese Frage noch meinen Kollegen, Herrn Klee, heranziehen, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Ich wollte kurz auf die Patientenfragebögen eingehen. Es ist richtig, dass diese keinen signifikanten Unterschied in unserer Studie zeigen. Jedoch ist auch hier klar zu betonen, dass diese nicht dazu geeignet sind, diese Therapiepause, die wir ermöglichen durch die Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab abzubilden. Das heißt, wir haben jetzt die Möglichkeit und reden über Patienten, die Hochrisiko sind, das heißt, die sind Deletion p17, TP53-mutiert oder IGHV-unmutiert. Sie benötigen sonst sehr früh zum schnellen Zeitpunkt eine Folgetherapie, und hier besteht die Möglichkeit, durch Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab die Therapiepause signifikant zu verlängern. Das heißt, wir

ermöglichen den Patienten durch eine Folgetherapie eine Zeit ohne Nebenwirkungen und ohne Toxizitäten. Das sehen wir klar als patientenrelevant an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn, zufrieden? – Sie haben es zur Kenntnis genommen. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker, speziell zu den Optionen, die es jetzt in der ersten Linie gibt, wenn ich die reine Chemoimmuntherapie außen vorlasse und mir die neuen Substanzen anschau. Es gibt bisher keine vergleichenden Daten. Wonach gehen Sie in der Praxis vor? Welche Patienten würde man mit dieser neuen Kombination tatsächlich in der ersten Linie behandeln, und wann würde man sich eher für Ibrutinib Mono und wann für die Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab entscheiden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. Wer möchte beginnen? – Frau Eichhorst.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Gerne, Frau Holtkamp. Sie haben die entscheidende Frage gestellt. In der Praxis hängt das zum einen von den – – Bezüglich der prognostischen Parameter muss man sagen, es könnte sein, dass Patienten mit einer TP53-Veränderung von dieser Dauertherapie mit Ibrutinib mehr profitieren; das wissen wir nicht. Die deutsche CLL-Studiengruppe wird Ende des Jahres eine Phase-III-Studie genau zu dieser Fragestellung Ibrutinib versus Venetoclax plus Obinutuzumab starten. Das heißt, wir werden hier erst in einigen Jahren eine definitive Antwort haben. Ansonsten geht es bei den Patienten darum, die Begleiterkrankungen anzuschauen, die Begleitmedikation anzuschauen, Thema Hypertonus unter Ibrutinib, ein erhebliches Komorbiditätsproblem. Deshalb rate ich bei diesen Patienten eher zu Venetoclax plus Obinutuzumab. Auf der anderen Seite haben Sie unter Venetoclax/Obinutuzumab wegen des Tumorzysesyndroms diese Eindosierung mit den sehr häufigen Blutentnahmen. Wenn der Patient eine längere Strecke zum Arzt fahren muss, ist eine Tablettentherapie wie Ibrutinib zum Teil deutlich einfacher. Man muss versuchen, das im Gespräch mit dem Patienten herauszukristallisieren. Hier geht es, wie gesagt, oft weniger um die CLL an sich als vielmehr um Begleiterkrankungen, Komedikation, Zugang oder Weg zum nächsten Hämatonkologen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Eichhorst. – Herr Ludwig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Im Prinzip stimme ich dem zu, was Frau Eichhorst gesagt hat. Das ist eine individuelle Entscheidung. Ich sollte jetzt einmal prognostizieren, wenn Sie zehn erfahrene Hämatologen mit dieser Frage konfrontieren, werden Sie kein sehr einheitliches Votum bekommen. Der Patient mit seinen Begleiterkrankungen – – Ich würde zum Beispiel, um das zu ergänzen, keinen Patienten mit einer schweren Herzerkrankung oder mit Blutungskomplikationen mit Ibrutinib behandeln. Es gibt viele andere Faktoren, die eine Rolle spielen: Niereninsuffizienz etc., die diese Entscheidung beeinflussen. Generell würde ich, wenn keine ungünstigen prognostischen Faktoren vorliegen, in jedem Fall nicht mit Venetoclax beginnen, sondern mir Venetoclax für die Rezidivsituation aufheben.

Ein ganz kurzer Kommentar noch zur MRD von der Kollegin von der AbbVie, weil ich das nicht so stehenlassen kann. Das, was Sie gesagt haben, haben wir vor etwa 15 Jahren schon zur akuten Leukämie gesagt. 15 Jahre später wissen wir ganz klar, dass MRD ein sehr

interessanter biologischer Parameter ist, der aber prognostisch letztlich bis heute nicht genutzt wird, und dasselbe wage ich für die CLL zu prognostizieren, ganz abgesehen davon, dass es keine ganz triviale Untersuchung ist. So zu tun, als ob MRD heute bereits für weitere Therapieentscheidungen ein relevanter biologischer Parameter ist, kann ich einfach so nicht stehenlassen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die letzten 75 Minuten zusammenzufassen. – Frau Wolfram, bitte.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank im Namen meiner Kolleginnen und Kollegen für diese wirklich spannende und diskussionsreiche Anhörung. Ich möchte zum Schluss auf zwei Punkte eingehen, über die wir heute intensiv mit den Gremien diskutiert haben.

Zum einen ist das der IGHV-Mutationsstatus und zum anderen die Relevanz der Studie. Ich denke, es hat sich in den Diskussionen nochmals bestätigt, dass der IGHV-Mutationsstatus im Versorgungskontext Anwendung findet, und die Patienten werden durchaus danach stratifiziert. Deshalb sind wir weiterhin der Meinung, dass die Studie CLL14 und die Aufteilung der Patientenpopulation, so wie von uns vorgenommen, relevant ist und den Versorgungskontext abbildet.

Zum zweiten Thema, der Relevanz der Studie CLL14 und vor allem der Dauer von Chlorambucil-Therapie: Ich denke, auch hier hat sich heute bestätigt, dass diese Dauer in der Versorgung variiert und damit auch die Dauer von zwölf Zyklen praxis- und bewertungsrelevant ist, sodass die Studie aus unserer Sicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist.

Durch die Zulassung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab steht – und das haben wir heute auch mehrfach gehört – für ältere komorbide Patienten eine wertvolle Therapiekombination mit einer begrenzten Therapiedauer zur Verfügung. Die Effektivität der Therapie ist sehr hoch. Zum Beispiel in der Population 2, FCR-ungeeignete Patienten, reduziert die Kombinationstherapie das Risiko, zu versterben oder zur Progression um 60 Prozent, das ist durchaus patientenrelevant. Gleichzeitig geht diese hohe Effektivität nicht mit einer vermehrten Toxizität einher. Deshalb denken wir und sind davon überzeugt, dass für diese zweite Population, für FCR-ungeeignete Patienten Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab einen beträchtlichen Zusatznutzen hat.

Die dritte Population, die Chemoimmuntherapie-ungeeigneten Patienten, ist eine besonders schwer therapiebare Patientengruppe mit ungünstigen Prognosefaktoren. Diese haben wir heute auch mehrfach angesprochen, Deletion 17p, Mutation 53 oder unmutierter IGHV-Status. Für diese Patientengruppe bietet Venetoclax-Kombination eine wertvolle Therapieoption an. Wir sind davon überzeugt, dass die Patienten nach dem Ende der Therapie mit der Kombination von dieser therapiefreien Zeit profitieren, und da haben wir die Patienten sehr stark im Fokus. Die Patienten bekommen in dieser Zeit keine weitere Therapie; sie haben keine Symptome und auch keine Nebenwirkungen, die mit der nachfolgenden Therapie oder mit der Gabe der Dauertherapie assoziiert sein können. Deshalb sehen wir in dieser

Patientenpopulation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Venetoclax-Kombination.

Ich bedanke mich bei Ihnen ganz herzlich und wünsche Ihnen im Namen meiner Kolleginnen und Kollegen einen schönen Tag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wolfram, für diese Zusammenfassung. – Herzlichen Dank auch an die Experten dafür, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ihnen auch noch einen schönen Tag. Ich sage mal: Bis zum nächsten Mal; wir sehen uns ja häufiger hier. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:30 Uhr

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

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2019-B-137 Venetoclax**

Stand: Juni 2019



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

### Venetoclax

#### In Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung der nicht-vorbehandelten CLL

##### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

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

- allogene Stammzelltransplantation

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

Beschluss vom 5. Februar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab

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

Beschlüsse vom 16. April 2015, 21. Juli 2016, 15. Dezember 2016 und 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

Beschlüsse vom 15. Juni 2017 und 16. Mai 2019 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax

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

*Siehe systematische Literaturrecherche.*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax	<u>Neues Anwendungsgebiet:</u> Venclxyto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).
Zytostatische Wirkstoffe	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. [...]
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) [...]
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung.
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. [...]
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4), oder</li> <li>• als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### BCL-2-Inhibitoren

<p>Venetoclax L01XX52 Venclyxto®</p>	<p>Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.</p> <p>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.</p>
----------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Anti-CD-20-Antikörper

<p>Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®</p>	<p>Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)</p>
<p>Rituximab L01XC02 MabThera®</p>	<p>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 [...]</p>

### Glucocorticoide

<p>Prednisolon H02AB06 Dermosolon®</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (DS e) [...]</p>
<p>Prednison H02AB07 Cutason®</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie [...]</p>

### Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome

<p>Cytarabin L01BC01 ARA-cell®</p>	<p>ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen</p>
<p>Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome [...]</p>
<p>Trofosamid L01AA07 Ixoten®</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.</p>

## 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
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2019-B-137 (Venetoclax)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 13. Juni 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	9
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	31
Referenzen .....	33

## Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
auto-hsct	autologous hsct
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	bendamustine + rituximab
Chl	Chlorambucil
CHOP	Cyclophosphamid/Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin)/Vincristin/ Predniso(lo)n
CLB	Chlorambucil
CLB-Ob	chlorambucil + obinutuzumab
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CR	Complete Response
CVP	cyclophosphamide/vincristine/prednisolone
DAEs	due to adverse events
FC	Fludarabine + cyclophosphamide
FCR	fludarabine + cyclophosphamide + rituximab
FR	fludarabine + rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GURU	Guideline Resource Unit
hdt	high-dose consolidation therapy
HR	Hazard Ratio
HSCT	haematopoietic stem-cell transplantation
INV	Investigator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	independent review committee
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence

MRD	minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	progression-free survival
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
RR	Response Rate
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	Small lymphocytic lymphoma
SLR	systematic literature review
TDs	total discontinuations
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization



## **1 Indikation**

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

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronische lymphatische Leukämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 356 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 11 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

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

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.

Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

#### **Vergleichstherapie**

Keine

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

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

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

- Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten: Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.
- Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat: Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

---

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

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

15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten)

### **Anwendungsgebiet**

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

Hinweis:

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

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

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

Best-Supportive Care

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

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

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

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

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

### **Anwendungsgebiet**

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

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

---

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

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

**Anwendungsgebiet**

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

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

**Vergleichstherapie**

(...) Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

(...) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

---

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

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

**Anwendungsgebiet**

Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>TM</sup>) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

**Vergleichstherapie**

Keine

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

*Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens*

*für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.*

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

nicht quantifizierbar

### **3.2 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

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

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- untreated patients with CLL/SLL

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

##### Intervention:

- chlorambucil

##### Komparator:

- non-chlorambucil therapy

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Until 2015

##### Qualitätsbewertung der Studien:

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

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

##### Qualität der Studien:

- This evidence was graded as moderate to high for quality

##### Studienergebnisse:

- Overall survival: No effect

- Subgroup and sensitivity analyzes of OS: Hazard ratio of death was not affected by the type of comparator chemotherapy regimen (CVP, CHOP, fludarabine containing, anthracycline containing regimen) or by patients' median age.
- When ibrutinib was compared with chlorambucil a clear OS benefit was shown. When patients younger than 65 were treated with purine analogs compared with chlorambucil the HR of death was 0.84, 95% CI 0.7–1.01,  $p=0.06$ , and for CVP compared with chlorambucil the HR was 1.02, 95% CI 0.85–1.23,  $p=0.83$ .
- A sub-group analysis of trials that included only patients 65 years and older, the HR is 1.06, 95% CI 0.68–1.64 (462 patients). The quality of these outcomes was graded as moderate due to the clinical heterogeneity in the comparator intervention.
  - It was not possible to pool data of unfit patients only as this data was not reported separately in the trials.
  - Results were not reported according to the disease stage, and patients' age in most trials except for one which indeed showed no difference of effect according to age or stage.
- Progression free survival (8 studies & additional data on PFS was obtained from an individual patient data meta-analysis):
  - A statistically significant PFS benefit was shown for treatment with purine analogs treatment, compared with chlorambucil (HR of progression or death 0.78, 95% CI 0.69–0.87, I<sup>2</sup> of heterogeneity 78%,  $p=0.0004$ ), with bendamustine (HR 0.28, 95% CI 0.19–0.42), [14] with alemtuzumab: (HR 0.58, 95% CI 0.43–0.78) and with ibrutinib (HR 0.16, 95% CI 0.09–0.28).
- Response rate (RR) (17 trials for complete response (CR): CR rate was statistically significantly higher with chemotherapy not containing chlorambucil compared with chlorambucil, RR 1.79, 95% CI 1.58–2.02, I<sup>2</sup> of heterogeneity=90%,  $p<0.00001$ .
  - Due to high statistical heterogeneity, a post hoc sub-group analysis according to the type of comparator and also by the type of publication was performed: When CVP was compared with chlorambucil (3 trials, 498 patients) the RR was 1.12, (95% CI 0.88–1.43, I<sup>2</sup>=25%). The response rate was better with purine analogs, although statistical heterogeneity remained significantly high in analysis of purine analogs-containing regimens compared with chlorambucil (RR 2.55, 95% CI 2.06–3.15, I<sup>2</sup> of heterogeneity=89%, 6 trials, 1732 patients), and for bendamustine (RR 6.78, 95% CI 3.51–13.09, 2 trials, 445 patients).
  - Overall (partial and complete) response rate was statistically significantly higher with purine analogs compared with chlorambucil (RR 1.27, 95% CI 1.20–1.35, I<sup>2</sup> of heterogeneity=82%, seven trials), bendamustine (RR 2.22 95% CI 1.72–2.88), alemtuzumab (RR 1.50 95% CI 1.28–1.77) and ibrutinib (RR 2.33 95% CI 1.83–2.97), but were not statistically significantly different when CVP and CHOP were compared with chlorambucil.
- No pooled analyses regarding: QoL
- Safety: In all trials, the rate of infection was higher for treatment without chlorambucil than in the chlorambucil groups. Only a minority of the trials reported on grade 3 or 4 infections and it was not possible to pool these results. Data allowed for meta-analysis of infections of purine analog treatment compared with chlorambucil [RR 1.31, 95% CI 1.07–1.59 (1535 patients, 5 trials) in favor of chlorambucil]

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

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

### **Ladyzynski et al., 2015 [8].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- previously untreated CLL patients

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

##### Intervention/Komparator:

- primary agents in CLL therapy (see results)

##### Endpunkte:

- OS, PFS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Until January 2014

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- nine RCTs for PFS and six for OS



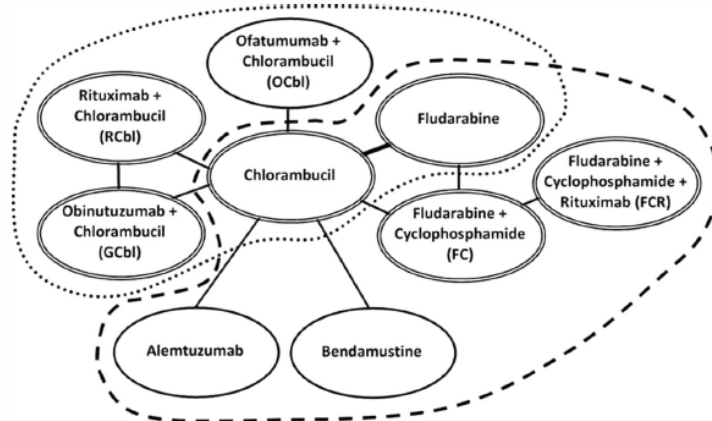


Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup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

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

- In younger/fit patients
  - a median of projected mean PFS of: 19, 26, 31, 43, 51 and 75 months for chlorambucil, fludarabine, alemtuzumab, fludarabine with cyclophosphamide (FC), bendamustine and fludarabine with cyclophosphamide and rituximab (FCR), respectively were obtained.
  - A median OS of: 59, 66, 66, 70 months for FC, chlorambucil, FCR and fludarabine, respectively was noted.
- In older/unfit patients
  - A median PFS of: 16, 17, 24, 30, 60 months for chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab (OCb) or rituximab (RCb) or obinutuzumab (GCb), respectively was noted.
  - A median OS of: 44, 58, 59 and 90 months for fludarabine, RCb, chlorambucil and GCb, respectively was obtained.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our results suggest that FCR has higher potential of preventing CLL progression in younger/fit patients in terms of a median of the projected mean PFS not only over four therapy options, which were a subject of the previous meta-analysis, but also over bendamustine. However, the best efficacy of FCR in terms of the projected mean PFS does not entail prolonging of median OS in comparison with chlorambucil and it is outperformed by a few months by fludarabine monotherapy in this group of patients. In older/unfit patients obinutuzumab with chlorambucil demonstrates longer median of the projected PFS than chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab or with rituximab. The highest potential of GCb of preventing CLL progression is in this group of patients accompanied by the highest potential of prolonging patient's overall survival.

### 3.4 Leitlinien

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

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

#### Fragestellung

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

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### LoE / GoR

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

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

#### Sonstige methodische Hinweise

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

## Empfehlungen

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

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

### How should advanced symptomatic cll be managed?

- For fit younger patients without del(17p) or TP53 mutation, we recommend fcr as the preferred first-line treatment (level of evidence: category 1).
- For fit elderly patients (more than 65 years of age) without del(17p) or TP53 mutation, br is a reasonable treatment option and could be used in preference to fcr because of lesser toxicity (level of evidence: category 2A).
- For less-fit patients, for whom fludarabine therapy is considered inappropriate, and who do not have del(17p) or TP53 mutation, treatment with Clb–obinutuzumab or with ibrutinib monotherapy is recommended. In the absence of a prospective rct comparing ibrutinib therapy with Clb–obinutuzumab (a current standard chemoimmunotherapeutic option in this population in Canada), it is not possible to determine which regimen is optimal in terms of long-term survival and toxicity (level of evidence: category 1).
- Patients with del(17p) or TP53 mutation should be offered ibrutinib as first-line treatment because of demonstrated high response rates and potentially long-lasting remissions in this high-risk population (level of evidence: category 2A).

Summary of Evidence:

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

Purine analogs have replaced Clb as the backbone of first-line chemotherapy for physically fit patients, based on the results of numerous rcts (supplemental Table 2). Fludarabine remains the best-studied purine analog and the one most commonly prescribed for cll. Based on improved os and a 2-year improvement in median pfs, the randomized gclsg cl8 trial of untreated physically fit patients (cirs score ≤ 6) established rituximab–fc (compared with fc chemotherapy alone) as the standard of care. Subgroup analysis of prognostic factors showed that the positive effect of fcr was consistent in most prognostic groups and that the benefit of fcr was most pronounced in patients with mutated IGHV<sup>30</sup>. However, fcr did not improve the survival of patients with del(17p) or TP53 mutation<sup>30–32</sup>.

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

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

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

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

The international complement 1 study demonstrated similarly improved pfs with a combination of the anti-CD20 antibody ofatumumab and Clb compared with Clb alone; however, at the time of publication, no difference in os had been

reported<sup>64</sup>. The randomized phase iii mable study evaluated the efficacy and safety of br compared with ClbR in an older less-fit cll population<sup>65</sup>. In previously untreated patients, pfs was longer with br than with ClbR. The magnitude of the benefit (10 months) was relatively modest; however, the Clb dose was considerably higher than in the cll11 trial. Grade 3 adverse events were more common with br than with ClbR, driven by a slightly higher rate of infection.

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

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

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

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

- No current high-quality evidence supports the use of maintenance therapy in patients with cll after firstline therapy (level of evidence: category 2A).
- Given the lack of a survival benefit, we do not recommend hdt with auto-hsct in its current form as a consolidative approach after first-line therapy (level of evidence: category 2A).
- Allo-hsct is not currently recommended as part of first-line therapy for cll (level of evidence: category 2B).

Referenzen aus Leitlinien

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

64. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (complement 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1873–83.
65. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label mable study. *Haematologica* 2018;103:698–706.
66. Ruppert AS, Byrd JC, Heerema NA, et al. A genetic risk stratified, randomized phase 2 Intergroup study of fludarabine/antibody combinations in symptomatic, untreated chronic lymphocytic leukemia (cll): results from Cancer and Leukemia Group B (calgb) 10404 (Alliance) [abstract 7503]. *J Clin Oncol* 2017;35:. [Available online at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.7503](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7503); cited 9 September 2018]
67. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the National Cancer Research Institute cll206 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:1647–55.
68. Mauro FR, Molica S, Laurenti L, et al. on behalf of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Working Party for Chronic Lymphoproliferative Disorders. Fludarabine plus alemtuzumab (fa) front-line treatment in young patients with chronic lymphocytic leukemia (cll) and an adverse biologic profile. *Leuk Res* 2014;38:198–203.
70. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169–76.
71. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:48–58.

---

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

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

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

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Zusammensetzung des Leitliniengremium nicht beschrieben (group of experts from the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy and the Spanish Group of Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC))
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Leitlinie gibt keine eindeutigen Empfehlungen, sondern fasst Evidenz analog eines SR zusammen und leitet daraus einen Therapiealgorithmus ab
- Überprüfung der Aktualität wird nicht beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- we reviewed the studies published in the MEDLINE and EMBASE databases and the abstracts reported at the annual meeting of the American Society of Hematology (2015). It was limited to studies conducted in humans from 2010 to 2016 (January).

LoE/GoR

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

**Table 1**  
Levels of evidence and degrees of recommendation.

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

#### Sonstige methodische Hinweise

- This document is an update of the guidelines published in 2013.
- *„Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter, aktueller, höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.“*

#### **Empfehlungen: First-line therapy for CLL**

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

The therapeutic goal in these patients is to increase PFS and OS. Several randomized studies have shown that the fludarabine-cyclophosphamide-rituximab combination (FCR) is the most effective treatment regimen (level of evidence 1b).<sup>16,17</sup> However, there are other alternatives, such as rituximab-bendamustine (RB), rituximab-fludarabine, rituximab-pentostatin-cyclophosphamide and fludarabine-cyclophosphamide-mitoxantrone-rituximab, which have been evaluated in different phase II studies and have shown good clinical results.<sup>18</sup> In a randomized German study, FCR was associated with a higher incidence of serious infections compared to RB. Therefore, despite the fewer full remissions obtained compared to FCR, it may be considered appropriate to administer RB in patients >65 years (level of evidence 1b)<sup>19</sup>. It has also been observed that patients with mutated IGHV and absence of del(11q) or del(17p) reach very long-term remissions with FCR, so that their life expectancy is close to that of the general population<sup>20-22</sup>.

Before initiating treatment, the following parameters should be taken into account: creatinine clearance (the use of purine analogs in patients with a creatinine clearance below 50 ml/min is discouraged, especially fludarabine in patients with abnormal glomerular filtration rate) and the presence of autoimmune hemolytic anemia (use of Clb or fludarabine in patients with active hemolysis requiring concomitant treatment of the disease is discouraged).

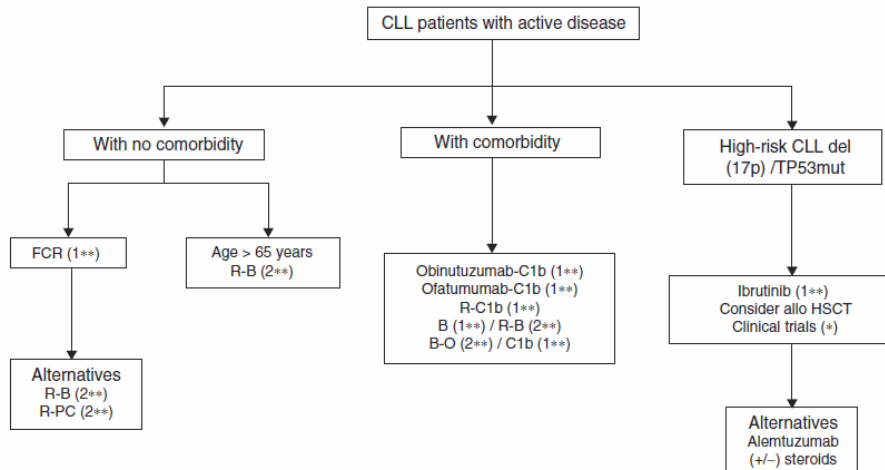
#### Treatment of patients with moderate or severe comorbidities

These patients are not usually candidates for treatment with purine analogs. The currently recommended treatment options are combinations of RB, bendamustine-ofatumumab, bendamustine in monotherapy and Clb in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody such as obinutuzumab, ofatumumab or rituximab (level of evidence 1 and 2). In patients with severe comorbidities (fragile patient), the goal should be to control symptoms and provide the best possible quality of life. Symptomatic treatments include Clb, cyclophosphamide or corticosteroids. Recently, Clb combined with an anti-CD20 monoclonal antibody is recommended in fragile patients with no TP53 deletion/mutation (level of evidence 1b).<sup>23,24</sup> Very old patients or patients with very compromised functional status to whom the administration of monoclonal antibodies may be questionable may continue to benefit from Clb monotherapy (2B category recommendation).<sup>18</sup> In any other case symptomatic supportive treatment is recommended.

#### Patients at very high biological risk

Patients at very high biological risk are those with del(17p) or TP53mut (level of evidence 1a). Ibrutinib is commonly accepted as first-line therapy in patients with del(17p) or TP53mut (level of evidence 1b).<sup>26,27</sup> Starting treatment with ibrutinib has been observed to be associated with peripheral lymphocytosis, which produces a peak at approximately day 30 and then progressively drops. This finding is not understood as a suboptimal response or lack of response to treatment, but as a side effect that does not affect PFS.<sup>27,28</sup> It has also been observed that the 2 most important adverse prognostic factors in patients with del(17p) treated with ibrutinib are the complex karyotype and the presence of bulky adenopathies.<sup>29-31</sup> On the other hand, Gilead Sciences SL, in agreement with the European Medicines Agency, recommends using first-line therapy with idelalisib in combination with rituximab in adult patients with CLL and del(17p)/TP53mut who are not suitable to receive any other treatment.<sup>32</sup> However, the use of idelalisib in combination with rituximab is recommended in CLL patients who have received at least one previous treatment line, regardless of TP53 status.<sup>28</sup> In this case, the following additional measures should be included: administration of anti-infective prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii*, clinical evaluation and periodic testing for the detection of cytomegalovirus (CMV) infections, and analysis of overall neutrophil count during the first 6 months of treatment with idelalisib and weekly in patients with a neutrophil count  $<1000 \text{ mm}^{-3}$ . In patients where BCR inhibitors are contraindicated, first-line therapy with steroid-associated alemtuzumab is recommended if accompanied by bulky nodal masses (level of evidence 2b, grade 2B recommendation)<sup>33,34</sup>. With other therapeutic regimens, such as R-CHOP, FCR or cyclophosphamide-fludarabine-alemtuzumab-rituximab, some degree of response may be obtained, but in a lower percentage and of a transient nature.





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

AlloHSCT: allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; B: bendamustine; C1b: chlorambucil; CP: cyclophosphamide; F: fludarabine; CLL: chronic lymphocytic leukemia; O: ofatumumab; R: rituximab.

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

#### Referenzen aus Leitlinie:

16. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164–74.
17. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Peterson BL, Gribben JG, Morrison VA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol*. 2011;29:1349–55.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 1; 2016 [accessed 2016]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#nhl](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nhl)
19. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:928–42.
20. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, de Paoli L, Cerri M, Ghilardi G, Chiarenza A, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126:1921–4.
21. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127:208–15.
22. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:303–9.
23. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101–10.
24. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multi-centre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1873–83.
25. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124:3841–9.
26. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:32–42.
27. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:213–23.
28. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Ibrutinib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997–1007.
29. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123:1810–7.
30. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer*. 2015;121:3612–21.
31. O'Brien S, Jaglowski S, Byrd JC, Bannerji R, Blum K, Fox CP, et al. Analysis of prognostic factors predictive of complete response (CR) to ibrutinib in patients with CLL/SLL. In: American Society of Hematology. 57th Annual Meeting & Exposition. 2015 (Poster).
32. European Medicines Agency. Zydelig. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/humanreferral\\_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/humanreferral_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f) [accessed 2016].
33. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:5616–23.
34. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004;103:3278–81.

---

**AWMF, 2017 [9].**

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

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

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche bezüglich Erstlinientherapie im Juni / November 2014

LoE/GoR

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



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

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

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

## Empfehlungen

### 4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

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

4.2.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlorambucil und CD20-Antikörper <i>sollten</i> 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird.
	Starker Konsens
4.3.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.
	Starker Konsens
4.4.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, <i>soll</i> eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.
	Konsens
4.5.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Im Verlauf <i>kann</i> eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapiedosis unter 50% nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden <i>soll</i> .
	Konsens

#### 4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie

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

#### 4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

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

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

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

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

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

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

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

#### Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

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

#### Neue Substanzen in der Erstlinientherapie

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

##### Referenzen aus Leitlinien

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



90. Bauer, K., et al., Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11: p. CD008079.
91. Skoetz, N., et al., Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 2(2): p. CD008078.
94. Burger, J.A., et al., Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014. 15(10): p. 1090-9.
95. Byrd, J.C., et al., Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*, 2015. 125: p. 2497-506.
96. O'Brien, S., et al., Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(10): p. 1409-1418.
97. Burger, J.A., et al., Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2015. 373(25): p. 2425-37.
109. Eichhorst, B., et al., First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2016.
110. Michallet, A.-S., et al., Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: Primary results from the randomised phase IIIb MABLE study. *Leukemia and Lymphoma*, 2015. Volume 56(Supplement 1): p. Abstract 88.
119. Schweighofer, C., et al., Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia – First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial. *Blood*, 2013. 122: p. Abstract 524.
120. Bergmann M, B.R., Eichhorst B, Bühler A, Fischer N, Eckart M, Vehling-Kaiser U, Jäger U, Hopfinger G, Wendtner CM, Fischer K, Emmerich B, Döhner H, Hallek M and Stilgenbauer S, Overall Survival In Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Treatment Indication Due To Disease Progression: Follow-Up Data Of The CLL1 Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG) *Blood*, 2013. 122: p. Abstract 4127.

---

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

### *American Society for Blood and Marrow Transplantation*

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

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- until May 28, 2015

##### LoE/GoR

- GRADE methodology

## Empfehlungen

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

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

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

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

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

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

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

## Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

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

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
2	(chronic OR b-cell):ti,ab,kw
3	(lymphocytic OR lymphoid* OR lymphatic* OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
4	leu*mia*:ti,ab,kw
5	cll:ti,ab,kw
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mai 2014 to present

## Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 08.05.2019

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

#	Suchfrage
	((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))543
8	((#7) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.05.2019

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]
2	(chronic[tiab] OR "b-cell"[tiab])
3	(((((lymphocytic[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphatic*[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab])
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	Lymphoma, Non-Hodgkin[mh:noexp] OR Lymphoma, B-Cell[mh:noexp]
7	(Non-Hodgkin*[ti] OR NonHodgkin*[ti] OR "b-cell"[ti]) AND lymphoma*[ti]
8	#5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
10	(((#9) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Garcia-Marco JA, Delgado J, Hernandez-Rivas JA, Ramirez Payer A, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al.** Update of the Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cronica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)* 2017;148(8):381.e381-381.e389.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05\\_Geltende-Fassung\\_Obinutuzumab\\_D-120.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Ibrutinib\\_nAWG\\_D-249.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-249.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Juni 2017 - Venetoclax [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-271/2017-06-15\\_Geltende-Fassung\\_Venetoclax\\_D-266.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-271/2017-06-15_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-266.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Idelalisib\\_D-256\\_D-222\\_D-135.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21\\_Geltende-Fassung\\_Ibrutinib\\_D-212.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf).
7. **Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, et al.** Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines committee of the American Society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(12):2117-2125.
8. **Ladzynski P, Molik M, Foltynski P.** A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev* 2015;41(2):77-93.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. 03.2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL\\_CLL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf).

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