



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

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

Venetoclax

Vom 16. Mai 2019

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	15
4. Verfahrensablauf .....	15
5. Beschluss .....	18
6. Anhang .....	24
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	24
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>28</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	28
2. Bewertungsentscheidung.....	28
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	28
2.2 Nutzenbewertung .....	28
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	28
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	28
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	28
2.2.4 Therapiekosten .....	28
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....</b>	<b>29</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	37
5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH .....	37

5.2	Stellungnahme der vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	78
5.3	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	82
5.4	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	109
5.5	Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	118
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b>	<b>137</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	137
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	157

## **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**

Das Arzneimittel Venclyxto® mit dem Wirkstoff Venetoclax wurde zunächst als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte für das Anwendungsgebiet

„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.“

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 15. Juni 2017 über die Nutzenbewertung von Venetoclax auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) beschlossen.

Aufgrund der Zulassung für weitere Anwendungsgebiete wurde der Orphan-Status für das Arzneimittel Venclyxto® aufgehoben, infolge dessen der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 9. November 2018 aufgefordert wurde, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. November 2018, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Venetoclax eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](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 vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Venetoclax nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

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

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Venetoclax (Venclyxto®) laut Fachinformation (Stand: Dezember 2018)**

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer 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, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

---

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

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) 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

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

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

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

- b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care

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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

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

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

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

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

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

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

- Idelalisib: Beschlüsse vom 15. September 2016 und 16. März 2017
- Ibrutinib: Beschlüsse vom 16. April 2015, 21. Juli 2016, 15. Dezember 2016 und 16. März 2017
- Venetoclax: Beschluss vom 15. Juni 2017 (wird durch den vorliegenden Beschluss ersetzt)
- Obinutuzumab: Beschluss vom 5. Februar 2015

zu 4.

a) 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

Bezugnehmend auf die Formulierung des Anwendungsgebiets wird vorausgesetzt, dass die Patienten nur für einen der zwei Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi: Idelalisib oder Ibrutinib) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.

Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sprechen deutlich schlechter auf eine Chemo-Immuntherapie an, eine Remission ist meist nur von kurzer Dauer. Daher wird für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine Chemo-Immuntherapie nicht als eine regelhaft geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Vom Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, die für einen der beiden BCRi nicht geeignet sind und nicht vorbehandelt sind, als auch Patienten, die vorbehandelt sind und ein Therapieversagen aufweisen.

Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation liegen mehrere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

Für den Wirkstoff Ibrutinib wurde gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind, festgestellt (Beschluss vom 21. Juli 2016).

Für Idelalisib in Kombination mit Rituximab wurde gegenüber Best-Supportive-Care für Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. März 2017).

Mit Beschluss vom 16. März 2017 wurde Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab für die Behandlung von Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, kein Zusatznutzen attestiert.

Leitlinien empfehlen in der vorliegenden Therapiesituation eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib in Kombination mit Rituximab, letzteres jedoch nur, wenn keine anderen Therapieoptionen geeignet sind.

Nach dem Versagen von Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab gibt es keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor. Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.

b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Laut Leitlinien kann für Patienten, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor ein Therapieversagen auftrat, der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi empfohlen werden.

Es existiert jedoch keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor. Gleichwohl wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einem Therapieversagen unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.

Für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wurde für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab in der Nutzenbewertung festgestellt (Beschluss vom 16. März 2017). Allerdings ist für Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat, eine Re-Therapie mit einer Chemo-Immuntherapie im Anschluss an eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs in der Regel nicht angezeigt, weshalb sich der Zusatznutzen nicht ohne weiteres auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen lässt.

Laut Beschluss vom 16. März 2017 liegt für Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab für die Behandlung von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, kein Zusatznutzen vor.

Zusammengefasst sind daher die Kombinationen Ibrutinib und Bendamustin und Rituximab sowie Idelalisib und Ofatumumab derzeit keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet.

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

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

- a) Erwachsene Patienten mit CLL, 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse entsprechender Teilpopulationen der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 herangezogen.

Die pivotalen Studie M13-982 ist eine einarmige, nicht kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax in Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion aufwiesen. Untersucht wurden insgesamt 158 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, zu einem geringen Anteil auch Patienten ohne vorherige CLL-Behandlung. Die Studie wurde an insgesamt 40 Zentren in Europa, Nordamerika und Australien durchgeführt.

Der Einschluss der Patienten erfolgte in zwei Phasen, zunächst im Rahmen der Hauptkohorte, später ergänzt durch eine Sicherheitskohorte. Nach einer initialen Aufdosierung wurden die Patienten mit kontinuierlich 400 mg Venetoclax einmal täglich behandelt. Die Aufdosierungsphase der 107 Patienten in der Hauptkohorte betrug 4 Wochen; allein für die 51 Patienten der später eingeschlossenen Sicherheitskohorte erfolgte die Aufdosierung gemäß dem in der Fachinformation abgebildeten 5-wöchigen Schema. Die Verlängerung der Aufdosierungsphase wurde maßgeblich mit dem Ziel eingeführt, das Risiko für ein Tumorzellsyndrom zu minimieren. Wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien bestanden zwischen der Hauptkohorte und der Sicherheitskohorte ansonsten nicht.

Primärer Studienendpunkt war die Gesamtansprechrate nach Kriterien der iwCLL-Arbeitsgruppe des National Cancer Instituts<sup>2</sup>. Neben weiteren Endpunkten des Therapieansprechens wurden das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben

---

<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 Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.



(PFS), der Anteil an Patienten mit allogener Stammzelltransplantation sowie unerwünschte Ereignisse als sekundäre Endpunkte erhoben. Die minimale Resterkrankung (MRD), Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten, erhoben mittels der Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums (MDASI) und des patientenberichteten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in Verbindung mit dem Zusatzmodul CLL16, wurden darüber hinaus erhoben.

In der zweiarmigen, nicht kontrollierten, supportiven Phase-II-Studie M14-032 wurden US-amerikanische CLL-Patienten an mehreren Zentren nach Vortherapie mit einem B-Zellrezeptor-Inhibitor (91 Patienten nach Ibrutinib-Therapie und 36 Patienten nach Idelalisib-Therapie) untersucht. Die Patienten wurden unabhängig vom Vorliegen einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation eingeschlossen. Die Studienpatienten wurden fachinformationskonform einschleichend aufdosiert und schließlich mit 400 mg Venetoclax täglich weiterbehandelt. Erhoben wurden auch in dieser Studie Endpunkte des Ansprechens, das Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse sowie Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität mittels entsprechender Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CLL16.

Als relevante Teilpopulation für die vorliegende Fragestellung definiert der pharmazeutische Unternehmer dabei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die sowohl in der Aufdosierungsphase als auch im weiteren Studienverlauf der Fachinformation entsprechend dosiert wurden. Für die Studie M14-032 trifft dies auf mehr als 80 % der Patienten zu, weshalb hilfsweise die Gesamtstudienpopulation herangezogen wurde. Für die Studie M13-982 bildete der pharmazeutische Unternehmer hingegen eine Subpopulation, die Venetoclax zulassungskonform erhalten hat, da dies nur für einen geringeren Anteil zutreffend war. Insgesamt werden ausgehend von beiden Studien Ergebnisse zu 131 Patienten dargestellt.

Einzelne Ergebnisse dieses Patientenpools stellt der pharmazeutische Unternehmer in der Zusammenfassung beschreibend Ergebnissen aus verschiedenen Ibrutinib-Studien (RESONATE-17, NCT01105247, NCT01109069) gegenüber.

Auf Grundlage des vorliegenden, nicht adjustierten historischen Vergleichs können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von erwachsenen 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, getroffen werden. Der Zusatznutzen für diese Patientenpopulation ist nicht belegt.

Selbst unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen und insbesondere der Größe der beschriebenen Behandlungseffekte im historischen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, kann nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass potenzielle Unterschiede maßgeblich auf systematische Verzerrung zurückzuführen sind, beispielsweise aufgrund relevanter Unterschiede zwischen den gegenübergestellten Populationen.

Für die vorliegenden Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, kann unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation von Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation eine Behandlung mit Venetoclax gemäß Fachinformation in der patientenindividuellen Abwägung jedoch in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Begründung

Für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse entsprechender Patienten der Studie M14-032 herangezogen.

Für diese Fragestellung ist nur der Teil der Patienten aus Studie M14-032 relevant, der keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweist; aus Studie M13-982 sind hierbei keine Patienten zu berücksichtigen, da nur Patienten mit 17p-Deletion eingeschlossen wurden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgehend von der Gesamtstudienpopulation von M14-032 gebildete Teilpopulation umfasst lediglich 14 Patienten.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt selektiv Ergebnissen der identifizierten, sehr kleinen Teilpopulation aus Studie M14-032 Ergebnissen von Patienten aus verschiedenen Ibrutinib-Studien (RESONATE-17, NCT01105247, NCT01109069) gegenüber. Dabei handelt es sich um einen nicht adjustierten historischen Vergleich.

Dieses Vorgehen ist im vorliegenden Fall insgesamt nicht geeignet vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Aussagen dazu, inwieweit das Gesamtüberleben unter Behandlung mit Venetoclax in ähnlicher Größenordnung wie unter Behandlung mit Ibrutinib liegt, sind auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse nicht valide möglich.

Insgesamt ist der Zusatznutzen für 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 belegt.

Für die vorliegenden Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat, kann unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation dieser Patienten eine Behandlung mit Venetoclax gemäß Fachinformation in der patientenindividuellen Abwägung jedoch in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Bewertung von Venclyxto® mit dem Wirkstoff Venetoclax nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status in folgendem Anwendungsgebiet:

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer 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, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.“

In der Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) 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
- b) 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

#### Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination Rituximab oder Best-Supportive-Care festgelegt. Letzteres nur für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem BCRI.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse von Teilpopulationen aus den nicht vergleichenden Studien M13-982 und M14-032 heran und stellt diese zusätzlich nicht adjustiert Ergebnissen aus Studien gegenüber, in denen Ibrutinib untersucht wurde.

Die vorgelegten Nachweise sind aufgrund der geringen Aussagekraft nicht geeignet, den Zusatznutzen von Venetoclax zu bewerten. Insgesamt ist der Zusatznutzen für Teilpopulation a) nicht belegt.

#### Patientengruppe b)

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Nachweis des Zusatznutzens in Patientengruppe b) ebenfalls Ergebnisse einer Teilpopulation aus der nicht vergleichenden Studie M14-032 heran und stellt diese zusätzlich nicht adjustiert Ergebnissen aus Studien gegenüber, in denen Ibrutinib untersucht wurde.

Die vorgelegten Nachweise sind aufgrund der geringen Aussagekraft insgesamt nicht geeignet, den Zusatznutzen von Venetoclax zu bewerten. Somit ist ein Zusatznutzen für Patientengruppe b) nicht belegt.

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen sind dem vorangegangenen Beschluss zu Venetoclax in der bewertungsgegenständlichen Indikation entnommen. Die hier herangezogenen Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die Anteilswerte zur Unterteilung in die Teilpopulationen mit und ohne 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation, sowie die Anteilswerte bezüglich der Patienten, die für BCRI geeignet sind oder nicht, ist als unsicher einzuschätzen.

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

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Venclyxto® (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. April 2019):

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

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

Patienten, die aufgrund relevanter kardiovaskulärer Erkrankung für die Behandlung mit einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor ungeeignet sind, wurden in der Studie M13-982 nicht untersucht.

## 2.4 Therapiekosten

a) 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

und

b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

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

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Idelalisib + Rituximab <sup>3</sup>				
Idelalisib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

<sup>3</sup> Dosierung von Idelalisib in Kombination mit Rituximab gemäß dem in der Fachinformation abgebildeten Schema in der Studie GS-US-312-0116.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Rituximab	einmalig zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20	8 Zyklen	1	8
Best-Supportive-Care (BSC) <sup>4</sup>				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax <sup>5</sup>	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 2 x 10 mg Woche 2: 1 x 50 mg Woche 3: 1 x 100 mg Woche 4: 2 x 100 mg Woche 5ff: 4 x 100 mg	365	14 x 10 mg 7 x 50 mg 1 369 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	3 x 140 mg	365	1 095 x 140 mg
Idelalisib + Rituximab					
Idelalisib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m <sup>2</sup> Zyklus 2-8:	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-8:	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg	8	3 x 100 mg 15 x 500 mg

<sup>4</sup> Bei einem Vergleich gegenüber BSC auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

<sup>5</sup> Berechnung für das erste Behandlungsjahr. Im Folgejahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1 460 Tabletten á 100 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstag e/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	500 mg/m <sup>2</sup>	950 mg	Zyklus 2-8: 2 x 500 mg		
Best-Supportive-Care (BSC)					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>DFL: Durchstechflasche; TBL: Tablette</i>					

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

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

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € <sup>6</sup> Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € <sup>7</sup>		
	<u>Prämedikation</u>			
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol	14,76 €	8	29,52 €
		1,36 € <sup>8</sup>	8	1,36 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Dezember 2017, eingegangen am 21. Dezember 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. März 2018 statt.

<sup>6</sup> GOP-Ziffer 32781.

<sup>7</sup> GOP-Ziffer 32614.

<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.

Am 22. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Venetoclax beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. November 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Venetoclax beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2019 29. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL



Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status)**

Vom 16. Mai 2019

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

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Venetoclax in der Fassung des Beschlusses vom 15. Juni 2017 (BAnz AT 14.07.2017 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Venetoclax wie folgt ergänzt:

## Venetoclax

Beschluss vom: 16. Mai 2019

In Kraft getreten am: 16. Mai 2019

BAnz AT 5. Juli 2019 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Fachinformation Stand Dezember 2018):**

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, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

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

- a) 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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Ibrutinib

*oder*

Idelalisib + Rituximab

*oder*

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

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) 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

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

- b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

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

---

<sup>9</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-82) sofern nicht anders indiziert.

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

- a) 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

ca. 200 bis 540 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

ca. 100 bis 160 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Venclyxto® (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. April 2019):

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

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

Patienten, die aufgrund relevanter kardiovaskulärer Erkrankung für die Behandlung mit einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor ungeeignet sind, wurden in der Studie M13-982 nicht untersucht.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

- a) 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

und

- b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax	
Gesamt	80.022,20 € <sup>10</sup>

<sup>10</sup> Unter Berücksichtigung der initialen 5-wöchigen Aufdosierung, die bei Anwendung über ein Jahr hinaus für die Folgejahre entfällt. Jahrestherapiekosten in den Folgejahren: 85.010,59 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Gesamt	77.696,09 €
Idelalisib + Rituximab	
Idelalisib	52.040,00 €
Rituximab	26.507,36 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	42,28 €
Gesamt	78.589,64 €
Best-Supportive-Care (BSC) <sup>11</sup>	
Gesamt	patientenindividuell unterschiedlich

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

<sup>11</sup> Bei einem Vergleich gegenüber BSC auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

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

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

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**





**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Venetoclax  
(Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status)**

Vom 16. Mai 2019

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

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Venetoclax in der Fassung des Beschlusses vom 15. Juni 2017 (BAnz AT 14.07.2017 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Venetoclax wie folgt ergänzt:

**Venetoclax**

Anwendungsgebiet (laut Fachinformation Stand Dezember 2018):

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, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

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



oder

**Best-Supportive-Care**

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a) 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

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

- b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

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

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

- a) Erwachsene Patienten mit CLL, 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

ca. 200 bis 540 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

ca. 100 bis 160 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. April 2019):

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

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

Patienten, die aufgrund relevanter kardiovaskulärer Erkrankung für die Behandlung mit einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor ungeeignet sind, wurden in der Studie M13-982 nicht untersucht.

**4. Therapiekosten**

Jahrestherapiekosten:

- a) 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

und

- b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Venetoclax	
Gesamt	80 022,20 € <sup>2</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Ibrutinib	
Gesamt	77 696,09 €

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-82) sofern nicht anders indiziert.

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



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Idelalisib + Rituximab</b>	
Idelalisib	52 040,00 €
Rituximab	26 507,36 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	42,28 €
<b>Gesamt</b>	<b>78 589,64 €</b>
<b>Best-Supportive-Care (BSC)<sup>3</sup></b>	
<b>Gesamt</b>	<b>patientenindividuell unterschiedlich</b>

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Idelalisib + Rituximab</b>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8	568 €

II.

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

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

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>3</sup> Bei einem Vergleich gegenüber BSC auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

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

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

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

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status)

### Steckbrief

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

### Fristen

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

## Bemerkungen

Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415)

- [Modul 1 \(371,4 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2773/2018-11-22\\_Modul1\\_Venetoclax.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2773/2018-11-22_Modul1_Venetoclax.pdf))
- [Modul 2 \(1,0 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2774/2018-11-22\\_Modul2\\_Venetoclax.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2774/2018-11-22_Modul2_Venetoclax.pdf))
- [Modul 3A \(1,3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2775/2018-11-22\\_Modul3A\\_Venetoclax.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2775/2018-11-22_Modul3A_Venetoclax.pdf))

- **Modul 3B (1,3 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2776/2018-11-22\\_Modul3B\\_Venetoclax.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2776/2018-11-22_Modul3B_Venetoclax.pdf))
- **Modul 4A (6,6 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2777/2018-11-22\\_Modul4A\\_Venetoclax.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2777/2018-11-22_Modul4A_Venetoclax.pdf))
- **Modul 4B (9,0 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2778/2018-11-22\\_Modul4B\\_Venetoclax.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2778/2018-11-22_Modul4B_Venetoclax.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2,5 MB, PDF)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2780/2018-12-01\\_Informationen-zVT\\_Venetoclax\\_D-415.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2780/2018-12-01_Informationen-zVT_Venetoclax_D-415.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Venetoclax (Venclyxto®)

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer 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, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, 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, ist:

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

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

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

b) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat, ist:

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

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

Stand der Information: Februar 2018

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

### Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/419/>

01.03.2019



- [Nutzenbewertung IQWiG \(284,5 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2779/2018-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Venetoclax\\_D-415.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2779/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-415.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2019
- Mündliche Anhörung: 08.04.2019  
Bitte melden Sie sich bis zum 01.04.2019 [per E-Mail](#)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

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

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

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

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Venetoclax%20-%202018-12-01-D-415>) mit Betreffzeile

*Stellungnahme - Venetoclax - 2018-12-01-D-415*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

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

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

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

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/271/>)
- [Verfahren vom 01.12.2018 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/418/>)

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

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

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

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige 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	21.03.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.03.2019
Janssen-Cilag GmbH	22.03.2019
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.03.2019

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

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

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spektrum der CLL einen neuartigen Wirkansatz, der zur Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit der Tumorzellen führt. Mit der Verfügbarkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR) profitieren Patienten zum ersten Mal von einer verträglichen Therapie, die mit einer zeitlich begrenzten Therapiedauer eine tiefe und lang anhaltende Wirksamkeit erreicht. Die Möglichkeit, ein zielgerichtetes, chemotherapiefreies Anti-CLL-Regime nach einer definierten Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.</p> <p><b>Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten im Anwendungsgebiet A (Venetoclax in Kombination mit Rituximab):</b></p> <p>Für die Nutzenbewertung von VenR im AWG A differenziert der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zwischen zwei Patientenpopulationen und bestimmt die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien:</p> <p><i>Teilpopulation I (CIT-Population)</i> Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie. Im vorliegenden AWG stellen Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR), Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) und Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (CbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar.</li></ul> <p><i>Teilpopulation II (Hochrisiko-Population)</i> Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best Supportive Care (BSC) (1)</li></ul> <p>Das IQWiG kommt in seinem Bewertungsbericht zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen für VenR im vorliegenden Anwendungsgebiet für keine der</p>	<p>Würdigung der Stellungnahmen zu Anwendungsgebiet A siehe Zusammenfassende Dokumentation zu D-414.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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



Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten im AWG A

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8ff.	<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Die randomisierte, kontrollierte MURANO-Studie wird vom IQWiG nicht zur Bewertung des Zusatznutzens der CIT-Population herangezogen. Die Einschätzung des IQWiG ist nach Ansicht von AbbVie nicht gerechtfertigt.</p> <p>Als ZVT hat der G-BA für Teilpopulation I (CIT-Population): „eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie“ festgelegt. Er konkretisiert, dass im vorliegenden AWG FCR, BR und CbR etablierte und zugelassene Therapieoptionen darstellen. Zusätzlich sei für Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Vortherapien noch Ibrutinib in Kombination mit BR von der ZVT umfasst (1).</p> <p>Aus Sicht von AbbVie bildet die MURANO-Studie diese ZVT mit BR als Vergleichsarm ab, sodass eine hochwertige Evidenzbasis zur Ableitung eines Zusatznutzens für VenR bei vorbehandelten Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT mit BR die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, vorliegt.</p> <p>Die Umsetzung der ZVT durch die MURANO-Studie ist aus folgenden Gründen als adäquat zu bewerten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Wahl des Vergleichsarms entspricht dem aktuellen</li> </ol>	

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>medizinischen Erkenntnisstand, da der Einsatz von BR für diese Patientenpopulation angezeigt und etabliert ist. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine andere Therapieoption vorzuziehen wäre.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Die MURANO-Studie bildet die reale Versorgungspraxis für CIT-geeignete Patienten bestmöglich ab, da BR unter den CIT im Rezidiv den bedeutendsten Stellenwert innehat.</li> <li>3. Die individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes mit dem Patienten für den Studieneinschluss bildet die Abwägung der patientenindividuellen ZVT hinreichend ab. Zudem wurde sichergestellt, dass keine Patienten in die CIT-Population eingeschlossen wurden, die nicht geeignet für eine BR-Therapie sind.</li> </ol> <p><i>Zu 1.</i></p> <p>Das IQWiG kritisiert bezüglich der Umsetzung der patientenindividuellen CIT für die CIT-Population, dass nicht ersichtlich sei, ob andere Therapieoptionen als die im Vergleichsarm abgebildete CIT unter klinischen Aspekten vorzuziehen gewesen wären. Weiter wird ausgeführt, dass auch eine Wiederholung der Primärtherapie für die Patienten in Frage gekommen wäre und ein Großteil der Patienten der MURANO-Studie mit FCR vorbehandelt sei.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie lässt sich aus den gültigen Therapieleitlinien und relevanter Evidenz keine ausschließliche Empfehlung zur Wiederholung der Primärtherapie ableiten. Für die patientenindividuelle Therapieentscheidung</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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



Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, für die eine CIT mit BR die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.							
S. 10	<p><b>Medizinischer Zusatznutzen für die CIT-Population</b></p> <p>Mit der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie MURANO liegt für die CIT-Population ein hochwertiger direkter Vergleich gegenüber der ZVT vor. Für diese Fragestellung wurde eine Teilpopulation (VenR-Arm: N=74; BR-Arm: N=66) der gesamten Studienpopulation (VenR-Arm: N=194; BR-Arm: N=195) gebildet. Basierend darauf wurden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Modul 4A des vorgelegten Nutzendossiers basierend auf dem Datenschnitt vom 8. Mai 2018 beschrieben (18).</p> <p>Tabelle 1 stellt die statistisch signifikanten Ergebnisse für die CIT-Population in patientenrelevanten Endpunkten dar.</p> <table border="1" data-bbox="277 1031 1263 1211"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1031 689 1118">Nutzendimension Endpunkt</th> <th data-bbox="689 1031 1263 1118">Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1118 689 1166">Mortalität</td> <td data-bbox="689 1118 1263 1166"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1166 689 1211">Gesamtüberleben</td> <td data-bbox="689 1166 1263 1211"></td> </tr> </tbody> </table>	Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR <sup>a</sup>	Mortalität		Gesamtüberleben		
Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR <sup>a</sup>							
Mortalität								
Gesamtüberleben								

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="280 531 689 778">                     HR [95 %-KI] p-Wert<sup>a</sup> (Log-Rank-Test)  <i>Analyse zur AHR<sub>15</sub><sup>b</sup></i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)                 </td> <td data-bbox="689 531 1256 778">                     0,32 [0,10; 1,02] 0,0426  [0,14; 0,75] 0,0544                 </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="280 778 1256 826"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="280 826 1256 874"><b>Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 874 689 938">HR [95 %-KI]; p-Wert<sup>a</sup></td> <td data-bbox="689 874 1256 938">0,13 [0,07; 0,23]; &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="280 938 1256 1010"><b>Gesamtansprechrates, Ansprechdauer, komplette Remissionsrate, partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1010 689 1082"><b>ORR</b> RR [95 %-KI]; p-Wert</td> <td data-bbox="689 1010 1256 1082">1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1082 689 1153"><b>DOR<sup>d</sup></b> HR [95 %-KI]; p-Wert<sup>a</sup></td> <td data-bbox="689 1082 1256 1153">0,14 [0,07; 0,26]; &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1153 689 1225"><b>CR-Rate</b> RR [95 %-KI]; p-Wert</td> <td data-bbox="689 1153 1256 1225">2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="280 1225 1256 1265"><b>Minimale Resterkrankungsrate im Blut</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1265 689 1337"><b>MRD-Rate</b> RR [95 %-KI]; p-Wert</td> <td data-bbox="689 1265 1256 1337">3,00 [2,03; 4,44]; &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="280 1337 1256 1374"><b>Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</b></td> </tr> </table>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> (Log-Rank-Test)  <i>Analyse zur AHR<sub>15</sub><sup>b</sup></i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)	0,32 [0,10; 1,02] 0,0426  [0,14; 0,75] 0,0544	<b>Morbidität</b>		<b>Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)</b>		HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,13 [0,07; 0,23]; < 0,0001	<b>Gesamtansprechrates, Ansprechdauer, komplette Remissionsrate, partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)</b>		<b>ORR</b> RR [95 %-KI]; p-Wert	1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051	<b>DOR<sup>d</sup></b> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,14 [0,07; 0,26]; < 0,0001	<b>CR-Rate</b> RR [95 %-KI]; p-Wert	2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139	<b>Minimale Resterkrankungsrate im Blut</b>		<b>MRD-Rate</b> RR [95 %-KI]; p-Wert	3,00 [2,03; 4,44]; < 0,0001	<b>Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</b>		
HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> (Log-Rank-Test)  <i>Analyse zur AHR<sub>15</sub><sup>b</sup></i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)	0,32 [0,10; 1,02] 0,0426  [0,14; 0,75] 0,0544																							
<b>Morbidität</b>																								
<b>Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)</b>																								
HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,13 [0,07; 0,23]; < 0,0001																							
<b>Gesamtansprechrates, Ansprechdauer, komplette Remissionsrate, partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)</b>																								
<b>ORR</b> RR [95 %-KI]; p-Wert	1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051																							
<b>DOR<sup>d</sup></b> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,14 [0,07; 0,26]; < 0,0001																							
<b>CR-Rate</b> RR [95 %-KI]; p-Wert	2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139																							
<b>Minimale Resterkrankungsrate im Blut</b>																								
<b>MRD-Rate</b> RR [95 %-KI]; p-Wert	3,00 [2,03; 4,44]; < 0,0001																							
<b>Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</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 data-bbox="271 528 689 587">HR [95 %-KI]; p-Wert<sup>a</sup></td> <td data-bbox="689 528 1263 587">0,13 [0,07; 0,26]; &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="271 587 1263 635"><b>Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen<sup>e</sup></b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 635 689 911"> <b>Zeit bis zum Wiederauftreten<sup>d</sup></b>                      HR                      [95 %-KI]                      p-Wert<sup>b</sup> (Log-Rank-Test)   <i>Analyse zur AHR<sub>15</sub><sup>b</sup></i>                      [85 %-KI]                      p-Wert (Cox-PH-Model)                 </td> <td data-bbox="689 635 1263 911">                     0,42                      [0,16; 1,11]                      0,0652                       [0,21; 0,86]                      0,0795                 </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="271 911 1263 959"><b>Verträglichkeit</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="271 959 1263 1007"><b>Jegliche SUE</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1007 689 1066">HR [95 %-KI]; p-Wert</td> <td data-bbox="689 1007 1263 1066">0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="271 1066 1263 1321">                     a: Stratifizierte Analyse                      b: Zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf <math>\alpha = 0,15</math>                      c: Nur Patienten mit Ansprechen gingen in die Analyse ein.                      d: Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde.                 </td> </tr> </table>	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,13 [0,07; 0,26]; < 0,0001	<b>Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen<sup>e</sup></b>		<b>Zeit bis zum Wiederauftreten<sup>d</sup></b> HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> (Log-Rank-Test)  <i>Analyse zur AHR<sub>15</sub><sup>b</sup></i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)	0,42 [0,16; 1,11] 0,0652  [0,21; 0,86] 0,0795	<b>Verträglichkeit</b>		<b>Jegliche SUE</b>		HR [95 %-KI]; p-Wert	0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046	a: Stratifizierte Analyse b: Zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $\alpha = 0,15$ c: Nur Patienten mit Ansprechen gingen in die Analyse ein. d: Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde.		
HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,13 [0,07; 0,26]; < 0,0001															
<b>Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen<sup>e</sup></b>																
<b>Zeit bis zum Wiederauftreten<sup>d</sup></b> HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> (Log-Rank-Test)  <i>Analyse zur AHR<sub>15</sub><sup>b</sup></i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)	0,42 [0,16; 1,11] 0,0652  [0,21; 0,86] 0,0795															
<b>Verträglichkeit</b>																
<b>Jegliche SUE</b>																
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046															
a: Stratifizierte Analyse b: Zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $\alpha = 0,15$ c: Nur Patienten mit Ansprechen gingen in die Analyse ein. d: Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde.																

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



Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der CIT-Population</p> <p>Tabelle 2 zeigt die zugehörigen Überlebensraten.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

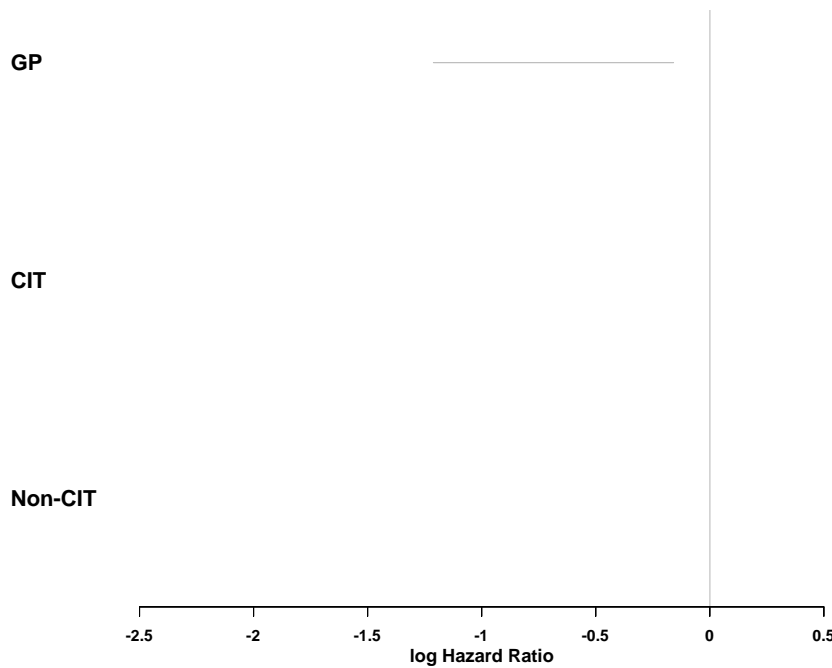
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestätigt die bereits mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests gezeigte Überlegenheit von VenR gegenüber BR in der CIT-Population (10, 19).</p>  <p style="text-align: center;">-2.5    -2    -1.5    -1    -0.5    0    0.5 log Hazard Ratio</p>	

Abbildung 2: Erfüllung der notwendigen Datenkonstellation für die Anwendung der Anhebungsregel. Dargestellt ist das logarithmierte HR mit zugehörigem 95 %-KI; vertikaler Strich stellt Nulleffekt dar; GP=Gesamtpopulation (CIT-Population + Non-CIT-Population)

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

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>angesehen wird (1). Da die B-Symptomatik – auch die Einzelsymptome Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß – in der vorliegenden Studie kontinuierlich dokumentiert wurde, ist AbbVie der Forderung des G-BA zum Nachweis von Vorteilen in patientenrelevanten Endpunkten im Dossier nachgekommen. Da die Aussagekraft eines Vergleiches der Häufigkeit von B-Symptomen zu ausgewählten Zeitpunkten limitiert ist, wurde eine Operationalisierung anhand von Überlebenszeitanalysen gewählt.</p> <p>Das Ergebnis der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen bei Patienten in der CIT-Population, die zu Studienbeginn B-Symptome hatten, ist: HR 0,42 [95-KI 0,16; 1,11] p=0,0652.</p> <p>Die knapp verfehlte statistische Signifikanz ist auf den Powerverlust bei der Analyse einer Teilpopulation zurückzuführen. Die Voraussetzungen zur Anwendung der sogenannten Anhebungsregel zur bedingten Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % sind im Falle des Endpunktes Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen in der Operationalisierung der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Analysen für die Gesamtpopulation sind statistisch signifikant (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,30; 0,91]; 0,0180).</li> <li>2. Das Ergebnis der Zielpopulation (in diesem Fall CIT-Population) ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,42 [0,16; 1,11]; 0,0652), zeigt aber wie auch die Nicht-Zielpopulation einen gleichgerichteten Behandlungseffekt.</li> <li>3. Es liegt kein signifikanter Interaktionstest zwischen der</li> </ol>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass die Nebenwirkungen von VenR durch Standardmaßnahmen handhabbar sind (23).</p> <p>Die Patienten der CIT-Population profitieren von der konsistenten Überlegenheit von VenR gegenüber BR in allen patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität, ohne einer höheren Belastung durch Nebenwirkungen ausgesetzt zu sein. Daher ist zusammenfassend für VenR bei vorbehandelten Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT mit BR die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	
S. 11	<p><b>Bestverfügbare Evidenz ist für die Hochrisiko-Population heranzuziehen</b></p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass zur Zusatznutzenbewertung von VenR die vorliegende bestverfügbare Evidenz herangezogen werden sollte. Für die Hochrisiko-Population (erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist) liegt ebenfalls hochwertige Evidenz aus einer Subpopulation der randomisierten, kontrollierten MURANO-Studie vor.</p> <p>Das IQWiG schreibt, dass „die vom pU betrachteten Daten keine Aussage zum Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung“ (24) erlauben.</p>	

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)
	BR stellt für diese Fragestellung zwar keine vom G-BA vergebene ZVT dar, dennoch liegt für die Hochrisiko-Population ein aktiver Vergleich von VenR gegenüber BR aus einer randomisierten, kontrollierten Studie vor. Dies stellt damit die beste verfügbare Evidenz für diese Teilpopulation des AWG dar.	
S. 23 Z. 16ff	<p><b>Die Kombination von Bendamustin und Rituximab ist im Anwendungsgebiet zugelassen</b></p> <p>Das IQWiG merkt in seinem Bewertungsbericht an, dass die Angaben zu den Kosten der Therapie „unter dem Vorbehalt des fraglichen Zulassungsstatus dieser genannten Kombination“ (24) erfolgen.</p> <p>Das AWG von Rituximab, als später zugelassener Kombinationspartner, umfasst im Wortlaut u. a. die Zulassung „in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie“(25). Bendamustin ist ausweislich des ATC-Codes (L01AA09) als Alkylans eindeutig den Chemotherapeutika zuzuordnen (26). Folglich beinhaltet die Zulassung von Rituximab auch eine Kombination von Rituximab mit Bendamustin. Als monoklonaler Antikörper fällt Rituximab in Deutschland in die Zuständigkeit des Paul Ehrlich Instituts (PEI), welches im Rahmen eines vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens die Zulassung von BR in der R/R CLL bestätigte (15).</p> <p>Dieser Einschätzung folgt auch der G-BA in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren und bei der Ableitung der zweckmäßigen</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)
	Vergleichstherapie anhand der gültigen Kriterien im Rahmen der Beratung gemäß § 35a SGB V (1, 27). Der Zulassungsstatus von BR im vorliegenden AWG ist daher nicht anzuzweifeln.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15	<p><b>Best Supportive Care ist keine vergleichbare Therapie für das Anwendungsgebiet von Venetoclax</b></p> <p>In Tabelle 2 des Bewertungsberichtes listet das IQWiG die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die eine del(17p) und/oder TP53 Mutation aufweisen oder für die aus anderen Gründen eine CIT nicht angezeigt ist, auf. Entsprechend der Festlegung durch den G-BA wird für diese Patientenpopulation (Hochrisiko-Population) Ibrutinib, Idelalisib mit Rituximab oder BSC als ZVT herangezogen.</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass BSC nur für solche Patienten und Patientinnen von der ZVT umfasst ist, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat.</p> <p>Vernachlässigt wird jedoch, dass für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit BCRi versagt hat, die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi angezeigt ist (28). Dies bestätigen sowohl internationale Leitlinien als auch die deutsche S3-Leitlinie für CLL. Diese empfehlen für diese Patienten ausdrücklich, dass eine bestmögliche Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen sollte, was den Stellenwert medikamentöser Therapieoptionen für diese Patientenpopulation unterstreicht (3, 13).</p> <p>Entsprechend erläutert der G-BA in seiner Niederschrift zur Beratung nach § 35a SGB V zu Venetoclax (2017-B-170): „Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Idelalisib in Kombination mit Rituximab in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu BSC angesehen.“ (1).</p> <p>BSC wird sowohl nach nationaler als auch nach internationaler Expertenmeinung ausschließlich für Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht mehr für Anti-CLL Therapien geeignet sind, empfohlen. Für die von BSC umfassten Maßnahmen gibt es keine einheitliche Definition.</p> <p>Darüber hinaus geht AbbVie davon aus, dass für Patienten im AWG von Venetoclax eine eindeutige Therapieindikation besteht. Daher ist BSC für die vorliegende Therapiesituation nicht angezeigt und zählt keinesfalls zu den Standardtherapien im AWG. In Folge ist der Anteil der Patienten, die ausschließlich palliativ symptomorientiert behandelt werden, aufgrund der Verfügbarkeit neuer, gut verträglicher Therapien nicht hinreichend groß.</p> <p>BSC stellt aus diesen Gründen aus Sicht von AbbVie für die Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax oder VenR in Frage kommen, keine vergleichbare Therapie dar.</p>	

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. 26	<p><b>Jahrestherapiekosten von Venetoclax mit Rituximab im dritten Jahr</b></p> <p>Mit der Zulassung von VenR für vorbehandelte Patienten, profitieren Patienten in der CLL erstmalig von einer zeitlich begrenzten und gleichzeitig zielgerichteten Therapie.</p> <p>In Modul 3A wird die Anwendung über drei Jahre hinweg dargestellt, da hier aufgrund einer Auftitrierungsphase und der zeitlich begrenzten Einnahme Unterschiede im Behandlungsmodus bzw. der Behandlungsdauer von Venetoclax pro Jahr bestehen. Zur besseren Vergleichbarkeit werden bei kontinuierlichen Therapien der ZVT ohne zeitliche Begrenzung ebenfalls drei Jahre dargestellt.</p> <p>Das IQWiG kommentiert im Abschnitt 3.2.5 sowie Tabelle 8 seines Bewertungsberichtes, dass die Angabe für die Arzneimittelkosten für VenR für das Jahr 3 unterschätzt seien, weil der anfallende Verwurf nicht berücksichtigt wird.</p> <p>In Jahr 3 fallen 35 Behandlungstage mit einem Verbrauch von 1 x täglich 400 mg Venetoclax an (29). Somit ergibt sich ein Verbrauch von <math>35 \times 4 = 140</math> Filmtabletten à 100 mg. Die im Nutzendossier dargestellten Therapiekosten von 8.151,70 € pro Patient in Jahr 3 sind mit der größten verfügbaren Packung Venetoclax (Venclyxto®, 100 mg, 112 Filmtabletten, Pharmazentralnummer (PZN) 12448817) tablettengenau berechnet.</p> <p>Ein alternatives Vorgehen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der gemäß Zulassung begrenzten Therapiedauer, bei dem der Verwurf berücksichtigt wird, besteht darin unterschiedliche</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Rahmen der Dossiereinreichung wurden dem G-BA somit die aktuellsten Studiendaten – mit einem medianen Follow-Up der Patienten von 36 Monaten – vorgelegt.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten im AWG B

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7	<p><b>Bestverfügbare Evidenz ist für die Bewertung von Venetoclax als Monotherapie heranzuziehen</b></p> <p>AbbVie ist der Ansicht, dass zur Zusatznutzenbewertung von Venetoclax als Monotherapie die vorliegende bestverfügbare Evidenz heranzuziehen ist (30).</p> <p>Das IQWiG ist der Auffassung: „<i>der pU legt keine geeigneten Studien vor, die einen Vergleich von Venetoclax mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Die Ableitung eines Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich</i>“ (31).</p> <p>In der speziellen Versorgungssituation von Patienten mit einer del(17)p oder TP53mut oder Patienten, die auf die vorhandenen Therapien wie CIT oder BCRi Behandlung versagt haben oder für diese nicht geeignet sind, gibt es einen hohen medizinischen Bedarf, der vor der Zulassung von Venetoclax nicht gedeckt war. Daher gab es keine medikamentöse Vergleichstherapie für Therapiesituation nach Versagen eines BCRis oder nach Abbruch eines BCRis.</p> <p>In dieser Situation mit einem extrem hohen medizinischen Bedarfs ohne therapeutische Alternativen wurden die validen Daten der Studien M13-982 und M14-032 zur Zulassung herangezogen und sind somit auch als</p>	<p>Auf Grundlage des vorliegenden, nicht adjustierten historischen Vergleichs können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von erwachsenen 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, getroffen werden. Der Zusatznutzen für diese Patientenpopulation ist nicht belegt.</p> <p>Selbst unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen und insbesondere der Größe der beschriebenen Behandlungseffekte im historischen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, kann nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass potenzielle Unterschiede maßgeblich auf systematische Verzerrung zurückzuführen sind, beispielsweise aufgrund relevanter Unterschiede zwischen den</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>bestverfügbare Evidenz zur Zusatznutzenbewertung heranzuziehen (32).</p> <p>Anzumerken ist, dass bei beiden Phase-2-Studien sehr viel Wert auf die Erhebung von Lebensqualitätsdaten gelegt wurde. So wurden in beiden Studien der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL16 sowie der EQ-5D erhoben. Ebenfalls besonders hervorzuheben ist, dass die Qualitätsüberprüfung mittels TREND (<i>Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</i>)-Statements ergab, dass es sich um Studien mit einem hohen Qualitätsstandard handelt, da die internationalen Standards der Good Clinical Practice (GCP) (z. B. präspezifiziertes Studienziel, adäquate statistische Planung, Endpunktauswertung durch unabhängiges Bewertungsgremium, konsequente Anwendung von festgelegten Studienprotokollen) eingehalten wurden.</p> <p>Mit Blick auf die Patientencharakteristika, sind die Studienpopulationen zudem als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext anzusehen.</p> <p>Aus den genannten Gründen sollten die beiden Studien im Rahmen der besten verfügbaren Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax als Monotherapie herangezogen werden.</p>	<p>gegenübergestellten Populationen.</p> <p>Für die vorliegenden Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, kann unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation von Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation eine Behandlung mit Venetoclax gemäß Fachinformation in der patientenindividuellen Abwägung jedoch in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.</p> <p>Insgesamt ist der Zusatznutzen für 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 belegt.</p> <p>Für die vorliegenden Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor</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)
		des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat, kann unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation dieser Patienten eine Behandlung mit Venetoclax gemäß Fachinformation in der patientenindividuellen Abwägung jedoch in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.
S. 4	<p><b>Best Supportive Care ist keine vergleichbare Therapie für das Anwendungsgebiet von Venetoclax</b></p> <p>In Tabelle 2 der Nutzenbewertung listet das IQWiG die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Venetoclax Monotherapie auf und gibt an, dass für Teilpopulation I BSC nur für solche Patientinnen und Patienten von der ZVT umfasst ist, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib mit Rituximab versagt hat.</p> <p>Vernachlässigt wird in der Nutzenbewertung des IQWiG jedoch, dass für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit BCRi versagt hat, die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi angezeigt ist (28). Dies bestätigen sowohl internationale Leitlinien als auch die deutsche S3-Leitlinie für CLL. Diese empfehlen für diese Patienten sogar ausdrücklich, dass eine bestmögliche Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen sollte, was den Stellenwert medikamentöser Therapieoptionen für diese Patientenpopulation unterstreicht (3, 13).</p> <p>Entsprechend erläutert der G-BA in seiner Niederschrift zur Beratung nach</p>	<p>Nach dem Versagen von Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab gibt es keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor. Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.</p> <p>Laut Leitlinien kann für Patienten, bei denen sowohl</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>§ 35a SGB V zu Venetoclax (2017-B-304): „Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu BSC angesehen.“ (33).</p> <p>BSC wird sowohl nach nationaler als auch nach internationaler Expertenmeinung ausschließlich für Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht mehr für Anti-CLL Therapien geeignet sind, empfohlen. Für die von BSC umfassten Maßnahmen gibt es keine einheitliche Definition.</p> <p>Darüber hinaus geht AbbVie davon aus, dass für Patienten im AWG von Venetoclax eine eindeutige Therapieindikation besteht. Daher ist BSC für die vorliegende Therapiesituation nicht angezeigt und zählt keinesfalls zu den Standardtherapien im AWG. In Folge ist der Anteil der Patienten, die ausschließlich palliativ symptomorientiert behandelt werden, aufgrund der Verfügbarkeit neuer, gut verträglicher Therapien nicht hinreichend groß.</p> <p>BSC stellt aus diesen Gründen aus Sicht von AbbVie für die Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax in Frage kommen, keine vergleichbare Therapie dar.</p>	<p>unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor ein Therapieversagen auftrat, der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi empfohlen werden.</p> <p>Es existiert jedoch keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor. Gleichwohl wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einem Therapieversagen unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-170 – Venetoclax in Kombination mit Rituximab zur Therapie der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL).
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@view/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 20.03.2019].
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 - März 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL 2018. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL CLL Langversion 1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL CLL Langversion 1.0.pdf). [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
4. Alberta Health Services. Chronic Lymphocytic Leukemia 2018. Verfügbar unter: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>. [Zugriffsdatum: 20.03.2019].
5. European Medicines Agency. Scientific Advice - ABT-199. 2013.
6. Fischer K, Cramer P, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011;29:3559-66.
7. Robak T, Dmoszynska A, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28:1756-65.
8. Fornecker LM, Aurran-Schleinitz T, et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. Am J Hematol. 2015;90:511-4.
9. Eichhorst B, Fink A-M, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. The lancet oncology. 2016;17(7):928-42.
10. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen Stellungnahme. 2019.
11. Hoffmann-La Roche. A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLe) 2015. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01056510?term=NCT01056510&rank=1>. [Zugriffsdatum: 20.03.2019].
12. Michallet AS, Aktan M, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica. 2018;103:698-706.
13. European Society for Medical Oncology. eUpdate - Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations 2017. Verfügbar unter: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>. [Zugriffsdatum: 12.03.19].
14. Robrecht S, Kelma F, et al. GCLLSG Registry – Status February 2018. Register. Deutsche CLL Studiengruppe, 2018.

15. Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ibrutinib (IMBRUVICA®) neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab Stand: 22.09.2016 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1700/2016-09-22\\_Modul3A\\_Ibrutinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1700/2016-09-22_Modul3A_Ibrutinib.pdf). [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
16. Knauf W, Ahenhardt W, et al. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. Hematol Oncol. 2015;33:15-22.
17. Hoffmann-La Roche; AbbVie. Protocol – GO28667 (V9 - 30.03.2018). Stand: Dezember 2017.
18. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Venetoclax (Venclyxto®) Kombinationstherapie mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, Modul 4A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 22.11.2018 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2769/2018-11-22\\_Modul4A\\_Venetoclax.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2769/2018-11-22_Modul4A_Venetoclax.pdf). [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. Auftrag: GA18-01. IQWiG-Berichte – Nr. 638 [Internet]. 2018. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/GA18-01\\_Uebertragbarkeit-von-Studienergebnissen-auf-Teilpopulationen\\_Arbeitspapier\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA18-01_Uebertragbarkeit-von-Studienergebnissen-auf-Teilpopulationen_Arbeitspapier_V1-0.pdf). [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
20. Kovacs G, Robrecht S, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(31):3758-65.
21. Kwok M, Rawstron AC, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. Blood. 2016;128(24):2770-3.
22. Langerak AW, Ritgen M, et al. Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. Blood. 2019;133(5):494.
23. European Medicines Agency. Assessment Report Venclyxto 2018. (20.09.2018).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A18 81) 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2771/2018-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Venetoclax\\_D-414.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2771/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-414.pdf). [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
25. Roche. Fachinformation MabThera i.v. 2018.
26. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation Bendamustin Ribosepharm 2,5mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020967>. [Zugriffsdatum: 20.03.2019].
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_nAWG-Laeukemie-D-262\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 20.03.2019].

28. Mato AR, Hill BT, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1050-6.
29. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 12/2018) - Venetoclax.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 01.11.2018). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO\\_2018-11-01\\_iK-2019-01-18.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf).
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A18 82) 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2779/2018-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Venetoclax\\_D-415.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2779/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-415.pdf). [Zugriffsdatum: 12.03.2019].
32. European Medicines Agency. Assessment Report Venclyxto 2016. (13.10.2016).
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-304 – Venetoclax als Monotherapie zur Behandlung der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL).

## 5.2 Stellungnahme der vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.03.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Venetoclax (Venclyxto®) von AbbVie Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde aufgrund der Aufhebung des Orphan Drug-Status durchgeführt und bezog sich auf das erste, zuvor als Orphan Drug zugelassene Anwendungsgebiet zur Monotherapie 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 bzw. 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. In der ersten Nutzenbewertung stufte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Venetoclax als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen: (1) mit Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten bzw. (2)</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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. Für beide Patientengruppen legte der G-BA Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best-Supportive-Care als zVT fest (für Patientengruppe (1) Best-Supportive-Care nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat).</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die zwei vorgelegten nicht kontrollierten Studien stufte dabei das IQWiG als nicht verwertbar ein.</p>	
<p><b>Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA: zusammenfassende Dokumentation für die zurückliegende Bewertung von Venetoclax auch nach zwei Jahren nicht verfügbar</b></p> <p>Es ist festzustellen, dass die zusammenfassende Dokumentation zu der zurückliegenden Bewertung von Venetoclax (Beschluss vom 15.06.2017) auch nach knapp 2 Jahren noch immer nicht veröffentlicht wurde. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte (insb. der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen) ist damit weder für die Dossiererstellung noch für das Stellungnahmeverfahren möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist. Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verfahrensordnung (VerfO). Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: <i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i></li><li><i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i></li><li><i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,</i></li><li><i>4. Würdigung der vorgetragene Argumente,</i></li><li><i>5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundeausschuss.“</i></li></ol> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO: <i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i></li><li><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i></li><li><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i></li></ol>	

### 5.3 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22. März 2019
Stellungnahme zu	Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie), Nr. 730, A18-82, Version 1.0, Stand: 27.02.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überexpression von Bcl-2 ist auch mit Resistenzen gegen Chemotherapeutika und daraus resultierendem Wirkverlust assoziiert (13).</p> <p>Venetoclax wurde 2016 initial zugelassen als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten</li></ul> <p>A. oder</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.</li></ul> <p>Als Orphan-Arzneimittel erhielt Venetoclax eine bedingte Zulassung („conditional Marketing Authorisation“, CMA), die mit Auflagen hinsichtlich der Erhebung zusätzlicher Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit verbunden ist (1). In dieser Indikation wurde der Zusatznutzen von Venetoclax bereits 2017 bewertet. Der Zusatznutzen galt aufgrund des Orphan-Drug-Status als belegt, das Ausmaß wurde vom G-BA als nicht quantifizierbar eingestuft. Der Beschluss wurde in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten befristet (14).</p> <p>Im Rahmen der Indikationserweiterung zur Behandlung in Kombination mit Rituximab von erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, wurde der Orphan-Drug-Status durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) überprüft. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) beantragte formal die Aufhebung des Orphan-Drug-Status vor der endgültigen Stellungnahme des Ausschusses (15).</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung ist eine Nutzenbewertung nach</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufhebung des Orphan-Drug-Status von Venetoclax in der Monotherapie einer CLL.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 6</p> <p>Dossier pU Modul 4B, S. 62</p>	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></b></p> <p>Der G-BA unterteilt die Nutzenbewertung aufgrund der Zulassung von Venetoclax in zwei Patientenpopulationen innerhalb des Anwendungsgebietes, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation unterscheiden. Daraus ergeben sich zwei Fragestellungen, die in Tabelle 1 dargestellt sind.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax</p> <table border="1" data-bbox="315 767 1193 1326"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 767 439 863">Fragestellung</th> <th data-bbox="439 767 792 863">Indikation</th> <th data-bbox="792 767 1193 863">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 863 439 1150">1</td> <td data-bbox="439 863 792 1150">erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten<sup>b</sup></td> <td data-bbox="792 863 1193 1150">Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best supportive Care<sup>c</sup> (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1150 439 1326">2</td> <td data-bbox="439 1150 792 1326">erwachsene Patienten mit CLL <u>ohne</u> Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat<sup>b</sup></td> <td data-bbox="792 1150 1193 1326">Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best supportive Care<sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten <sup>b</sup>	Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best supportive Care <sup>c</sup> (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)	2	erwachsene Patienten mit CLL <u>ohne</u> Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat <sup>b</sup>	Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best supportive Care <sup>c</sup>	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>									
1	erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten <sup>b</sup>	Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best supportive Care <sup>c</sup> (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)									
2	erwachsene Patienten mit CLL <u>ohne</u> Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat <sup>b</sup>	Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best supportive Care <sup>c</sup>									



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. Zudem wird vorausgesetzt, dass Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation nicht für eine CIT geeignet sind.</p> <p>c: Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CIT: Chemo-/Immuntherapie</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 6 Dossier pU Modul 4B, S. 63–65</p>	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt. Die definierten Fragestellungen entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Venetoclax in der Monotherapie (16).</p> <p>Fragestellung 1 beinhaltet Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die unter dieser Therapie ein Therapieversagen zeigten. Für diese Patienten ist die ZVT Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder BSC (nur wenn Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt haben).</p> <p>Fragestellung 2 schließt Patienten mit CLL <u>ohne</u> Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation ein, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat. Für diese Patienten ist die ZVT Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best Supportive Care (BSC).</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Festlegung der ZVT ist aus Sicht der AkdÄ nur schwer nachvollziehbar.</p> <p>Die ZVT muss nach § 6 Abs. 2 Arzneimittel-</p>	<p>Bezugnehmend auf die Formulierung des Anwendungsgebiets wird vorausgesetzt, dass die Patienten nur für einen der zwei Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi: Idelalisib</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertungsverordnung „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, [...]“</p> <p>Zudem sollen nach § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA als ZVT „bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist“ herangezogen werden.</p> <p>Die Patienten, die der Fragestellung 1 entsprechen, sind Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für eine (<u>Erstlinien</u>)-Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind</li> </ul> <p>B. <i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>rezidiv/refraktär</u> auf eine Behandlung waren.</li> </ul> <p>Die Patienten, die der Fragestellung 2 entsprechen, sind Patienten mit CLL, die <u>keine</u> 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen <u>sowohl</u> unter einer CIT <u>als auch</u> unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.</p> <p>Sowohl Idelalisib als auch Ibrutinib sind BCRi. Die Patienten, die der Fragestellung 1 entsprechen, stellen eine sehr inhomogene Patientenpopulation dar. Sie könnten einen BCRi gar nicht bekommen, weil sie dafür nicht geeignet sind. Für die Therapie bei Rezidiv bzw. refraktärer Erkrankung unter einem BCRi, ist die Gabe des jeweils anderen BCRi nicht immer geeignet bzw.</p>	<p>oder Ibrutinib) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.</p> <p>Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sprechen deutlich schlechter auf eine Chemo-Immuntherapie an, eine Remission ist meist nur von kurzer Dauer. Daher wird für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine Chemo-Immuntherapie nicht als eine regelhaft geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Vom Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, die für einen der beiden BCRi nicht geeignet sind und nicht vorbehandelt sind, als auch Patienten, die vorbehandelt sind und ein Therapieversagen aufweisen.</p> <p>Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation liegen mehrere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <p>Für den Wirkstoff Ibrutinib wurde gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind, festgestellt (Beschluss vom 21. Juli 2016).</p> <p>Für Idelalisib in Kombination mit Rituximab wurde gegenüber Best-Supportive-Care für Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. März 2017).</p> <p>Mit Beschluss vom 16. März 2017 wurde Idelalisib in</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglich, sodass die Festlegung von Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab als ZVT nicht sachgerecht ist.</p> <p>Die Auswahl der Therapie bei Rezidiv bzw. refraktärer Erkrankung soll unter Berücksichtigung individueller Faktoren erfolgen, zu denen neben Alter und Komorbiditäten des Patienten vor allem die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer gehören (3).</p> <p>Obwohl viele Patienten eine nachhaltige Remission mit Ibrutinib bzw. Idelalisib erreichen, gibt es derzeit nur wenige effektive Optionen für Patienten mit einer CLL, die während oder nach der Therapie mit einem BCRi fortschreitet. Auch bei Hochrisikopatienten (d. h. mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation) kommt es unter BCRi zu Rezidiven bzw. refraktärer Erkrankung, wobei das PFS deutlich kürzer als bei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation ist (17-19). Auch wird in Studien häufig berichtet, dass Patienten die Behandlung mit BCRi aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. (19-21). Das ist besonders relevant bei rezidivierender/refraktärer CLL (R/R-CLL), weil die Patienten durch Vortherapien bereits immungeschwächt sind und das Risiko für Infektionen bzw. immunvermittelte Nebenwirkungen ansteigen kann.</p> <p>Bei der R/R-CLL ist die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi grundsätzlich zweckmäßig und wird in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (3;6;19). Die Entscheidung der optimalen Therapielinie bei R/R-CLL – insbesondere die Entscheidung zwischen den zwei BCRi –, orientiert sich v. a. an dem Intervall zwischen Erstlinientherapie und erneuter Behandlung, an dem Auftreten einer 17p-Deletion</p>	<p>Kombination mit Ofatumumab für die Behandlung von Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, kein Zusatznutzen attestiert.</p> <p>Leitlinien empfehlen in der vorliegenden Therapiesituation eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib in Kombination mit Rituximab, letzteres jedoch nur, wenn keine anderen Therapieoptionen geeignet sind.</p> <p>Nach dem Versagen von Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab gibt es keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor. Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.</p> <p>Laut Leitlinien kann für Patienten, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor ein Therapieversagen auftrat, der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi empfohlen werden.</p> <p>Es existiert jedoch keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor. Gleichwohl wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einem Therapieversagen unter einer Chemo-Immuntherapie 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>bzw. TP53-Mutation, am Ansprechen und an der Verträglichkeit der Erstlinientherapie sowie an den Charakteristika des Patienten und der potenziellen Toxizität der Wirkstoffe. Alle Leitlinien bevorzugen aktuell Ibrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab sowie Venetoclax (ggf. + Rituximab) im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab (3;4;6;8;22).</p> <p>Es ist daher fraglich, ob bei Rezidiven bzw. refraktärer Erkrankung unter einem BCRi bzw. beim Abbruch der Therapie aufgrund von Toxizität der jeweils andere BCRi als Behandlungsoption zu berücksichtigen ist. Patienten, die nach Ibrutinib-Versagen keine effektive weitere Therapie erhalten konnten, zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 3,1 Monaten (17). Für solche Patienten ist die Gabe von Venetoclax angebracht. Nach Versagen von BCRi einschließlich Ibrutinib und Idelalisib steht derzeit außer Venetoclax keine Alternative zur Verfügung in dieser Situation; in Einzelfällen kann eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden. Zudem liegen für Venetoclax bereits erste Ergebnisse vor, wenn auch nicht aus RCT, die darauf hinweisen, dass Venetoclax in dieser Situation wirksam ist: Teilpopulation nach Idelalisib-Versagen (n = 36) 94 % OS nach 12 Monaten; Teilpopulation nach Ibrutinib-Versagen (n = 91) 91 % OS nach 12 Monaten (20;21).</p> <p>Zudem ist aus Sicht der AkdÄ zu berücksichtigen, dass nach den geltenden Beschlüssen des G-BA der Zusatznutzen von Ibrutinib oder Idelalisib bei R/R-CLL gegenüber einer Chemotherapie nicht belegt ist. Ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen besteht für beide Arzneimittel nur für die Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind (23;24). Trotzdem werden beide Wirkstoffe als ZVT vorgegeben, und es wird</p>	<p>auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.</p> <p>Für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wurde für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab in der Nutzenbewertung festgestellt (Beschluss vom 16. März 2017). Allerdings ist für Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat, eine Re-Therapie mit einer Chemo-Immuntherapie im Anschluss an eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs in der Regel nicht angezeigt, weshalb sich der Zusatznutzen nicht ohne weiteres auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen lässt.</p> <p>Laut Beschluss vom 16. März 2017 liegt für Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab für die Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, kein Zusatznutzen vor.</p> <p>Zusammengefasst sind daher die Kombinationen Ibrutinib und Bendamustin und Rituximab sowie Idelalisib und Ofatumumab derzeit keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorausgesetzt, dass für Venetoclax ein Zusatznutzen gegenüber diesen zu belegen ist. Bei einer formalen Betrachtung der Vorgaben ist dies inkonsequent.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Zulassung und den üblichen, empfohlenen Therapiealgorithmen ergibt sich, dass lediglich BSC als ZVT zur Verfügung steht. BSC ist in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie jedoch ausschließlich für sogenannte „No-go“-Patienten als Behandlungsoption bei einem Spätrezidiv nach mehr als zwei bis drei Jahren vorgesehen, die aufgrund von schlechtem Gesundheitszustand bzw. relevanter Komorbidität keine andere Behandlung bekommen können (3).</p> <p>Die Einbeziehung von BSC als ZVT ist aus Sicht der AkdÄ daher nicht nachvollziehbar. Eine unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität als ZVT festzulegen, wenn in dieser Situation mit Venetoclax eine Alternative zur antiproliferativen Behandlung verfügbar ist, spiegelt nicht die klinische Versorgungsrealität wider. Patienten, die mit Venetoclax therapiert werden können, entsprechen sicher nicht der Patientengruppe, die alternativ BSC bekommen würden, sodass BSC keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellen kann.</p>	
Dossier pU Modul 4B, S. 140–157	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz</u></b></p> <p>Der pU legt zur Beurteilung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax die aktuellen Daten der nicht vergleichenden Studien M13-982 und M14-032 vor als – nach eigenen Aussagen – beste und einzige verfügbare Evidenz für den zulassungskonformen Einsatz von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Venetoclax in der Monotherapie. Beide Studien waren die für die Zulassung relevanten (pivotalen) Phase-II-Studien, die bei der initialen Zulassung von Venetoclax eingereicht wurden.</p> <p>M13-982 (25) ist eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Studie, in die Patienten mit R/R-CLL oder Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen wurden, die eine 17p-Deletion aufwiesen. In die Studie wurden insgesamt 158 Patienten eingeschlossen, die nach einer vier- oder fünfwöchigen Aufdosierungsphase von Venetoclax zulassungskonform 400 mg Venetoclax täglich für maximal zwei Jahre erhielten. Die Behandlung erfolgte bis zur Progression der Erkrankung, intolerabler Toxizität, der Indikation für eine anderweitige Therapie oder der Verletzung von Ein- oder Ausschlusskriterien der Studie. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrage. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die minimale Resterkrankung (MRD), das OS, das PFS sowie die Sicherheit. Eingereicht wurden Ergebnisse zum Datenschnitt 15.06.2017.</p> <p>M14-032 (20;21) ist eine noch laufende multizentrische, zweiarmige, offene, nicht kontrollierte, anhand der Vorbehandlung stratifizierte Phase-II-Studie, die ausschließlich in den USA durchgeführt wurde und als zusätzliche Studie bei der Zulassung von Venetoclax eingereicht wurde. Eingeschlossen wurden 127 Patienten (unabhängig vom 17p-Deletions- oder TP53-Mutationsstatus), die vorbehandelt und rezidiert nach oder refraktär auf eine Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib waren. Die initiale, einschleichende Dosiserhöhung erfolgte nur in der Sicherheitskohorte (n = 51 Patienten) über fünf Wochen, um zusammen mit weiteren prophylaktischen</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. 8</p> <p>Dossier pU Modul 4B, S. 145–156</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8</p> <p>Dossier pU Modul 4B, S. 145–156</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8–9</p>	<p>Maßnahmen das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu verringern. In der Hauptkohorte erfolgte sie über vier Wochen und entsprach damit nicht der Zulassung. Die Venetoclax-Gabe erfolgte für maximal zwei Jahre. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (ORR). Sekundäre Endpunkte waren u. a. Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur Progression, das OS, das PFS sowie die Sicherheit. Eingereicht wurden Ergebnisse zum Datenschnitt 26.07.2017.</p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Der pU reicht für diese Fragestellung die Ergebnisse einer sog. „Teilpopulation I“ aus beiden o. g., nicht vergleichenden Studien ein, indem er die Ergebnisse der Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation heranzieht. Zudem werden nur diese Patienten berücksichtigt, die eine zulassungskonforme Gabe von Venetoclax in den Studien (M13-982, n = 73; M14-032; n = 58; Teilpopulation I: n = 131) hatten. Zusätzlich werden die Ergebnisse auf individueller Ebene gepoolt dargestellt.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Der pU reicht für diese Fragestellung die Ergebnisse einer sog. „Teilpopulation II“ ein, die die Patienten der Studie M14-032 umfasst, die keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufwiesen (n = 14).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ermöglichen beide Studien keinen Vergleich mit der ZVT, sodass sie in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax nicht herangezogen werden können. Daraus ergibt sich für keine der Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Venetoclax gegenüber der ZVT; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die vorgelegte Evidenz bei Weitem nicht ausreichend, um den Zusatznutzen von Venetoclax bei CLL bewerten zu können. Die vorliegenden Studien zu Venetoclax sind offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-II-Studien, die grundsätzlich mit hohem Verzerrungspotenzial für die Endpunkte behaftet sind und zudem keine direkt vergleichenden Daten mit einer anderen Behandlungsoption liefern.</p> <p>In der Studie M13-982 (25) waren nur Patienten mit einer 17p-Deletion eingeschlossen, die rezidiert oder refraktär unter einer bis vier vorausgegangenen Therapielinien waren oder die keine Vorbehandlung hatten. Nur etwa 10 % der vorbehandelten Patienten hatten einen BCRi erhalten. Es ist nicht nachvollziehbar, ob die nicht mit einem BCRi vorbehandelten Patienten bzw. die nicht vorbehandelten Patienten für eine solche Behandlung geeignet waren. Zudem entsprach für die Patienten der Hauptkohorte (n = 107) die Dosissteigerung nicht dem Eskalationsschema gemäß Zulassung. Somit bekam nur ein Teil der Patienten Venetoclax in einer zulassungskonformen Dosierung.</p> <p>Bei der Studie M14-032 (20;21) wurden nur Patienten nach Ibrutinib- bzw. Idelalisib-Versagen eingeschlossen, sodass diese</p>	<p>Als relevante Teilpopulation für die vorliegende Fragestellung definiert der pharmazeutische Unternehmer dabei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die sowohl in der Aufdosierungsphase als auch im weiteren Studienverlauf der Fachinformation entsprechend dosiert wurden. Für die Studie M14-032 trifft dies auf mehr als 80 % der Patienten zu, weshalb hilfsweise die Gesamtstudienpopulation herangezogen wurde. Für die Studie M13-982 bildete der pharmazeutische Unternehmer hingegen eine Subpopulation, die Venetoclax zulassungskonform erhalten hat, da dies nur für einen geringeren Anteil zutreffend war. Insgesamt werden ausgehend von beiden Studien Ergebnisse zu 131 Patienten dargestellt.</p> <p>Einzelne Ergebnisse dieses Patientenpools stellt der pharmazeutische Unternehmer in der Zusammenfassung beschreibend Ergebnissen aus verschiedenen Ibrutinib-Studien (RESONATE-17, NCT01105247, NCT01109069) gegenüber.</p> <p>Auf Grundlage des vorliegenden, nicht adjustierten historischen Vergleichs können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von erwachsenen 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, getroffen werden. 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>Studie für die vorliegende Fragestellung 2 relevant ist. Allerdings wies nur ein Teil der Patienten <u>keine</u> 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation auf (n = 14). Die Mehrzahl davon – 12 Patienten – wies ein Therapieversagen auf Ibrutinib auf.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die vorgelegten Daten für die Bewertung der vorliegenden Fragestellungen nicht aussagekräftig.</p>	<p>Zusatznutzen für diese Patientenpopulation ist nicht belegt.</p> <p>Selbst unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen und insbesondere der Größe der beschriebenen Behandlungseffekte im historischen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, kann nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass potenzielle Unterschiede maßgeblich auf systematische Verzerrung zurückzuführen sind, beispielsweise aufgrund relevanter Unterschiede zwischen den gegenübergestellten Populationen.</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse entsprechender Patienten der Studie M14-032 herangezogen.</p> <p>Für diese Fragestellung ist nur der Teil der Patienten aus Studie M14-032 relevant, der keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweist; aus Studie M13-982 sind hierbei keine Patienten zu berücksichtigen, da nur Patienten mit 17p-Deletion eingeschlossen wurden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgehend von der Gesamtstudienpopulation von M14-032 gebildete Teilpopulation umfasst lediglich 14 Patienten.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt selektiv Ergebnissen der identifizierten, sehr kleinen Teilpopulation aus Studie M14-032 Ergebnissen von Patienten aus verschiedenen Ibrutinib-Studien (RESONATE-17, NCT01105247, NCT01109069) gegenüber. Dabei handelt es sich um einen nicht adjustierten historischen Vergleich.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Dieses Vorgehen ist im vorliegenden Fall insgesamt nicht geeignet vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Aussagen dazu, inwieweit das Gesamtüberleben unter Behandlung mit Venetoclax in ähnlicher Größenordnung wie unter Behandlung mit Ibrutinib liegt, sind auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse nicht valide möglich.</p> <p>Insgesamt ist der Zusatznutzen für 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 belegt.</p>
<p>Dossier pU Modul 4B, S. 158–424</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p><u>Teilpopulation I (gepoolt)</u></p> <p>Die Rate der Todesfälle betrug 29,8 %. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 88,3 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 71,4 %. Das mediane OS wurde auf 38,8 Monate geschätzt.</p> <p><u>Teilpopulation II</u></p> <p>In der Studie M14-032 war das mediane OS noch nicht erreicht (Datenschnitt 26.07.2017). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 89,4 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 68,0 %.</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><u>Teilpopulation I (gepoolt, nach IRC(Independent Review Committee)-Bewertung)</u></p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen, bleiben jedoch aus den o.g. Gründen ohne Konsequenz für die konkrete Bewertung.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das mediane PFS wurde auf 22,1 Monate (95 % Konfidenzintervall (CI) 14,3–25,6) geschätzt. Die 1- bzw. 2-Jahres-Raten lagen bei 69,5 % bzw. 28,7 % der Patienten. Fast die Hälfte der Patienten erlitten eine Krankheitsprogression bzw. Tod.</p> <p>Die Gesamtansprechrates betrug 72,2 %. Die geschätzte mediane Ansprechdauer betrug 21,7 Monate. Die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung betrug 28,8 Monate.</p> <p><u>Teilpopulation II</u></p> <p>Das mediane PFS wurde auf 13,2 Monate geschätzt. Die 1-Jahres-Rate lag bei 92,3 %. Fast die Hälfte der Patienten erlitten eine Krankheitsprogression bzw. Tod.</p> <p>Die Gesamtansprechrates betrug 50,0 %. Die geschätzte mediane Ansprechdauer betrug 11,6 Monate. Die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung betrug 22,5 Monate.</p> <p><u>Symptomatik</u></p> <p>Die Symptomatik wurde anhand der Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und der Einzelsymptome (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Belastung) des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie anhand der Symptomskalen des MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) erhoben. Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) evaluiert.</p> <p>Für beide Teilpopulationen zeigten sich dabei Verbesserungen,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aber auch Verschlechterungen in den einzelnen Symptomen, die zu den einzelnen Auswertzeitpunkten teilweise divergierend waren. Die Rücklaufquoten der Fragebögen nahmen während der Studiendauer stark ab und lagen z. T. deutlich unter 50 %. Angesichts der sehr geringen Patientenanzahl in beiden Teilpopulationen ist die klinische Relevanz der dargestellten Ergebnisse nicht beurteilbar.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben.</p> <p>Für beide Teilpopulationen zeigten sich dabei Verbesserungen, aber auch Verschlechterungen in den einzelnen Kategorien, die zu den einzelnen Auswertungszeitpunkten teilweise divergierten. Angesichts der sehr geringen Patientenzahlen in beiden Teilpopulationen ist die klinische Relevanz der dargestellten Ergebnisse nicht beurteilbar.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Das Vorgehen des pU, zwei Phase-II-Studien zur Nutzenbewertung vorzulegen, die bereits für die Zulassung vorgelegt wurden, zudem auch mit einem nicht aktuellen Datenschnitt (Mitte 2017), ist aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar und zeugt von wenig Interesse an einer evidenzbasierten Nutzenbewertung des Wirkstoffs in der Monotherapie. Außerdem kann aus diesen Studien nur ein sehr kleines Patientenkollektiv herangezogen werden, das zulassungskonform behandelt wurde.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	Auch wenn außer Acht gelassen werden könnte, dass die Studien nicht gegen die ZVT durchgeführt wurden, liefern diese nur sehr wenig Evidenz zum Einsatz von Venetoclax.																															
Dossier pU Modul 4B, S. 427–460	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <p>Ausgewählte Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden sind für beide Teilpopulationen in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="315 699 1193 1251"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 699 624 820">Endpunkt</th> <th data-bbox="624 699 909 820">Teilpopulation I (N = 131)</th> <th data-bbox="909 699 1193 820">Teilpopulation II (N = 14)</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="624 775 909 820">n (%)</th> <th data-bbox="909 775 1193 820">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 820 624 890">Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="624 820 909 890">109 (83,2)</td> <td data-bbox="909 820 1193 890">13 (92,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 890 624 927">SUE</td> <td data-bbox="624 890 909 927">75 (57,3)</td> <td data-bbox="909 890 1193 927">7 (50,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 927 624 963">Abbruch wegen UE</td> <td data-bbox="624 927 909 963">26 (19,8)</td> <td data-bbox="909 927 1193 963">1 (7,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 963 624 1000">Tumorlysesyndrom</td> <td data-bbox="624 963 909 1000">5 (3,8)</td> <td data-bbox="909 963 1193 1000">1 (7,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1000 624 1070">Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="624 1000 909 1070">74 (56,5)</td> <td data-bbox="909 1000 1193 1070">6 (42,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1070 624 1141">Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="624 1070 909 1141">34 (26,0)</td> <td data-bbox="909 1070 1193 1141">2 (14,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1141 624 1177">Sekundärmalignom</td> <td data-bbox="624 1141 909 1177">36 (27,5)</td> <td data-bbox="909 1141 1193 1177">2 (14,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1177 624 1248">Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="624 1177 909 1248">35 (26,7)</td> <td data-bbox="909 1177 1193 1248">6 (42,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1248 1193 1342">N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse</p>	Endpunkt	Teilpopulation I (N = 131)	Teilpopulation II (N = 14)		n (%)	n (%)	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	109 (83,2)	13 (92,9)	SUE	75 (57,3)	7 (50,0)	Abbruch wegen UE	26 (19,8)	1 (7,1)	Tumorlysesyndrom	5 (3,8)	1 (7,1)	Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	74 (56,5)	6 (42,9)	Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)	34 (26,0)	2 (14,3)	Sekundärmalignom	36 (27,5)	2 (14,3)	Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	35 (26,7)	6 (42,9)	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen, bleiben jedoch aus den o.g. Gründen ohne Konsequenz für die konkrete Bewertung.
Endpunkt	Teilpopulation I (N = 131)	Teilpopulation II (N = 14)																														
	n (%)	n (%)																														
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	109 (83,2)	13 (92,9)																														
SUE	75 (57,3)	7 (50,0)																														
Abbruch wegen UE	26 (19,8)	1 (7,1)																														
Tumorlysesyndrom	5 (3,8)	1 (7,1)																														
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	74 (56,5)	6 (42,9)																														
Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)	34 (26,0)	2 (14,3)																														
Sekundärmalignom	36 (27,5)	2 (14,3)																														
Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	35 (26,7)	6 (42,9)																														

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) unter Venetoclax waren Tumorlysesyndrom, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen, Diarrhö und Übelkeit.</p> <p>Eine direkt vergleichende Untersuchung liegt zum Schaden nicht vor, sodass eine Bewertung nur indirekt, anhand der Daten aus anderen Studien bzw. der klinischen Erfahrung mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von CLL erfolgen kann.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht derzeit kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Venetoclax im Vergleich zu ZVT.</p>	
	<p><b><u>Klinische Aspekte</u></b></p> <p>Die CLL kann sehr indolent verlaufen, sodass für viele Patienten eine spezifische Therapie nicht oder erst nach mehreren Jahren der Beobachtung („Watch-and-wait“-Strategie) notwendig wird. Wenn eine Therapie eingeleitet werden muss, sind die Ansprechraten zunächst meist hoch. Endgültige Heilungen sind jedoch die Ausnahme, sodass regelhaft Rezidive auftreten, die wiederholte medikamentöse Therapien mit palliativer Zielsetzung notwendig machen. Auch Rezidive lassen sich häufig erfolgreich therapieren. Die Ansprechrate und Dauer des Ansprechens nehmen im Durchschnitt jedoch deutlich ab. Bei einem Teil der Patienten lassen biologische Eigenschaften (insbesondere Verlust oder Veränderungen von p53 auf Chromosom 17p) von vornherein eine schlechtere Ansprechrate, insbesondere auf konventionelle CIT erwarten. Die gängigsten Schemata sind mit abnehmender</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieintensität Fludarabin + Cyclophosphamid, Bendamustin oder Chlorambucil, jeweils kombiniert mit einem Antikörper gegen CD20 (Rituximab, Ofatumumab).</p> <p>Die Therapieoptionen der CLL haben sich deutlich erweitert mit drei neuen Wirkstoffen: Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax. Für diese drei Therapien haben sich bereits in den Zulassungsstudien hohe Ansprechraten – auch bei rezidivierten und refraktären Patienten – gezeigt, sodass sie in der Regel als Dauertherapie bis zum Progress gegeben werden.</p> <p>Für die Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten, ist Venetoclax aktuell die einzige Therapieoption.</p> <p>Für Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, ist Venetoclax eine der bevorzugten Therapieoptionen.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>In diesem Nutzenbewertungsverfahren sollte der Nachweis einer Überlegenheit von Venetoclax gegenüber Ibrutinib und Idelalisib erfolgen, obwohl diese bisher überwiegend als den konventionellen Therapien nicht eindeutig überlegen eingestuft werden, weil die Datenlage dazu unzureichend ist. Dies insbesondere für Hochrisikopatienten im Vergleich zur festgelegten ZVT zu fordern, ist nicht akzeptabel. Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die bereits eine CIT und eine Behandlung mit einem BCRi erhalten haben, erneut mit einem BCRi bzw. mit BSC</p>	<p>Auf Grundlage des vorliegenden, nicht adjustierten historischen Vergleichs können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von erwachsenen 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, getroffen werden. Der Zusatznutzen für diese Patientenpopulation ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>therapieren zu müssen, entspricht auch nicht dem aktuellen, allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG ist aus Sicht der AkdÄ formal nachvollziehbar, wenn tatsächlich Ibrutinib und Idelalisib + Rituximab bzw. BSC als ZVT infrage kämen.</p> <p>Nach den jeweils aktuellen Beschlüssen des G-BA ist ein Nachweis des Zusatznutzens für alle drei neueren Wirkstoffe – Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax – aufgrund unzureichender Datenlage (teilweise inadäquate Vergleichsarme bei randomisierten Studien, teilweise nur einarmige Studien) in einem großen Teil der berücksichtigten Patientensubpopulationen nicht belegt. Trotz der formal in unzureichenden Studien berichteten hohen Ansprechraten haben sich inzwischen die neuen Wirkstoffe zumindest ab der zweiten Therapielinie rasch in der täglichen Praxis durchgesetzt. Die praktischen Erfahrungen decken sich nach retrospektiven Studien in etwa mit den Erwartungen, die an diese Wirkstoffe mit ihrer Zulassung gestellt wurden.</p> <p>Es ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, dass für die Bewertung von Venetoclax in der Monotherapie die Datenlage nicht ausreicht, um eindeutig eine Überlegenheit gegenüber einer Therapie mit dem jeweils alternativen BCRi (Ibrutinib oder Idelalisib) zu belegen. Retrospektive vergleichende Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein Wechsel des Therapieprinzips von BCRi auf Bcl-2-Inhibitor vorteilhaft sein kann. Dies ist jedoch nur ein sehr schwacher Hinweis. Es ist aber festzuhalten, dass in diesem Kontext dann die BCRi als Referenz für Vergleiche dienen müssen, auch wenn für diese Wirkstoffe nach den gültigen Beschlüssen des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber einer</p>	<p>Insgesamt ist der Zusatznutzen für 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 belegt</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie belegt ist.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Schweregrades der CLL und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der CLL eröffnet Venetoclax eine weitere Therapieoption für Patienten, die bereits ein Rezidiv/eine refraktäre Erkrankung haben und sich damit in der palliativen Therapie befinden. Insbesondere für Hochrisikopatienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation ist die zusätzliche Therapieoption nach einem BCRi von hoher Relevanz.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegt daher für Venetoclax ein Zusatznutzen gegenüber den ansonsten verfügbaren Therapieoptionen vor, dessen Ausmaß aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> <p>Die qualitative Ergebnissicherheit ist sehr gering, daher kann die Wahrscheinlichkeit weder als Anhaltspunkt noch als Hinweis eingestuft werden.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist unbedingt eine Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten zu fordern. Auch wenn der pU behauptet die „beste verfügbare Evidenz vorgelegt“ zu haben, reicht diese nicht aus, um den Zusatznutzen von Venetoclax sicher zu quantifizieren. Im Sinne der Transparenz, Arzneimittel- und Patientensicherheit sind daher weitere, aussagekräftige Daten unverzichtbar. Dazu gehört insbesondere der längerfristige Effekt von Venetoclax auf harte Überlebensendpunkte wie OS bzw. auf die Verlängerung des PFS in Verbindung mit einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Venetoclax für erwachsene Patienten mit CLL:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten</li></ul> <p><i>C. oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat</li></ul> <p>ein Zusatznutzen, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist und dessen Wahrscheinlichkeit derzeit nicht sicher beurteilbar ist.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Venclyxto® - Venetoclax: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/venclyxto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/venclyxto-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 11. März 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004106/0000, EMA/725631/2016. London, 13. Oktober 2016.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2013/2014 – Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 20. März 2019). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge für den Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-032OLI\\_S3\\_Chronisch-lymphatische-Leukaemie\\_2018-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLI_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04.pdf) (letzter Zugriff: 11. März 2019). AWMF-Register-Nummer: 017-032OL. Langversion 1.0, Stand: März 2018.
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al.: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v78-v84.
5. Tresckow JV, Eichhorst B, Bahlo J, Hallek M: The Treatment of Chronic Lymphatic Leukemia. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 41-46.
6. Committee EG: Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017 ([www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies](http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies)). *Ann Oncol* 2017; 28: iv149-iv152.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@pdf-latest?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-cll.pdf> (letzter Zugriff: 20. März 2019). Stand: Januar 2017.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 20. März 2019). Version 3.2019, Stand: 21. Februar 2019.
9. Neue Behandlung der Chronischen lymphatischen Leukämie: Hemmung der Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor. *Der Arzneimittelbrief* 2014; 48: 59-60.
10. Neues onkologisches Arzneimittel: Idelalisib (Zydelig®). *Der Arzneimittelbrief* 2015; 49: 2-4.
11. Gentile M, Petrunaro A, Uccello G et al.: Venetoclax for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 1307-1316.
12. Huber H, Edenhofer S, Estenfelder S, Stilgenbauer S: Profile of venetoclax and its potential in the context of treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 645-656.

13. Borg MA, Clemmons A: Venetoclax: A novel treatment for patients with del(17p) chronic lymphocytic leukemia. *J Adv Pract Oncol* 2017; 8: 647-652.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Venetoclax: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-266\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 11. März 2019). Berlin, 15. Juni 2017.
15. European Medicines Agency (EMA): Venclyxto® - Venetoclax: Withdrawal Assessment Report - Orphan Maintenance: Venclyxto (4-(4-([2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamide): ### Link folgt ### (letzter Zugriff: 11. März 2019). Treatment of chronic lymphocytic leukaemia EU/3/12/1080 (EMA/OD/124/12), Sponsor: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. London, 12. Oktober 2018.
16. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: November 2018.
17. Jain P, Thompson PA, Keating M et al.: Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. *Cancer* 2017; 123: 2268-2273.
18. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G: Etiology of ibrutinib discontinuation and outcomes in chronic lymphocytic leukemia Patients. *HHS Public Access* 2016; 1: 80–87.
19. Mato AR, Nabhan C, Barr PM et al.: Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood* 2016; 128: 2199-2205.
20. Coutre S, Choi M, Furman RR et al.: Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018; 131: 1704-1711.
21. Jones JA, Mato AR, Wierda WG et al.: Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 65-75.
22. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N et al.: Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018; 182: 344-359.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 21. Juli 2016.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 15. September 2016.
25. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al.: Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 768-778.

#### 5.4 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Remission den Ergebnissen aus der Studie MURANO deskriptiv gegenüber. Der pU begründet diese ausschließlich deskriptive Darstellung mit Unsicherheiten bezüglich der Homogenität der zu vergleichenden Studienpopulationen und der Operationalisierung der Endpunkte.</i></p> <p><i>Die reine Gegenüberstellung von Ergebnissen einzelner Arme aus verschiedenen Studien bei zusätzlich fehlender Berücksichtigung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der Operationalisierungen der Endpunkte ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Daten sind somit nicht geeignet, um einen Vorteil oder einen Nachteil von Venetoclax + Rituximab bei Patientinnen und Patienten der Hochrisikopopulation gegenüber Ibrutinib zu belegen und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p><b>Anmerkung Janssen-Cilag:</b></p> <p>Janssen-Cilag stimmt dem IQWiG zu, dass der angeführte deskriptive Vergleich nicht geeignet ist, um einen Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber Ibrutinib als Monotherapie abzuleiten.</p> <p>Neben der fehlenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen sind die Effektunterschiede im Gesamtüberleben weder gleichgerichtet</p>	<p>Auf Grundlage des vorliegenden, nicht adjustierten historischen Vergleichs können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von erwachsenen 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</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>noch dramatisch und lassen daher keine Ableitung eines Zusatznutzen zu.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber Ibrutinib bei Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, ist nicht belegt.</p>	<p>zeigten, getroffen werden. Der Zusatznutzen für diese Patientenpopulation ist nicht belegt.</p> <p>Insgesamt ist der Zusatznutzen für 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 belegt</p>
IQWiG Dossierbewertung, S. 18	<p><b>Anmerkung durch das IQWiG:</b></p> <p><b>„3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b>  <i>Der pU verweist auf den Beschluss des G-BA zu Venetoclax aus dem Jahr 2017 und die darin enthaltenen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [22]. Der Beschluss bezieht sich ebenfalls auf eine Monotherapie mit Venetoclax und beinhaltet die gleiche Charakterisierung der Zielpopulation. Dementsprechend geht der pU von der folgenden Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation aus:</i></p>	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 200 bis 540 Erwachsene mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten</li> <li>▪ 100 bis 160 Erwachsene mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat</li> </ul> <p><b>Bewertung des Vorgehens des pU</b></p> <p><i>Es ist nachvollziehbar, dass der pU die Angaben aus dem Beschluss zu Venetoclax aus dem Jahr 2017 heranzieht [22]. Wie in der entsprechenden Dossierbewertung beschrieben wurde [23], sind die Angaben jedoch weiterhin als unsicher einzuschätzen, insbesondere wegen der angesetzten unsicheren Anteilswerte für das Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation in den verschiedenen Therapielinien und für die Eignung einer Therapie mit einem BCRi sowie wegen der angesetzten Ansprechraten.“</i></p> <p><b>Anmerkung Janssen-Cilag:</b></p> <p>Venetoclax ist wie Ibrutinib und Idealislib für die CLL zugelassen. Während Ibrutinib für alle Patienten mit 17p-Deletion in Erstlinie</p>	<p>Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die vom</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>zugelassen ist, kommt Idelalisib nur für diejenigen Patienten in Betracht, die aufgrund von Kontraindikationen oder Warnhinweisen nicht mit Ibrutinib behandelt werden sollen. Venetoclax ist für Patienten mit CLL zugelassen, die eine del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.</p> <p>Janssen-Cilag möchte die bereits in der Stellungnahme zu 2017-01-01-D-266 geäußerte Auffassung bekräftigen, dass die vom Hersteller im damaligen Dossier angegebene Spanne in Höhe von 7 % bis 15 % zur Ermittlung der Größenordnung von Patienten mit 17p-Deletion in Erstlinie nicht nachvollziehbar ist, da keine Details zur Herleitung angegeben werden, sondern sich nur allgemein auf Expertenmeinungen und die Fachinformationen von Ibrutinib und Idelalisib berufen wird (1).</p> <p>Entsprechend des Zulassungstextes kommt Ibrutinib für alle CLL-Patienten, die sich in der Erstlinie befinden, in Betracht (2). Idelalisib ist in der Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation hingegen nur für Patienten zugelassen, für die keine anderen Therapien, also auch nicht Ibrutinib, geeignet ist (3). Damit ist Ibrutinib laut Zulassung einer Therapie mit Idelalisib bei nicht vorbehandelten Patienten vorzuziehen.</p> <p>Die Populationsgröße für Ibrutinib wurde vom G-BA auf 200 bis 300 Patienten festgesetzt (4). Idelalisib kommt nur bei denjenigen</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen sind dem vorangegangenen Beschluss zu Venetoclax in der bewertungsgegenständlichen Indikation entnommen. Die hier herangezogenen Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die Anteilswerte zur Unterteilung in die Teilpopulationen mit und ohne 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation, sowie die Anteilswerte bezüglich der Patienten, die für BCRi geeignet sind oder nicht, ist als unsicher einzuschätzen.</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>Patienten in Betracht, die Ibrutinib aus Gründen einer Kontraindikation oder Warnhinweisen nicht vertragen können. Laut G-BA Beschluss wurde die Populationsgröße für Idelalisib auf 10 bis 30 Patienten festgelegt (5, 6).</p> <p>Venetoclax kommt laut Zulassungstext nur für Patienten in Betracht, die nicht für eine Therapie mit einem BCRi geeignet sind (7). Da Ibrutinib Idelalisib wie oben beschrieben laut Zulassungstext vorzuziehen ist, kommt Venetoclax in der Erstlinie nur bei solchen Patienten zur Anwendung, die für Ibrutinib nicht in Frage kommen. Der Einsatz von Venetoclax in der Erstlinie kann somit maximal in der für Idelalisib ausgewiesenen Größenordnung von 10 bis 30 Patienten liegen.</p> <p>Die vom Hersteller angegebene Größe in Höhe von 16 bis 52 Patienten in der Erstlinientherapie ist demnach als Überschätzung anzusehen und entspricht nicht dem G-BA Beschluss zu Idelalisib.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die von Venetoclax umfasste Populationsgröße für Patienten mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die sich in Erstlinie befinden und nicht für eine Behandlung mit einem BCRi geeignet sind, liegt bei 10 bis 30 Patienten.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Venetoclax (Venclyxto®). Modul 3A. Stand: 15.12.2016.* 2016. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1758/2016-12-15\\_Modul3A\\_Venetoclax.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1758/2016-12-15_Modul3A_Venetoclax.pdf).
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln. Stand: August 2018.* 2018. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
3. GILEAD Sciences GmbH. *Fachinformation Zydelig® 100 mg und 150 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2018.* 2018. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
4. G-BA. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. Vom 21. Juli 2016.* 2016. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-212\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf).
5. G-BA. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Rituximab als Erstlinientherapie bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind). 16. März 2017.* 2017. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2875/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_nAWG\\_Erstlinientherapie-Rituximab\\_D-256\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2875/2017-03-16_AM-RL-XII_Idelalisib_nAWG_Erstlinientherapie-Rituximab_D-256_BAnz.pdf).
6. G-BA. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Ofatumumab) Vom 16. März 2017.* 2017. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2877/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_nAWG\\_Kombination-Ofatumumab\\_D-256\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2877/2017-03-16_AM-RL-XII_Idelalisib_nAWG_Kombination-Ofatumumab_D-256_BAnz.pdf).
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2018.* 2018. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

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

Datum	22. März 2019
Stellungnahme zu	Venetoclax
Stellungnahme von	DGHO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unternehmer in eine Hochrisiko-Gruppe integriert, eine separate Darstellung fehlt.</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 liegt unter Venetoclax/Rituximab höher als im Kontrollarm, vor allem aufgrund einer höheren Rate schwerer Neutropenien. Die Rate schwerer Infektionen ist nicht erhöht, liegt numerisch sogar niedriger als im Kontrollarm.</p> <p>Die Wirksamkeit von Venetoclax/Rituximab ist sehr hoch. Diese Kombination gehört jetzt zum Standard in der Zweitlinientherapie nach Ibrutinib oder als Alternative zu Ibrutinib nach anderen Vortherapien. In der Monotherapie ist die Datenbasis in dem sehr heterogenen Patientenkollektiv begrenzt. Eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens ist hier nicht möglich.</p>	
<p><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. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL). Jährlich treten ungefähr 5.600 Neuerkrankungen in Deutschland auf. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant, die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.</p> <p>Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter.</p> <p>Eine antineoplastische Behandlung wird erst bei Symptomen initiiert. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patienten und relevanter Komorbidität. Zum Therapiestandard gehören heute die Chemoimmuntherapie sowie die Therapie mit gezielten Inhibitoren, die in die B-Zellrezeptor-Signalübertragung oder die Regulation des programmierten</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Legende: <span style="color: blue;">→</span> kurative Therapie; <span style="color: orange;">→</span> palliative Therapie;</p> <p><sup>1</sup> zur Methodik siehe [2]; <sup>2</sup> CR – komplette Remission, PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; <sup>3</sup> Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; Spätrezidiv – nach &gt; 2-3 Jahren; <sup>4</sup> Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, BSC – Best Supportive Care; <sup>6</sup> Ibrutinib: kontinuierliche Therapie; Venetoclax: Erhaltungstherapie über 18 Monate bei Venetoclax nach Induktion über 6 Monate (gesamt 2 Jahre);</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 chronischen lymphatischen Leukämie überexprimiert und trägt wesentlich zur Ausdehnung der CLL trotz der geringen Proliferationsrate der leukämischen Zellen bei. Die Wirksamkeit von Venetoclax bei CLL-Patienten wurde bisher nur in</p>	

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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Venetoclax</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Für die Monotherapie wurden Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care (bei BCRi-Versagen) festgelegt. Durch die aktuelle Dynamik in der Therapie der CLL haben Patienten im zweiten Rezidiv sehr unterschiedliche Vortherapien erhalten. Die festgelegten Therapien sind als ZVT geeignet, für eine kleine Gruppe von Patienten ist auch die allogene Stammzelltransplantation eine Option.</p> <p>Für die Kombinationstherapie bei Patienten ohne del(17p13) oder TP53-Mutation wurde eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt. Dazu gehört Ibrutinib, aber auch die Chemoimmuntherapie als Retherapie bei Patienten mit Spätrezidiv, siehe Abbildung 1. Bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation ist ebenfalls Ibrutinib der Komparator, wobei dieses Arzneimittel aktuell bereits in der Erstlinientherapie verwendet wurde. Idelalisib ist aufgrund der erhöhten Rate von schweren infektiösen Komplikationen und von Autoimmunerkrankungen derzeit keine Alternative. Für eine kleine Gruppe von Patienten ist die allogene Stammzelltransplantation eine Option.</p>	<p>Würdigung der Stellungnahmen zu Anwendungsgebiet A siehe Zusammenfassende Dokumentation zu D-414.</p> <p>Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sprechen deutlich schlechter auf eine Chemo-Immuntherapie an, eine Remission ist meist nur von kurzer Dauer. Daher wird für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine Chemo-Immuntherapie nicht als eine regelhaft geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Leitlinien empfehlen in der vorliegenden Therapiesituation eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib in Kombination mit Rituximab, letzteres jedoch nur, wenn keine anderen Therapieoptionen geeignet sind.</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><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zur Monotherapie stützt sich auf die Daten der einarmigen, internationalen Studie M13-982 bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation und der in den USA durchgeführten zweiarmigen, nicht-vergleichenden Studie M14-032 bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach Behandlung mit einem B-Zell-Signalwegs-Inhibitor. Zentren aus Deutschland waren an der Studie M13-982 beteiligt und stellten die Mehrheit der Patienten.</p> <p>Grundlage des Dossiers zur Kombinationstherapie mit Rituximab ist MURANO, eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL zum Vergleich von Venetoclax/Rituximab versus Bendamustin/Rituximab. Zentren aus Deutschland waren an der Studie beteiligt. Die vom G-BA festgelegte Subgruppe der Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht getrennt ausgewertet, sondern in eine Hochrisiko-Gruppe integriert.</p> <p>Daten aus den drei Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4, 5, 6].</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><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt auch in Studien bei Patienten mit CLL. Angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs stehen bei diesen Patienten oft andere Endpunkte im Vordergrund.</p> <p>In den Studien zur Monotherapie wurde der Median der Gesamtüberlebenszeit in den beiden Zulassungsstudien nicht erreicht. Bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation lag die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten bei 73%, in der Studie der Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL nach 12 Monaten bei 91%. Das sind sehr hohe Werte für dieses prognostisch ungünstige Patientenkollektiv. Aktuellere Daten sind in den Dossiers nicht enthalten.</p> <p>In MURANO, der Studie zur Kombinationstherapie, führte die Kombination Venetoclax/Rituximab zur signifikanten Erhöhung der Überlebensrate nach 2 Jahren (92,1 vs 86,5%, HR 0,50). In der Hochrisiko-Gruppe waren die Unterschiede ähnlich, insgesamt die Überlebensrate etwas niedriger (88,8 vs 83,9%, HR 0,53).</p> <p>Die Überlebensraten bleiben hoch und die Remissionen stabil, auch nach Absetzen der auf 2 Jahre begrenzten Venetoclax-Therapie [6].</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse entsprechender Teilpopulationen der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 herangezogen.</p> <p>Auf Grundlage des vorliegenden, nicht adjustierten historischen Vergleichs können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von erwachsenen 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, getroffen werden. Der Zusatznutzen für diese Patientenpopulation ist nicht belegt.</p> <p>Selbst unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen und insbesondere der Größe der beschriebenen Behandlungseffekte im historischen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, kann nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass potenzielle Unterschiede maßgeblich auf systematische Verzerrung zurückzuführen sind, beispielsweise aufgrund relevanter Unterschiede zwischen den gegenübergestellten Populationen.</p>



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse entsprechender Patienten der Studie M14-032 herangezogen.</p> <p>Für diese Fragestellung ist nur der Teil der Patienten aus Studie M14-032 relevant, der keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweist; aus Studie M13-982 sind hierbei keine Patienten zu berücksichtigen, da nur Patienten mit 17p-Deletion eingeschlossen wurden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgehend von der Gesamtstudienpopulation von M14-032 gebildete Teilpopulation umfasst lediglich 14 Patienten.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt selektiv Ergebnissen der identifizierten, sehr kleinen Teilpopulation aus Studie M14-032 Ergebnissen von Patienten aus verschiedenen Ibrutinib-Studien (RESONATE-17, NCT01105247, NCT01109069) gegenüber. Dabei handelt es sich um einen nicht adjustierten historischen Vergleich.</p> <p>Dieses Vorgehen ist im vorliegenden Fall insgesamt nicht geeignet vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</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)
		zu treffen. Aussagen dazu, inwieweit das Gesamtüberleben unter Behandlung mit Venetoclax in ähnlicher Größenordnung wie unter Behandlung mit Ibrutinib liegt, sind auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse nicht valide möglich.
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.</p>	Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
	<p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit</b></p> <p>In der Monotherapie lag das progressionsfreie Überleben in der M13-982 bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation als Überlebensrate nach 2 Jahren bei 54%, in der Studie M14-032 im Median bei 24,7 Monaten.</p> <p>In der randomisierten MURANO-Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch Venetoclax/Rituximab versus Bendamustin/Rituximab signifikant verlängert (<b>Median nicht erreicht</b> vs <b>17,0</b> %, HR 0,16). In der Hochrisiko-Gruppe war der Unterschied ähnlich (<b>Median nicht erreicht</b> vs <b>15,5</b> %, HR 0,18). Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie.</p>	Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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>In der Monotherapie war die Rate hämatologischer Remissionen primärer Endpunkt beider Studien. Die Remissionsraten liegen zwischen 65 und 77%. Darüber hinaus wurden in den Zulassungsstudien komplette hämatologische Remissionen bei 9,4 – 18,4% erreicht. In Einzelfällen war keine Resterkrankung (Minimal Residual Disease) mehr nachweisbar. In der Studie M13-982 bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation erreichten 30% der Patienten das Stadium der MRD-Negativität.</p> <p>In der Kombinationstherapie zeigte Venetoclax/Rituximab eine deutlich erhöhte Remissionsrate gegenüber Bendamustin/Rituximab (<b>93,3</b> vs <b>67,7%</b>), einschl. der Hochrisikogruppe (<b>87,9</b> vs <b>57,1%</b>). Die Raten von MRD-Negativität lagen in der Gesamtpopulation von MURANO bei <b>62,4</b> vs <b>13,3%</b>.</p>	<p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Symptomatik</b></p> <p>In der Kombinationstherapie trat bei 37,5% der Patienten unter Venetoclax/Rituximab eine B-Symptomatik erneut auf, verglichen mit 54,4% der Patienten unter Bendamustin/Rituximab.</p>	<p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</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><b>4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>In der Monotherapie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der M.D. Anderson Symptom Inventory, MDASI-, EORTC QLQ-, EORTC-CLL16 und der EQ-5D-Fragebögen erhoben. Die Fragebogen sind validiert. Im EQ-5D wurden ab Woche 4 Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsbefund gemessen. Zur finalen Auswertung nach 96 Wochen zeigten sich Verbesserungen in gesundheitsbezogenen und belastenden Symptomkategorien wie Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit, aber auch in sozialen Kategorien wie finanzielle Beeinträchtigung.</p> <p>In der MURANO-Studie zur Kombinationstherapie wurde die Lebensqualität mittels der Fragebögen EORTC QLQ30 und des EQ-5D-Fragebogens erfasst. Allerdings war die Rücklaufquote nur in den ersten Monaten hoch (&gt;80%) und sank dann in beiden Therapiearmen stark ab. In der Auswertung zeigte sich ein Vorteil von Venetoclax/Rituximab bei Schlaflosigkeit, ein Nachteil bei Diarrhoe.</p>	<p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Das optimale Nebenwirkungsmanagement von Venetoclax war ein wichtiges Thema seit den ersten erfolgreichen Behandlungen. Venetoclax ist schnell wirksam. Bei initial hoher Dosierung führte es zu einem Tumorlyse-Syndrom, potenziell mit Todesfolge [3]. Das hat zur Einführung</p>	<p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</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>des jetzt obligaten Dosisescalationsschemas mit einer Testdosis von 20mg an Tag 1 und dann wöchentlicher Steigerung von 50 mg bis zu 400 mg geführt. Damit ist das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms in der Regel beherrscht.</p> <p>Schwere Nebenwirkungen der Monotherapie im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie (31-39%), febrile Neutropenie (5-11%), Anämie (14-22%), Thrombozytopenie (14-16%), Pneumonie (7-11%).</p> <p>Schwere Nebenwirkungen der Kombination Venetoclax/Rituximab traten bei 82% der Patienten auf. Der Unterschied ist vor allem durch eine höhere Rate schwerer Neutropenien bedingt. Dagegen lag die Rate febriler Neutropenien, Pneumonien, Infektionen, Thrombozytopenien und Infusions-assoziierten Symptomen im Bendamustin/Rituximab höher.</p>	
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>In diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden zwei Indikationen zusammengefasst.</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Venetoclax führt bei rezidierten/refraktären CLL-Patienten und bei Patienten mit del17p bzw. TP53-Mutation in der Monotherapie zu sehr hohen, nachhaltigen Remissionsraten. Venetoclax führt ebenfalls zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität. Daten zum</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse von Teilpopulationen aus den nicht vergleichenden Studien M13-982 und M14-032 heran und stellt diese zusätzlich nicht adjustiert Ergebnissen aus Studien gegenüber, in denen Ibrutinib untersucht wurde.</p> <p>Die vorgelegten Nachweise sind aufgrund der geringen Aussagekraft nicht geeignet, den Zusatznutzen von Venetoclax zu bewerten. Insgesamt ist der Zusatznutzen für</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>direkten Vergleich der Monotherapie mit Venetoclax gegenüber anderen Therapien wie Chemoimmuntherapie oder Inhibitoren der B-Zellrezeptor-Signalübertragung liegen in dieser frühen Nutzenbewertung nicht vor. Der Unterschied ist nicht zuverlässig quantifizierbar.</p> <p><u>Kombinationstherapie</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Konzeption von MURANO war die Chemoimmuntherapie der Standard bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL. Auch heute werden Patienten im Rezidiv mit Chemoimmuntherapie behandelt. Die Kombination Bendamustin/Rituximab ist populär aufgrund der guten Wirksamkeit, der komfortablen Applikation und des gut beherrschbaren Nebenwirkungsspektrums. Zu einer ZVT mit Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes gehört auch Bendamustin/Rituximab.</p> <p>Heute ist Ibrutinib die alternative Vergleichstherapie, aber nur bei Patienten, die diesen BCRi nicht in der Erstlinientherapie erhalten haben.</p> <p>Eine weitere Vergleichstherapie wäre Idelalisib/Rituximab. Nach einer erhöhten Todesfallrate in mehreren Studien zu Erstlinientherapie mit Idelalisib und aufgrund z. T. schwerer Autoimmunerkrankungen (Hepatitis, Pneumonitis) in der zugelassenen Indikation der CLL ist die Akzeptanz dieses BCRi stark gesunken.</p>	<p>Teilpopulation a) nicht belegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Nachweis des Zusatznutzens in Patientengruppe b) ebenfalls Ergebnisse einer Teilpopulation aus der nicht vergleichenden Studie M14-032 heran und stellt diese zusätzlich nicht adjustiert Ergebnissen aus Studien gegenüber, in denen Ibrutinib untersucht wurde.</p> <p>Die vorgelegten Nachweise sind aufgrund der geringen Aussagekraft insgesamt nicht geeignet, den Zusatznutzen von Venetoclax zu bewerten. Somit ist ein Zusatznutzen für Patientengruppe b) nicht belegt.</p> <p>Würdigung der Stellungnahmen zu Anwendungsgebiet A siehe Zusammenfassende Dokumentation zu D-414.</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>Die besonders hohe und schnelle Wirksamkeit von Venetoclax hat initial zu dramatischen Tumorlyse-Syndromen geführt. Diese Komplikation ist jetzt allen Behandlern bewusst und wird durch ein sehr vorsichtiges, einschleichendes Dosisescalationsschema und prophylaktische Maßnahmen vermieden. In der MURANO-Studie war die Rate an Tumorlyse-Syndromen unter Venetoclax/Rituximab gegenüber dem Vergleichsarm nicht erhöht.</p> <p>Die weiteren Nebenwirkungen sind vor allem hämatologisch. Die Infektionen erfordern Kontrollen, Maßnahmen der frühzeitigen Intervention, ggf. auch Prophylaxe. Die Rate schwerer Infektionen unter Venetoclax/Rituximab liegt etwas niedriger als im Kontrollarm.</p> <p>Venetoclax gehört zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Wir empfehlen die Kombination Venetoclax/Rituximab in der auf 2 Jahre begrenzten Therapiedauer als Standard bei Patienten nach Erstlinientherapie mit Ibrutinib und als Alternative zu der kontinuierlichen Therapie mit Ibrutinib bei Patienten mit Rezidiv/Refraktärität nach Chemoimmuntherapie.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
3. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al.: Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 36:1973-1980, 2018. DOI: [0.1200/JCO.2017.76.6840](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6840)
4. Jones JA, Mato AR, Wierda WG et al.: Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:65-75, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30909-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30909-9)
5. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al.: Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 378:1107-1120, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976)
6. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P et al.: Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 39:269-277, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.01580](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01580)



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Venetoclax**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. April 2019

von 16.48 Uhr bis 17.53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Herr Dr. Krause  
Herr Prof. Dr. Ludwig

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

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

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

Frau Eckart  
Herr Dr. Tomeczkowski

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 16.48 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kaup.

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Als Ergänzung muss man dazusagen, dass auch heutzutage für Patienten eine Therapie mit Bendamustin/Rituximab in der Rezidivdosis von 70 mg/m<sup>2</sup> an zwei Tagen geeignet ist, insbesondere wenn die Remission mehr als 24 Monate angehalten hat. Genau das war ein Einschlusskriterium bei MURANO. Wir sprechen hier über Spätrezidive. Der zweite Punkt ist: Auch heute unter Verfügbarkeit von Ibrutinib spreche ich genauso wie Herr Wörmann im Alltag mit den Patienten immer auch die Therapiedauer an. Eine Therapie mit Bendamustin/Rituximab dauert vier bis sechs Monate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

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

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

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

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

(Heiterkeit)

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

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

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

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



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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Heiterkeit)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kaup.

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gehrman.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

(Frau Dr. Müller: Sehr deutlich!)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Können Sie das kurz aufklären?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Tews.

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kaup.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 17.53 Uhr

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

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2017-B-304 Venetoclax**

Stand: Februar 2018

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

### Venetoclax

[zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie]

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

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

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

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

allogene Stammzelltransplantation

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

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

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

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

*Siehe systematische Literaturrecherche.*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> 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.
Zytostatische Wirkstoffe	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronischer 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)</li> </ul>
Fludarabin L01BB05 Bendarabin®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve.
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).  IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4).</li> <li>- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul>
BCL-2-Inhibitoren	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.  Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.
Anti-CD-20-Antikörper	
Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®	Chronische lymphatische Leukämie (CLL) Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).
Ofatumumab L01XC10 Arzerra®	<p><u>Nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie (CLL)</u>                  Arzerra in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p> <p><u>Rezidierte CLL</u>                  Arzerra in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter CLL. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p> <p><u>Refraktäre CLL</u>                  Arzerra ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p>
Rituximab L01XC02 MabThera®	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten 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.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Glucocorticoide

Prednisolon H02AB06 Dermosolon®	Hämatologie/Onkologie: [...] chronisch lymphatische Leukämie (DS e) [...]
---------------------------------------	--

Prednison H02AB07 Cutason®	Hämatologie/Onkologie: [...] chronische lymphatische Leukämie [...]
----------------------------------	--

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

Cytarabin L01BC01 ARA-cell®	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
-----------------------------------	---

Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphome
--------------------------------------	----------------------

Trofosamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
----------------------------------	---

Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
--	--

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

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2017-B-304 (Venetoclax)**

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 06.02.2018

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

## Inhalt

Systematische Recherche: .....	2
Indikation: .....	3
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews .....	11
Systematische Reviews .....	11
Leitlinien .....	24
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	42
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	45
Literatur .....	47

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronische lymphatischer Leukämie (CLL) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.01.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, CCO, Clinical Evidence, DAHTA, ESMO, G-BA, GIN, IQWiG, NCCN, NCI, NGC, 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 417 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 31 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Indikation:

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

### Anwendungsgebiete:

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.

### Abkürzungen:

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

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017 [7].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Ofatumumab)</p> <p>vom 16. März 2017</p> <p>Siehe siehe <b>IQWiG, 2017 [17].</b></p>	<p><b>Neues Anwendungsgebiet (Änderung der Zulassung vom 19. September 2016):</b></p> <p>Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder</li> <li>• als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.</li> </ul> <p><i>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier nur Ergebnisse für relevante Populationen dargestellt)</i></p> <p><u>1) Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben</u></p> <p>1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Best-Supportive-Care</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017 [4].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):</b></p> <p>IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.</p> <p><b>Hinweis:</b> Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL,</p>

<p>Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)</p> <p>vom 16. März 2017</p> <p>siehe <b>IQWiG, 2017 [14].</b></p>	<p>die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.</p> <p><i>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b></p> <p><u>a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt</u></p> <p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><u>b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [5].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib</p> <p>vom 21. Juli 2016</p> <p>siehe</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassungen vom 21.10.2014 und 03.07.2015):</b></p> <p>IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.<sup>1</sup></p> <p><sup>1</sup> Entspricht Anwendungsgebiet I des Beschlusses.</p> <p><i>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier nur Ergebnisse für relevante Populationen dargestellt)</i></p> <p><u>Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie</u></p> <p>1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p>

<p><b>IQWiG, 2016 [12].</b></p>	<p><b>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [6].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib, vom 16. April 2015 (Beschluss wurde aufgehoben)</p> <p>vom 16. April 2015</p> <p><b>IQWiG, 2016 [13].</b></p>	<p>Beschluss wurde aufgehoben.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [3]</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib</p> <p>Vom 15. Dezember</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26.Mai 2016):</b></p> <p>IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Hinweis:</p> <p>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.</p> <p><u>1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab</p>



<p>2016</p> <p><b>(neues Anwendungsgebiet)</b></p>	<p>(FCR)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Best-Supportive-Care</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017 [10].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax</p> <p>vom 15. Juni 2017</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Dezember 2016):</b></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> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens:</b></p> <p>a) <u>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</u></p>

<p>siehe</p> <p><b>IQWiG, 2017 [19].</b></p> <p>Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G16-14</p>	<p><u>oder ein Therapieversagen zeigten</u></p> <p>Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.</p> <p>b) <u>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</u></p> <p>Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [8].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib</p> <p>Vom 15. September 2016</p> <p>siehe</p> <p><b>IQWiG, 2016[15] [16].</b></p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2016):</b></p> <p>Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), oder</li> <li>• zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</li> </ul> <p>Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)]</p> <p><b>Anwendungsgebiet 1:</b></p> <p>Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.</p> <p><u>Teilpopulation 1a</u></p> <p>Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt</p>

	<p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Teilpopulation 1b</u></p> <p>Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Ibrutinib oder Best-Supportive-Care</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p><b>Anwendungsgebiet 2:</b></p> <p>Zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Ibrutinib oder Best-Supportive-Care (entsprechend der bereits initiierten Therapie)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [9].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab,</p> <p>vom 05. Februar 2015</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b></p> <p>Obinutuzumab (Gazyvaro™) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.</p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens:</b></p> <p>nicht quantifizierbar</p>

siehe

**IQWiG, 2017 [18].**

## Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten CR zum vorliegenden AWG identifiziert werden.

## Systematische Reviews

<p><b>Pula A et al., 2017 [29].</b> Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the present study was to perform a meta-analysis comparing these BCR signaling pathway inhibitors with other therapeutic regimens to evaluate the role of ibrutinib and idelalisib in the treatment of patients with relapsed or refractory CLL.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia  <b>Intervention:</b> ibrutinib and idelalisib  <b>Komparator:</b> ofatumumab; Placebo + bendamustine + rituximab; Placebo + rituximab  <b>Endpunkt:</b> progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR) , overall survival (OS), adverse events (AE)</p> <p><b>Suchzeitraum</b> (Aktualität der Recherche): until 04/2017</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten</b> (Gesamt): 5 (n= 1866)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Study quality was determined using Cochrane’s Risk of Bias Tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Qualität der Studien:</b></p>

	Zelenez 2017	Jones 2017	Furman 2014	Chanan-Khan 2015	Byrd 2014	
	+		+	+		Random sequence generation (selection bias)
	+		+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
			+	+		Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
					+	Other bias

- 5 RCTs: ibrutinib enrolled 969 patients, while the trials investigating idelalisib included 897 patients

PFS:

- Significantly better PFS than the control group (pooled HR 0.24; 95% CI: 0.19–0.30)
- moderate statistical heterogeneity was present ( $I^2=49.1\%$ ), no small-study effect was found ( $p=.33$ )

OS:

- The experimental group showed significantly better OS (combined HR 0.58; 95% CI: 0.46–0.73) with no difference between ibrutinib and idelalisib ( $Q=1.13$ ,  $p=.72$ )
- No heterogeneity was present ( $I^2=0\%$ )

ORR:

- The BCR pathway inhibitors significantly increased the chance of any response in CLL with a pooled RR of 3.54 (95% CI: 1.69–7.41)

AE:

- BCR pathway inhibitors increased the risk of any-grade AE in comparison with other drugs used in therapy of CLL (RR=1.02; 95% CI: 1.00–1.03,  $p=.04$ )
- The risk of grade 3/4 AE was increased by 25% (RR=1.25; 95% CI: 1.08–1.44,  $p<.01$ )
- Similar results were observed in the risk of serious AEs (RR=1.32; 95% CI: 1.17–1.50,  $p<.01$ )

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, ibrutinib and idelalisib, two novel BCR signaling pathway inhibitors, demonstrate better effectiveness against relapsed or refractory CLL than other examined therapeutic regimens. They result in better PFS, OS and response rates, and are characterized by a good safety profile. Although they are bound to a higher risk of serious AE, they do not significantly increase the risk of AEs causing discontinuation or death. Our results show comprehensively that both drugs should be considered as effective components of treatment regimens in patients with refractory/ relapsed CLL/SLL.</p>
<p><b>Vidal L et al., 2016 [31].</b></p> <p>Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) – a systematic review and meta-analysis of randomized trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of chlorambucil as frontline treatment, we conducted a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)  <b>Intervention:</b> Chlorambucil  <b>Komparator:</b> alkylating agent-containing chemotherapy, purine analog containing chemotherapy, or their combination  <b>Endpunkt:</b> primary: OS; secondary: PFS (as defined in each trial), quality of life, response rates and toxicity</p> <p><b>Recherche:</b> 03/2015  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 18 RCTs (n=4869)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Risk of bias of included trials by domains of the Cochrane’s tool. We used the GRADE system for assessment of quality of the evidence</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Qualität der Studien:</b></p>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)
Burger 2015	?	?	+	+	-	-	+
Catovsky 1988	+	+	+	+	?	-	?
Catovsky 2007	+	+	+	+	?	-	?
Eichhorst 2009	+	+	+	+	+	-	?
French cooperative 1990	?	+	+	+	?	-	?
French cooperative 1994	?	+	+	+	?	-	?
Hansen 1991	?	?	-	+	+	-	?
Hillmen 2007 (CAM307)	?	?	+	+	?	-	+
Jaksic 1997	?	+	?	+	?	-	?
Jaksic 2000	?	+	?	+	?	-	?
Karlsson 2007	+	+	?	+	+	-	?
Kimby 1991	?	+	+	+	?	-	?

**OS:**

- No effect on OS was demonstrated by chlorambucil treatment:
- chemotherapy without chlorambucil compared with chlorambucil (HR of death 0.99, 95% CI 0.91–1.08, p=0.85; I<sup>2</sup> heterogeneity 55%, 4117 patients)
- The quality of that outcome was graded as moderate due to the clinical heterogeneity in the comparator intervention

**PFS:**

- Eight trials reported on PFS
- 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), with alemtuzumab: (HR 0.58, 95% CI 0.43–0.78) and with ibrutinib (HR 0.16, 95% CI 0.09–0.28)
- We graded the quality of PFS estimates as low due to lack of blinding that may affect assessment of subjective outcomes (detection bias), and serious inconsistency in trials' results

**RR:**

- Seventeen trials were eligible for the analysis of complete response (CR).



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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&lt;0.00001.</li> <li>- We graded the quality of response estimates as low due to lack of blinding that may affect assessment of subjective outcomes (detection bias) and serious inconsistency in trials' results.</li> </ul> <p>Quality of life:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Health-related quality of life (HRQoL) was considered in three trials</li> <li>- Eichhorst et al., significant improvements in favor of fludarabine compared with chlorambucil were shown in global, role and social HRQoL, while no change was shown in physical, emotional and cognitive HRQoL</li> <li>- In the study by Catovsky et al., HRQoL was assessed at eight time-points: baseline, 3 months, 6 months, 12 months and annually thereafter up to 5 years</li> <li>- In this study, the mean baseline quality of life scores did not appear to differ in the three treatment groups (chlorambucil, fludarabine, fludarabinecytosphamide) by more than four points in any of the 15 domains</li> <li>- Mulligan et al., HRQoL was assessed at 1 and 6 months, respectively, and only minor changes in quality of life according to treatment group were noted</li> </ul> <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Safety data has scarcely been reported and the rate of treatment discontinuation was higher with CHOP, purine analog and alemtuzumab and lower with ibrutinib compared with chlorambucil.</li> <li>- No statistically significant difference was shown when fludarabine was compared with chlorambucil</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>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.</p>
<p><b>Ladzynski P. et al., 2015 [21].</b></p> <p>A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>„The objective of the current study was to conduct a network meta-analysis to compare survival data of therapies for previously untreated CLL”</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> nicht vorbehandelte Pat. mit symptomatischer CLL</p> <p><b>Vergleiche:</b></p>

first-line  
treatment of  
chronic  
lymphocytic  
leukemia

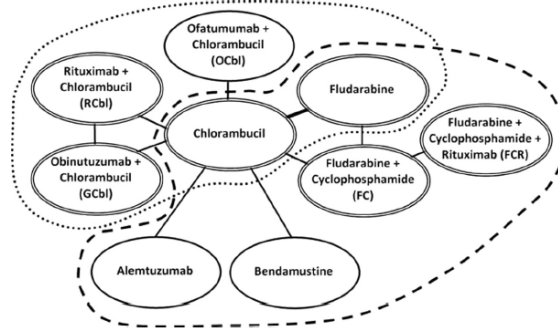


Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup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

**Endpunkte:** OS, PFS

**Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): 01/2014

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9**  
(n=4.173) für Endpunkt PFS, 6 für Endpunkt OS (n=3.110)

**Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad Score, Bewertung der klinischen Heterogenität (anhand Patientencharakteristika, Dosierungsschemata)

### 3. Ergebnisdarstellung

- **OS** (median, 95% CrI)

jüngere, gesündere Patienten:

Fludarabin: 70 (61;87)

FCR: 66 (51;-)

Chlorambucil: 66 (61;74)

FC: 59 (49;81)

ältere, kränkere Patienten:

GCbI: 90 (48;-)

Chlorambucil: 59 (47;-)

RCbI: 58 (37;-)

Fludarabin: 44 (27;-)

- **PFS** (median, 95% CrI)

jüngere, gesündere Patienten:

FCR: 75 (22;123)

Bendamustin: 51 (11;79)

FC: 43 (28;61)

Alemtuzumab: 31 (21;48)

Fludarabin: 26 (20;33)

Chlorambucil: 19 (18;21)

ältere, kränkere Patienten:

GCbI: 60 (8;333)

	<p>RC1b: 30 (7;307)          OC1b: 24 (5;294)          Fludarabin: 17 (4;239)          Chlorambucil: 16 (15;18)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>“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 out performed by a few months by fludarabine monotherapy in this group of patients.</p> <p>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 GC1b of preventing CLL progression is in this group of patients accompanied by the highest potential of prolonging patient’s overall survival.“</p>
<p><b>Messori A et al., 2015 [22].</b></p> <p>First-line treatments for chronic lymphocytic leukaemia: interpreting efficacy data by network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The main purpose of our study was to comparatively evaluate the effectiveness of current treatments and to rank them according to their effectiveness.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> previously untreated patients with CLL</p> <p><b>Intervention/ Komparator:</b> k.A. (evaluation of treatments currently approved by EMA and/or FDA)</p> <p><b>Endpunkt:</b> PFS</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> bis Dez. 2014 (PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, EMA, FDA)</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 9 RCTs (n=3620)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> risk of bias (Cochrane Collaboration’s tool)</p> <p><b>Heterogenität:</b> k.A.</p> <p><b>Bayesian network meta-analysis</b></p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualitätsbewertung</u></p> <p>all studies were evaluated to have a low risk of bias</p>

## eingeschlossenen Studien

First author	Patient groups
Catovsky <i>et al.</i> <sup>3</sup>	CHL FLU CYC+FLU
Eichorst <i>et al.</i> <sup>16</sup>	CHL FLU
Eichorst <i>et al.</i> <sup>17</sup>	FLU CYC+FLU
Hillmen <i>et al.</i> <sup>6</sup>	CHL ALE
Hallek <i>et al.</i> <sup>2</sup>	CYC+FLU CYC+FLU+RIT
Knauf <i>et al.</i> <sup>4</sup>	CHL BEN
Flinn <i>et al.</i> <sup>8</sup>	FLU CYC+FLU
Lepretre <i>et al.</i> <sup>5</sup>	CYC+FLU+RIT CYC+FLU+ALE
Robak <i>et al.</i> <sup>7</sup>	CYC+FLU CYC+CLA

Abk.: CHL, chlorambucil; FLU, fludarabine; BEN, bendamustine; ALE, alemtuzumab; CLA, cladribine.

## **Relevant sind 6 RCTs**

### Ergebnisse (siehe **Anhang 1**)

Eingeschlossenen Treatment-arms: four single-agent regimens (chlorambucil (CHL) in four treatment arms, fludarabine (FLU) in four treatment arms, bendamustine (BEN) in one treatment arm and alemtuzumab (ALE) in one treatment arm) and four combination regimens based on cyclophosphamide (CYC), i.e. CYC + FLU in five treatment arms, CYC + cladribine (CLA) in one treatment arm, CYC + FLU + rituximab (RIT) in two treatment arms and CYC + FLU + ALE in one treatment arm.

- combination treatments fared much better than monotherapies
- CYC + FLU + RIT ranked first in the great majority of the simulations. This regimen was significantly more effective than CYC + FLU (OR=0.443 with 95 % CrIs of 0.335 to 0.590, which is in line with the study by Hallek *et al.* [2]) and was also superior to CYC + CLA (OR=0.478 with 95 % CrI of 0.289 to 0.776 which is a comparison that was not tested by any real trial)
- The other three-agent regimen (CYC + FLU + ALE) fared numerically worse than CYC + FLU + RIT, but the difference was not statistically significant; this likely reflects the safety problems with CYC + FLU + ALE that have previously been highlighted by

	<p>Lepretre et al. [5]</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The main message arising from our study is that, among combination regimens, the <u>CYC + FLU + RIT regimen not only ranked first in effectiveness but its superiority was statistically significant and clinically relevant in comparison with the other treatments we tested</u> (with the exception of alemtuzumab monotherapy). On the other hand, all single-agent treatments (with the exception of alemtuzumab) occupied the worse ranks; in particular, bendamustine monotherapy fared worse in our indirect comparisons than in the results suggested by its pivotal trial.</p>																																												
<p><b>Terasawa T et al., 2013 [30].</b></p> <p>Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: A multiple-treatment meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>we performed a systematic review and multiple treatment meta-analysis (MTM) of all clinically relevant CLL treatments.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> all first-line therapy (CLL)</p> <p><b>Intervention/ Komperator:</b> least two chemo- or chemoimmunotherapy regimens belonging to the <u>11 categories</u> in adults</p> <table border="1" data-bbox="470 1048 1412 1451"> <caption>Table 1 Grouping of treatment regimens in main analyses and sensitivity analyses<sup>a</sup>.</caption> <thead> <tr> <th>#</th> <th>Main analysis</th> <th>Example</th> <th>Sensitivity analysis<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Single-agent chlorambucil<sup>c</sup></td> <td>Chlorambucil</td> <td rowspan="2">Conventional chemotherapies</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Conventional combination regimens</td> <td>Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Single-agent fludarabine</td> <td>Fludarabine</td> <td rowspan="2">Purine analogue monotherapies</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Single-agent cladribine</td> <td>Cladribine</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Fludarabine-based combination regimens</td> <td>Fludarabine, cyclophosphamide (FC)</td> <td rowspan="2">Purine analogue-based combination regimens</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Cladribine-based combination regimens</td> <td>Cladribine, cyclophosphamide</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapies</td> <td>Fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (FCR)</td> <td rowspan="2">Purine analogue-based chemoimmunotherapies</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Pentostatin-rituximab-based chemoimmunotherapies</td> <td>Pentostatin, cyclophosphamide, rituximab</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>Single-agent alemtuzumab</td> <td>Alemtuzumab</td> <td>Single-agent alemtuzumab</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>Single-agent bendamustine</td> <td>Bendamustine</td> <td>Single-agent bendamustine</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation<sup>d</sup></td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> These treatment categories may or may not include steroids in addition to the chemotherapies (e.g., chlorambucil and prednisone, a steroid, was still categorized as single-agent chlorambucil).</p> <p><sup>b</sup> Some of the treatment categories in the main analysis are aggregated: conventional chemotherapies (combining single-agent chlorambucil and conventional combination regimens); purine analogue monotherapies (single-agent fludarabine and single-agent cladribine); purine analogue-based combinations (fludarabine-based combination regimens and cladribine-based combination regimens); purine analogue-based chemoimmunotherapies (fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapies and pentostatin-rituximab-based chemoimmunotherapies).</p> <p><sup>c</sup> Any chlorambucil monotherapies regardless of dose intensity.</p> <p><sup>d</sup> No eligible studies used this treatment, and it is not analyzed further.</p> <p><b>Endpunkt:</b> PFS, OS (primäre Endpunkte); treatment-related mortality (TRM) (sekundärer Endpunkt)</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> Juni 2011</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 25 RCTs reported in 27 publications (19 full publications and 8 conference abstracts; 7926 patients total)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p><b>Heterogenität:</b> heterogeneity with Cochran's Q and quantified its extent with I<sup>2</sup></p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Hinweis:</u> Da in der Meta-Analyse auch Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen berücksichtigt wurden, die in Deutschland nicht</p>	#	Main analysis	Example	Sensitivity analysis <sup>b</sup>	1	Single-agent chlorambucil <sup>c</sup>	Chlorambucil	Conventional chemotherapies	2	Conventional combination regimens	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP)	3	Single-agent fludarabine	Fludarabine	Purine analogue monotherapies	4	Single-agent cladribine	Cladribine	5	Fludarabine-based combination regimens	Fludarabine, cyclophosphamide (FC)	Purine analogue-based combination regimens	6	Cladribine-based combination regimens	Cladribine, cyclophosphamide	7	Fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapies	Fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (FCR)	Purine analogue-based chemoimmunotherapies	8	Pentostatin-rituximab-based chemoimmunotherapies	Pentostatin, cyclophosphamide, rituximab	9	Single-agent alemtuzumab	Alemtuzumab	Single-agent alemtuzumab	10	Single-agent bendamustine	Bendamustine	Single-agent bendamustine	11	High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation <sup>d</sup>	NA	NA
#	Main analysis	Example	Sensitivity analysis <sup>b</sup>																																										
1	Single-agent chlorambucil <sup>c</sup>	Chlorambucil	Conventional chemotherapies																																										
2	Conventional combination regimens	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP)																																											
3	Single-agent fludarabine	Fludarabine	Purine analogue monotherapies																																										
4	Single-agent cladribine	Cladribine																																											
5	Fludarabine-based combination regimens	Fludarabine, cyclophosphamide (FC)	Purine analogue-based combination regimens																																										
6	Cladribine-based combination regimens	Cladribine, cyclophosphamide																																											
7	Fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapies	Fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (FCR)	Purine analogue-based chemoimmunotherapies																																										
8	Pentostatin-rituximab-based chemoimmunotherapies	Pentostatin, cyclophosphamide, rituximab																																											
9	Single-agent alemtuzumab	Alemtuzumab	Single-agent alemtuzumab																																										
10	Single-agent bendamustine	Bendamustine	Single-agent bendamustine																																										
11	High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation <sup>d</sup>	NA	NA																																										

zugelassen sind, werden nachfolgend ausschließlich die direkten Vergleiche berichtet.

### Qualitätsbewertung

Appendix Table 3. Quality assessment of trials included in the network meta-analysis\*

Trial ID	Appropriate random allocation	Appropriate allocation concealment	Complete follow-up (>80%)	Double blinding	Intention to treat analysis	Re-treatment strategy defined?	Similarity of groups
PETHEMA 1982	nd	nd	nd	n	y†	n	nd
FCG-CLL 80B	nd	y	nd	n	y†	y	y
PETHEMA 1988	nd	nd	n	n	n	n	nd
LGCS 1982	nd	nd	nd	n	n	y	y
UK MRC CLL 1	nd	nd	nd	n	nd	n	nd
ECOG EST 2480	nd	nd	nd	n	n	n	y
Danish CLL-2	nd	nd	nd	n	y†	y	nd
FCG-CLL 85B	nd	y	nd	n	y†	n	y
IGCI CLL-02	nd	nd	nd	n	y†	y§	n
CALGB 9011	nd	y	nd	n	n	y§	y
UK NCRI LRF CLL4	y	y	nd	n	n‡	n	y
GCLLSG CLL5	nd	y	nd	n	n‡	y§	y
PALG CLL 1	nd	y	nd	n	n	y	y
Knauf 2009	nd	nd	nd	n	y	n	y
CAM 307	nd	nd	nd	n	y	n	y
FCG-CLL 90	nd	y	nd	n	n	y	y
GCLLSG CLL4	nd	y	nd	n	n‡	y§	y
US intergroup E2997	nd	nd	nd	n	y†	n	y
GCLLSG CLL8	y	y	nd	n	y	n	y
PALG CLL 3	nd	y	nd	n	n	n	y
PALG CLL 2	nd	y	nd	n	n	n	y

\* Only full-text publications were assessed.

† Some randomized patients might have been excluded from analysis although they were not explicitly reported.

‡ Intention-to-treat analysis was described in the method but some randomized patients were excluded from analysis.

§ At least some salvage treatment strategies were described although not fully reported.

nd = no data.

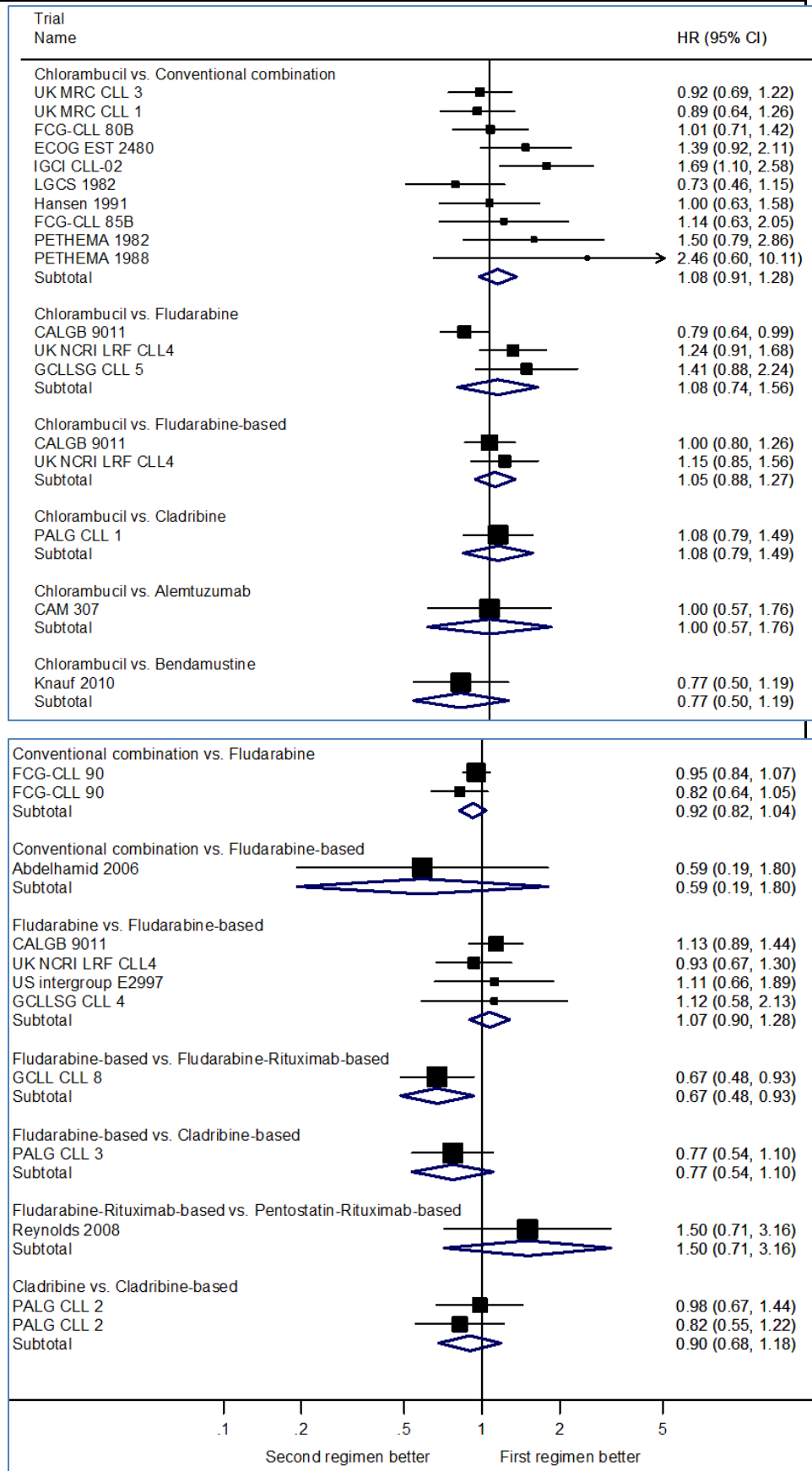
### eingeschlossenen Studien

No eligible trial included high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation, leaving 10 out of the 11 prespecified treatment categories in our analyses. Four trials compared three treatment categories.<sup>38–40,46,54</sup> Only one trial<sup>53</sup> also included previously treated patients (20% of total enrollees), which was excluded post-hoc in sensitivity analysis.

### **Ergebnisse zum OS**

#### Direkte Evidenz

Statistically significant difference was found in only 1 (from a single trial) out of 13 treatment contrasts with data on OS: fludarabine-rituximab-based immunochemotherapy was superior to fludarabine-based combination (summary HR = 0.67, 95% CI: 0.48, 0.92).



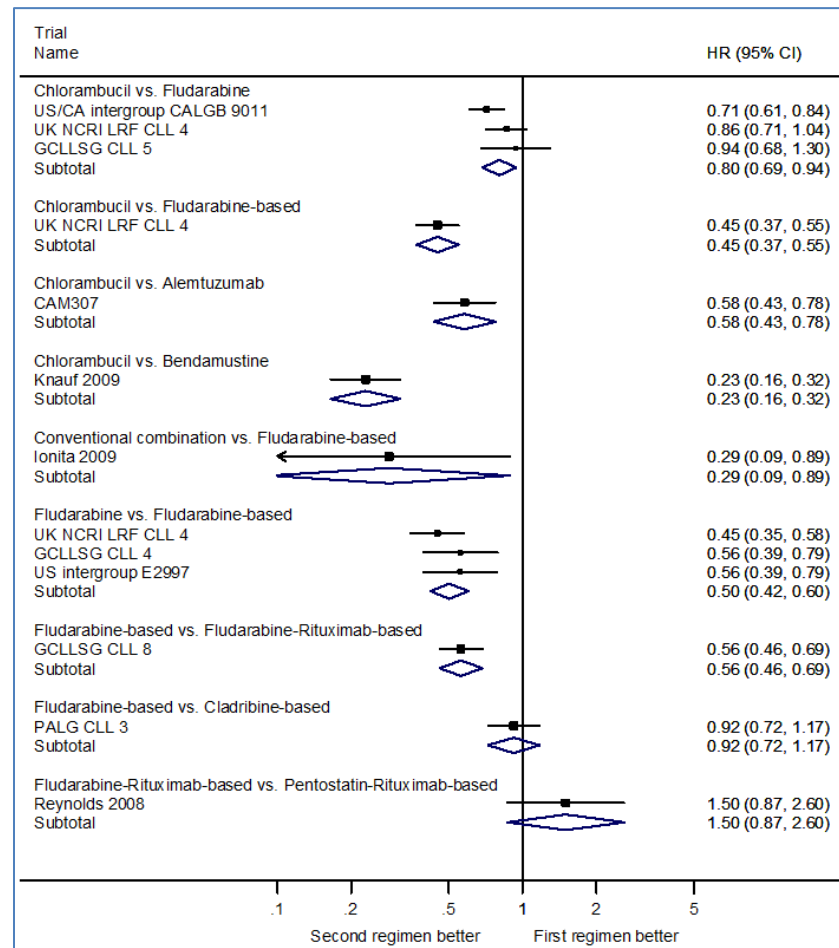
Evidence for statistical heterogeneity was found in 1 of 6 contrasts with 2 or more comparisons (chlorambucil versus fludarabine, 3

comparisons,  $I^2 = 75\%$ )

## Ergebnisse zum PFS

### Direkte Evidenz

For PFS, 7 out of 9 treatment contrasts showed statistically significant differences, but most were based on data from a single trial.

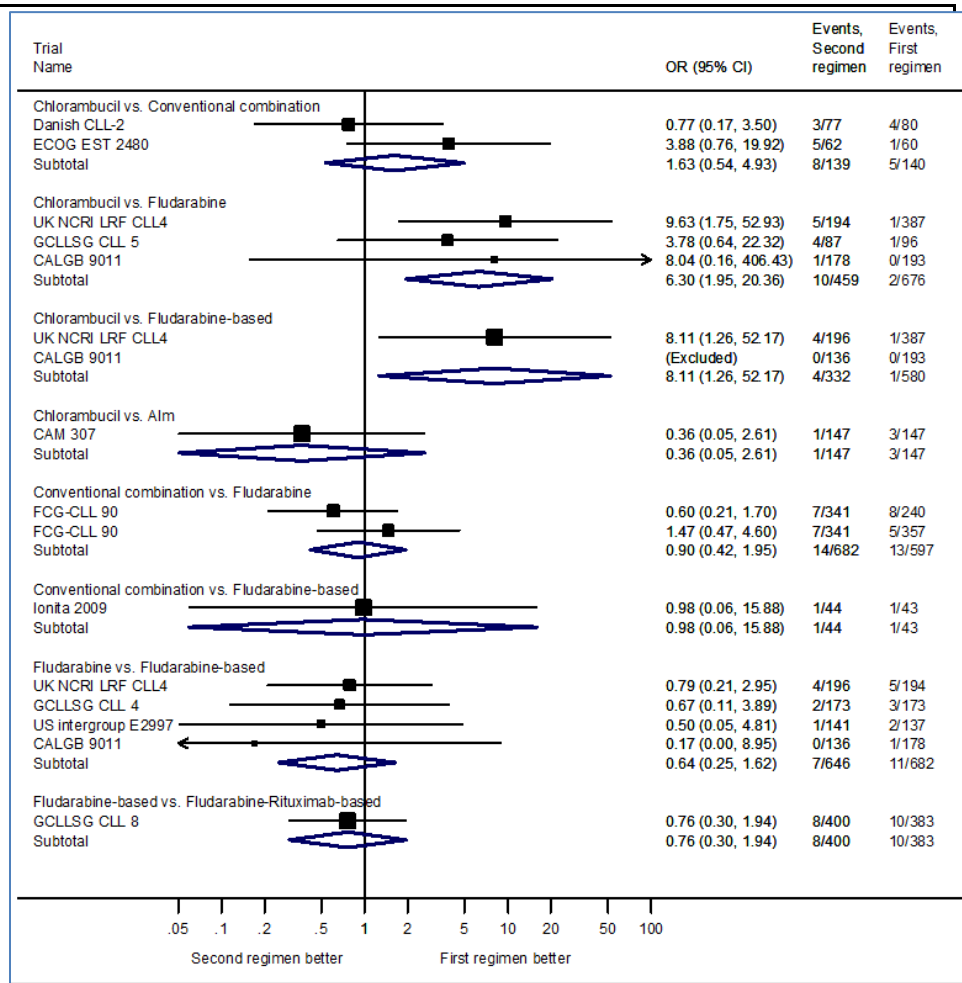


## Ergebnisse zum TRM

### Direkte Evidenz

Meta-analyses for TRM found significant difference in 2 out of 8 contrasts: chlorambucil had lower TRM than fludarabine-based combination or fludarabine alone; however, these two comparisons were based on only two studies each. There was evidence of statistical heterogeneity only in the contrast between chlorambucil versus conventional combination regimens.





#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There was no evidence for inconsistency between direct and indirect data. Based on combined direct and indirect data, no single treatment showed significantly better overall survival than any other, and credible intervals were wide. Among six newer treatments with longer progression-free survival compared with chlorambucil, fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapy (HR = 0.24, 95% CrI: 0.13–0.51) and bendamustine (HR = 0.23, 95% CrI: 0.13–0.42) had the largest PFS benefit.

Limited data on treatment-related mortality precluded multiple-treatment meta-analysis. In conclusion, published randomized evidence on overall survival is insufficient to recommend any particular first-line treatments. Any progression-free survival differences may be applicable to relatively young uncomplicated patients.

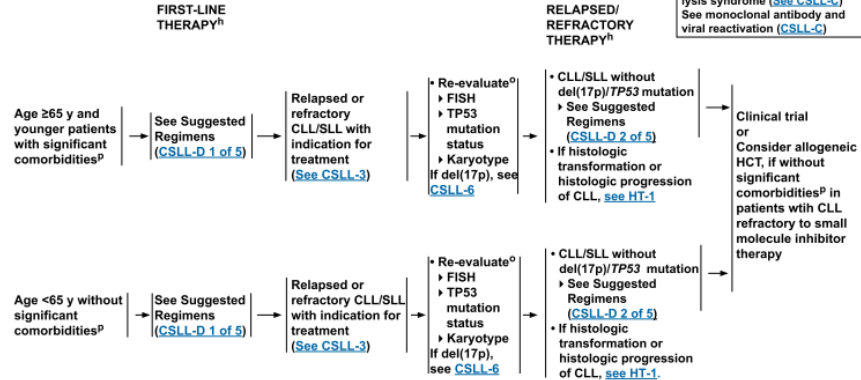
## Leitlinien

<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017 [23].</b></p> <p>Chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma: Version 2.2018</p>	<p>Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Update of the NCCN Guidelines for CLL/SLL Version 1.2017</li> </ul>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel - eigenes Graduierungssystem (siehe unten) - industriefinanziert</p> <p>Literatursuche (Update): in PubMed zwischen 07/2015 und 10/2016</p> <p>GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><b>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</b></p> </div>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p>



**NCCN Guidelines Version 2.2018**  
**Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma**  
**NCCN Evidence Blocks™**

**CLL/SLL WITHOUT DELETION OF 17p/TP53 MUTATION<sup>h,k,l</sup>**



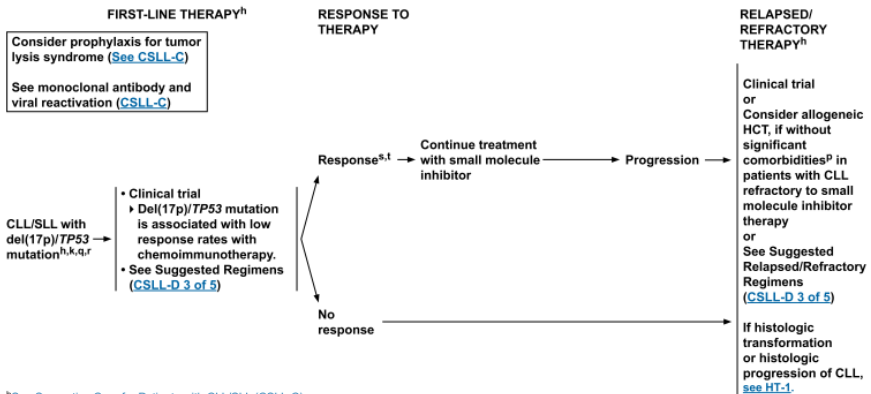
<sup>h</sup>See [Supportive Care for Patients with CLL/SLL \(CSLL-C\)](#).  
<sup>k</sup>Absolute lymphocyte count alone is not an indication for treatment unless above 200–300 × 10<sup>9</sup>/L or symptoms related to leukostasis.  
<sup>l</sup>Given incurability with conventional therapy, consider including clinical trial as first-line therapy.  
<sup>m</sup>Re-evaluation of FISH [t(11;14); i(11q); +12; del(11q); del(13q); del(17p)] and TP53 mutation status is necessary prior to initiation of treatment.  
<sup>n</sup>Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

**Note:** For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page [EB-3](#).  
 All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



**NCCN Guidelines Version 2.2018**  
**Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma**  
**NCCN Evidence Blocks™**

**CLL/SLL WITH DELETION OF 17p/TP53 MUTATION<sup>h,k,q,r</sup>**



<sup>h</sup>See [Supportive Care for Patients with CLL/SLL \(CSLL-C\)](#).  
<sup>k</sup>Absolute lymphocyte count alone is not an indication for treatment unless above 200–300 × 10<sup>9</sup>/L or symptoms related to leukostasis.  
<sup>q</sup>Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.  
<sup>r</sup>CPG-stimulated karyotype is useful to identify high-risk patients, particularly for Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor therapy.  
<sup>s</sup>Patients with low positivity should be retested due to chance of false-positive results.  
<sup>t</sup>See [Response Definition after Treatment for CLL/SLL \(CSLL-E\)](#).  
<sup>u</sup>For patients with complex karyotype (≥3 abnormalities) in achieving remission with or after BTK-inhibitor therapy, consider discussion of allogeneic HCT although data available do not support this as highly effective (Jagłowski et al. Br J Haematol 2012;159:82-87).

**Note:** For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page [EB-3](#).  
 All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



5	E = Efficacy of Regimen/Agent
4	S = Safety of Regimen/Agent
3	Q = Quality of Evidence
2	C = Consistency of Evidence
1	A = Affordability of Regimen/Agent
	E S Q C A

**EVIDENCE BLOCKS FOR FIRST-LINE THERAPY FOR CLL/SLL WITHOUT del(17p)/TP53 MUTATION**

**Frail Patient with Significant Comorbidity**

Preferred Regimens	
Obinutuzumab + chlorambucil	
Ibrutinib	
Ofatumumab + chlorambucil	
Rituximab + chlorambucil	
Other Recommended Regimens	
Obinutuzumab	
High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab	
Rituximab	
Chlorambucil	

**Post First-line Maintenance Therapy**

Lenalidomide maintenance	
--------------------------	--

**Patients ≥65 y and Younger Patients with Significant Comorbidities**

Preferred Regimens	
Obinutuzumab + chlorambucil	
Ibrutinib	
Ofatumumab + chlorambucil	
Rituximab + chlorambucil	
Bendamustine	
Bendamustine + rituximab	
Bendamustine + obinutuzumab	
Bendamustine + ofatumumab	
Other Recommended Regimens	
Obinutuzumab	
High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab	
Rituximab	
Chlorambucil	

**Patients <65 y without Significant Comorbidities**

Preferred Regimens	
Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR)	
Ibrutinib	
Bendamustine	
Bendamustine + rituximab	
Bendamustine + obinutuzumab	
Bendamustine + ofatumumab	
Other Recommended Regimens	
Fludarabine and rituximab (FR)	
High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab	
Pentostatin, cyclophosphamide and rituximab (PCR)	

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1.  
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CSLL-D



**Relapsed/Refractory Therapy**

See Evidence Blocks on CSLL-D (EB-2)

• Frail patient with significant comorbidity or age ≥65 y and younger patients with significant comorbidities

- ▶ Preferred regimens
  - ◊ Ibrutinib<sup>c</sup> (category 1)
  - ◊ Idelalisib + rituximab<sup>d,f</sup> (category 1)
  - ◊ Venetoclax<sup>e,k,l</sup> ± rituximab
- ▶ Other recommended regimens
  - ◊ Idelalisib<sup>c</sup>
  - ◊ Reduced-dose FCR<sup>f,g,h</sup>
  - ◊ Reduced-dose PCR
  - ◊ HDMP + rituximab
  - ◊ Rituximab + chlorambucil
  - ◊ Ofatumumab
  - ◊ Obinutuzumab
  - ◊ Lenalidomide<sup>m</sup> ± rituximab
  - ◊ Alemtuzumab<sup>n</sup> ± rituximab
  - ◊ Dose-dense rituximab (category 2B)
  - ◊ Bendamustine (70 mg/m<sup>2</sup> in cycle 1 with escalation to 90 mg/m<sup>2</sup> if tolerated), rituximab ± ibrutinib<sup>c</sup> or idelalisib<sup>c</sup> (category 2B for BR and BR + ibrutinib; category 3 for BR + idelalisib)

<sup>a</sup>See references for regimens CSLL-D 4 of 5 and CSLL-D 5 of 5.

<sup>b</sup>See Supportive Care for Patients with CLL/SLL (CSLL-C).

<sup>c</sup>See Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors (CSLL-F).

<sup>d</sup>Minimal residual disease (MRD) evaluation with a sensitivity of 10<sup>-4</sup> according to the standardized ERIC method.

<sup>e</sup>Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine; however, patients should be observed carefully and fludarabine should be avoided in those where a history of fludarabine-associated AIHA is suspected.

<sup>f</sup>See Discussion for further information on oral fludarabine.

<sup>g</sup>Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be used for CLL in combination with fludarabine and cyclophosphamide (FC) regimen after patients have received at least one full dose of a rituximab product by intravenous route.

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1.  
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CSLL-D

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a,b</sup>**

CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation

**Relapsed/Refractory Therapy**

See Evidence Blocks on CSLL-D (EB-3)

• Age <65 y without significant comorbidities

- ▶ Preferred regimens
  - ◊ Ibrutinib<sup>c</sup> (category 1)
  - ◊ Idelalisib + rituximab<sup>d,f</sup> (category 1)
  - ◊ Venetoclax<sup>e,k,l</sup> ± rituximab
- ▶ Other recommended regimens
  - ◊ Idelalisib<sup>c</sup>
  - ◊ FCR<sup>f,g,h</sup>
  - ◊ FC + ofatumumab
  - ◊ PCR
  - ◊ Bendamustine + rituximab
  - ◊ HDMP + rituximab
  - ◊ Ofatumumab
  - ◊ Obinutuzumab
  - ◊ Lenalidomide<sup>m</sup> ± rituximab
  - ◊ Alemtuzumab<sup>n</sup> ± rituximab
  - ◊ Bendamustine, rituximab + ibrutinib<sup>c</sup> (category 2B)
  - ◊ Bendamustine, rituximab + idelalisib<sup>c</sup> (category 2B)

<sup>a</sup>Indicated for patients for whom rituximab monotherapy would be considered appropriate due to the presence of other comorbidities (reduced renal function as measured by creatinine clearance <60 mL/min, or NCI CTCAE Grade ≥3 neutropenia or Grade ≥3 thrombocytopenia resulting from myelotoxic effects of prior therapy with cytotoxic agents).

<sup>b</sup>Particularly for patients deemed intolerant or refractory to ibrutinib or idelalisib.

<sup>c</sup>See Venetoclax, Recommended TLS, Prophylaxis and Monitoring Based on Tumor Burden (CSLL-G).

<sup>d</sup>Lenalidomide can be given as continuous or intermittent dosing for patients with CLL. Growth factors and/or dose adjustment may be needed to address cytopenias, without necessitating holding treatment. See Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Blood 2011;118:3489-3498. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.

<sup>e</sup>While alemtuzumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use. Less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation.

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

**Post Second-line Maintenance Therapy**

(for complete or partial response after relapsed or refractory therapy)

See Evidence Blocks on CSLL-D (EB-3)

• Other recommended regimens

- ▶ Lenalidomide maintenance<sup>e</sup>
- ▶ Ofatumumab maintenance (category 2B)

See Suggested Regimens for CLL/SLL with del(17p) (3 of 5)



5				E = Efficacy of Regimen/Agent	
4				S = Safety of Regimen/Agent	
3				Q = Quality of Evidence	
2				C = Consistency of Evidence	
1				A = Affordability of Regimen/Agent	
	E	S	Q	C	A

**EVIDENCE BLOCKS FOR RELAPSED/REFRACTORY THERAPY FOR CLL/SLL WITHOUT del(17p)/TP53 MUTATION**

**Frail Patient with Significant Comorbidity and Patients ≥65 y or Younger Patients with Significant Comorbidities**

Preferred Regimens	
Ibrutinib	
Idelalisib + rituximab	
Venetoclax	
Venetoclax + rituximab	

Other Recommended Regimens	
Idelalisib	
Reduced-dose FCR	
Reduced-dose PCR	
High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab	
Rituximab + chlorambucil	
Ofatumumab	
Obinutuzumab	
Lenalidomide	
Lenalidomide + rituximab	
Alemtuzumab	
Alemtuzumab + rituximab	
Dose-dense rituximab	
Bendamustine + rituximab	
Bendamustine, rituximab and ibrutinib	
Bendamustine, rituximab and idelalisib	

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1.  
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CSLL-D



5				E = Efficacy of Regimen/Agent	
4				S = Safety of Regimen/Agent	
3				Q = Quality of Evidence	
2				C = Consistency of Evidence	
1				A = Affordability of Regimen/Agent	
	E	S	Q	C	A

**EVIDENCE BLOCKS FOR RELAPSED/REFRACTORY THERAPY FOR CLL/SLL WITHOUT del(17p)/TP53 MUTATION**

**Patients <65 y without Significant Comorbidities**

**Post Second-Line Maintenance Therapy**

Preferred Regimens	
Ibrutinib	
Idelalisib + rituximab	
Venetoclax	
Venetoclax + rituximab	

Other Recommended Regimens	
Idelalisib	
Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR)	
Fludarabine, cyclophosphamide, and ofatumumab	
Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab (PCR)	
Bendamustine + rituximab	
High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab	
Ofatumumab	
Obinutuzumab	
Lenalidomide	
Lenalidomide + rituximab	
Alemtuzumab	
Alemtuzumab + rituximab	
Bendamustine, rituximab and ibrutinib	
Bendamustine, rituximab and idelalisib	

Lenalidomide maintenance	
Ofatumumab maintenance	

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1.  
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CSLL-D



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 2.2018**  
**Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma**  
**NCCN Evidence Blocks™**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a,b</sup>**  
CLL/SLL with del(17p)/TP53 mutation

**First-line Therapy**

- Preferred regimen
  - ▶ Ibrutinib<sup>c</sup>
- Other recommended regimens
  - ▶ HDMP + rituximab
  - ▶ Obinutuzumab
  - ▶ Alemtuzumab<sup>n</sup> ± rituximab

**Post First-line Maintenance Therapy**

- Other recommended regimen
  - ▶ Consider lenalidomide maintenance for high-risk patients (blood MRD ≥10<sup>-2</sup> or ≥10<sup>-4</sup> and <10<sup>-2</sup> with unmutated IGHV or del(17p)/TP53 mutation)<sup>g</sup> after first-line therapy (category 3)

**Relapsed/Refractory Therapy**

- Preferred regimens
  - ▶ Ibrutinib<sup>c</sup>
  - ▶ Venetoclax<sup>c,i</sup> ± rituximab
  - ▶ Idelalisib + rituximab<sup>c,j</sup>
- Other recommended regimens
  - ▶ Idelalisib<sup>c</sup>
  - ▶ HDMP + rituximab
  - ▶ Lenalidomide<sup>m</sup> ± rituximab
  - ▶ Alemtuzumab<sup>n</sup> ± rituximab
  - ▶ Ofatumumab<sup>o</sup>

**Post Second-line Maintenance Therapy**

- (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy)
- Other recommended regimens
    - ▶ Lenalidomide maintenance<sup>g</sup>
    - ▶ Ofatumumab maintenance (category 2B)

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

See Suggested Regimens for CLL/SLL without del(17p) (1 of 5)

See Evidence Blocks on CSLL-D (EB-4)

<sup>a</sup>See references for regimens [CSLL-D 4 of 5](#) and [CSLL-D 5 of 5](#).

<sup>b</sup>See [Supportive Care for Patients with CLL/SLL \(CSLL-C\)](#).

<sup>c</sup>See [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(CSLL-F\)](#).

<sup>d</sup>Minimal residual disease (MRD) evaluation with a sensitivity of 10<sup>-4</sup> according to the standardized ERIC method.

<sup>e</sup>Indicated for patients for whom rituximab monotherapy would be considered appropriate due to the presence of other comorbidities (reduced renal function as measured by creatinine clearance <60 mL/min, or NCI CTCAE Grade ≥3 neutropenia or Grade ≥3 thrombocytopenia resulting from myelotoxic effects of prior therapy with cytotoxic agents.)

<sup>f</sup>See [Venetoclax: Recommended TLS Prophylaxis and Monitoring Based on Tumor Burden \(CSLL-G\)](#).

<sup>g</sup>Lenalidomide can be given as continuous or intermittent dosing for patients with CLL. Growth factors and/or dose adjustment may be needed to address cytopenias, without necessitating holding treatment. See Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Blood 2011;118:Abstract 980. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Blood 2011;118:3489-3498. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.

<sup>h</sup>While alemtuzumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use. Less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation.

<sup>i</sup>This is not effective in patients with lymph nodes >5 cm.

<sup>j</sup>Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page [EB-1](#).

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CSLL-D



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 2.2018**  
**Chronic Lymphocytic Leukemia/  
Small Lymphocytic Lymphoma**  
**NCCN Evidence Blocks™**

5	■	E = Efficacy of Regimen/Agent
4	■	S = Safety of Regimen/Agent
3	■	Q = Quality of Evidence
2	■	C = Consistency of Evidence
1	■	A = Affordability of Regimen/Agent
E S Q C A		

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**EVIDENCE BLOCKS FOR THE TREATMENT OF CLL/SLL WITH del(17p)/TP53 MUTATION**

**First-line Therapy**

Preferred Regimen	
Ibrutinib	■
Other Recommended Regimens	
HDMP + rituximab	■
Obinutuzumab	■
Alemtuzumab	■
Alemtuzumab + rituximab	■

**Post First-line Maintenance Therapy**

Lenalidomide maintenance	■
--------------------------	---

**Relapsed/Refractory Therapy**

Preferred Regimen	
Ibrutinib	■
Venetoclax	■
Venetoclax + rituximab	■
Idelalisib + rituximab	■
Other Recommended Regimens	
Idelalisib	■
HDMP + rituximab	■
Lenalidomide	■
Lenalidomide + rituximab	■
Alemtuzumab	■
Alemtuzumab + rituximab	■
Ofatumumab	■

**Post Second-line Maintenance Therapy**

Lenalidomide maintenance	■
Ofatumumab maintenance	■

<sup>j</sup>Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page [EB-1](#).

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CSLL-D



## NCCN Guidelines Version 2.2018 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS

#### Alemtuzumab

Hilmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623.  
Keating MJ, Finn L, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561.  
Lozanski G, Heerema NA, Finn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004;103:3276-3281.

#### Alemtuzumab + rituximab

Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. *Cancer* 2010;116:2360-2365.

#### Bendamustine + rituximab

Knauf VW, Lisalchikov T, Aldouad A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase III trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209-3216.  
Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;17:928-942.  
Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3559-3566.

#### Chlorambucil + rituximab

Hilmen P, Gribben JG, Follows GA, 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;32:1236-1241.  
Foa R, Giudice ID, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Ann Hematol* 2014;93:480-486.

#### FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)

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* 2017;127:208-215.  
Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;17:928-942.  
Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015;127:303-309.  
Robak T, Dmoszynska A, Sotol-Celny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765.  
Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016-3024.

#### FC (fludarabine, cyclophosphamide) + ofatumumab

Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results from the COMPLEMENT 2 trial. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1084-1093.

#### Fludarabine + rituximab

Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712. *Blood* 2003;101:6-14.

#### HDMP (high-dose methylprednisolone) + rituximab

Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48:2412-2417.  
Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789.  
Thornton PD, Matlous E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. *Ann Hematol* 2003;82:759-765.

[Continued on next page](#)

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB.1.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CSLL-D



## NCCN Guidelines Version 2.2018 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS

#### Ibrutinib

Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425-2437.  
Byrd JC, Brown JR, O'Brien S; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.  
Byrd JC, Fuman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125:2497-2506.  
O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:1409-1416.

#### Idelalisib

Fuman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.  
Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.

#### Ibrutinib, bendamustine, rituximab

Charan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (HELIO): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2017;17:200-211.

#### Idelalisib, bendamustine, rituximab

Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18:297-311.

#### Lenalidomide

Charan-Khan A, Miller KC, Mustali L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-5349.

Ferrajoli A, Lee BN, Schette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-5297.

Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:584-591.

Fink AM, Bahlo J, Sandra R, et al. Lenalidomide Maintenance after Front Line Therapy Substantially Prolongs Progression Free Survival in High Risk CLL: Interim Results of a Phase 3 Study (CLL M1 study of the German CLL Study Group) [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 229.

Foa R, Schu A, Zaritsky A, et al. Results of the Phase 3 Study of Lenalidomide Versus Placebo As Maintenance Therapy Following Second-Line Treatment for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (the CONTINUUM Trial) [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 228.

#### Obinutuzumab

Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;127:79-86.

Carlson G, de Gubert S, Dilluy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood* 2014;124:2196-2202.

#### Obinutuzumab + chlorambucil

Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110.  
Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. Updated survival analysis from the CLL11 study: Obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract 1733.

#### Ofatumumab

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.  
Coffier B, Lepretre S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008;111:1094-1100.

#### Ofatumumab + chlorambucil

Hilmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1873-1883.

#### Ofatumumab maintenance

van Oers MH, Kuzniecowski K, Smolej J, et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukemia (PRICOLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1370-1379.

#### PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)

Lanman N, Kalaycio K, Mastali P, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:1575-1581.

Key NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405-411.

Szilgenbauer S, Eichhorst B, Scheitel J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:768-778.

Jones J, Choi MY, Mato AR, et al. Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 637.

Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18:230-240.

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB.1.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CSLL-D

Alberta  
Provincial  
Hematology  
Tumour Team,  
2017 [1].

Chronic  
lymphocytic  
leukemia

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium, ausformulierte Fragestellungen, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, primär Leitlinienadaptation, Entwurf durchläuft (formale) Konsensusprozesse und sowohl interne als auch externe

	<p>Konsultationen</p> <p>Suchzeitraum: bis Anfang 2015</p> <p>LoE/GoR: <i>“Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations<sup>5</sup> GURU does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations including:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Description of all known benefits and possible harms</i></li> <li>• <i>Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion</i></li> <li>• <i>Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation“</i></li> </ul> <p><small>5. American Society of Clinical Oncology. Guideline Procedures Manual, ExpertPanel Version 4.0. January 2011. Available at: <a href="http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Development+Process">http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Development+Process</a> Accessed: January 10, 2013</small></p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p><i>“This guideline was originally developed in May, 2010 and subsequently revised in 2013, 2014, 2015, and 2017.”</i></p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>RECOMMENDATIONS</b></p> <p><u>Second-Line Treatment Options:</u></p> <p>7. In fit patients, FCR is an effective regimen for rituximab naïve patients. Re-treatment with FCR is also an effective treatment option for patients experiencing a long remission (PFS more than three years) after initial FCR treatment. Because of the concern of second malignancy and/or prolonged cytopenias in patients retreated with fludarabine, BR is a reasonable re-treatment choice for patients who experience a long remission to first line chemo-immunotherapy.</p> <p>8. High risk patients (those with PFS less than 3 years after chemoimmunotherapy) should be treated with one of the novel agents – ibrutinib or idelalisib + rituximab or considered for a clinical trial.</p> <p>10. Venetoclax, a BCL2-inhibitor has efficacy in patients with del(17p) and is the treatment of choice in patients who fail BCR-inhibitors (ibrutinib or idelalisib + rituximab).</p> <p>11. Patients who are intolerant to a BCR-inhibitor may respond to the alternate BCR-inhibitor or can be expected to respond to venetoclax.</p> <p>12. Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) should be considered for fit patients who are younger than 65 years of age and, have del(17p) and require treatment, have progressed on a targeted therapy or who</p>



have Richter's transformation with remission to the aggressive lymphoma. Allogeneic stem cell transplantation may be delayed in patients achieving responses to ibrutinib or idelalisib + rituximab; however HLA typing should be performed to identify a possible transplant donor. High risk features that should prompt earlier consideration of HSCT include patients who have had  $\geq 3$  prior lines of therapy and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

## DISCUSSION

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

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

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

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

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

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

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

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

## Ibrutinib

58. Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N

Engl J Med 2014 Jul 17;371(3):213-223.

### **Idelalisib + rituximab**

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

58. siehe oben

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

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

### **Fludarabine and alemtuzumab combination therapy (FluCam)**

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

### **High dose corticosteroids**

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

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

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

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

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

### **Choosing between novel agents ibrutinib and idelalisib +/- rituximab**

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

#### Ibrutinib:

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

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

#### Idelalisib +/-Rituximab:

58/59: siehe oben

#### Venetoclax:

70. Stilgenbauer S, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2016 Jun;17(6):768-778.

#### Allogeneic stem cell transplantation

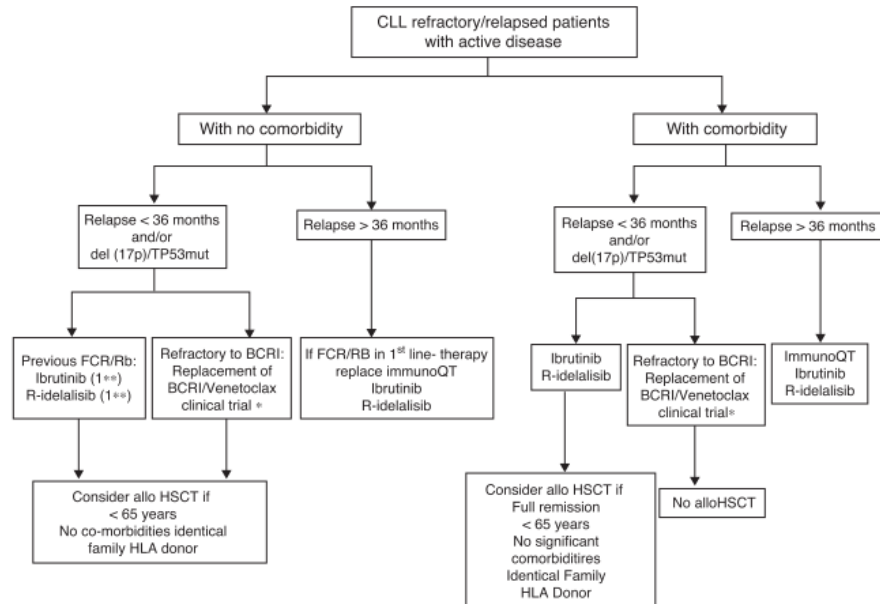
ohne Quellenangaben

<p><b>Prica A et al., 2017 [27].</b></p> <p>Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia:</p> <p>A Practice Guideline</p> <p><b>siehe auch Prica A et al., 2015 [28].</b></p>	<p>Fragestellung</p> <p>To provide an updated guideline on the use of rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia (CLL).</p> <p>TARGET POPULATIONS</p> <p>Chronic Lymphocytic Leukemia: Adult patients with CLL at any stage.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium, Interessenkonflikterklärungen liegen vor, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, ggf. metaanalytische Berechnungen, keine formalen Konsensusverfahren beschrieben, Zielgruppenkonsultationsverfahren, und Expertenreview durchgeführt</p> <p>Suchzeitraum: „update“ der Version 2 bis 10/2013</p> <p>LoE/GoR: über Formulierungen abgebildet</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Recommendation 3</b></p> <p><u>Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Patients with Relapsed/Refractory Disease</u></p> <p>c. Patients with relapsed or refractory CLL/SLL, who are appropriate candidates for fludarabine-based chemotherapy, should receive this treatment in combination with rituximab.</p> <p><b>Summary of Key Evidence for Recommendation 3</b></p> <p><u>Patients with Relapsed/Refractory Disease</u></p> <p>Two studies [44, 45], represented by six publications, were included. This body of evidence indicates a benefit for PFS, FFS, and response with the use of rituximab in addition to fludarabine-based chemotherapy when compared with chemotherapy alone (siehe auch Tabelle im Anhang). The included studies did not detect any statistically significant between-group difference in grade 3 or 4 adverse events.</p> <p>44. Hillmen P, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2011;152(5):570-8.</p> <p>45. Robak T, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(10):1756-65.</p> <p><b>Justification for Recommendation 3</b></p> <p>Rituximab is effective in extending life and prolonging PFS and EFS in previously untreated patients, when administered in combination with fludarabine-based chemotherapy, and in extending PFS when</p>

	<p>added to chlorambucil. Rituximab is also effective in extending PFS in the relapsed setting when added to fludarabine-based chemotherapy, and this consistent benefit formed the basis for the recommendation in this setting.</p> <p><b>Qualifying Statements for Recommendation 3</b></p> <p>Rituximab should be administered at a dose of 375 mg/m<sup>2</sup> given at the beginning of the first cycle, followed by a dose of 500 mg/m<sup>2</sup> given at the beginning of each subsequent treatment cycle of chemotherapy as this was the treatment dose and schedule used in the included studies.</p>												
<p><b>Garcia-Marco JA et al., 2017 [2].</b></p> <p>Update of the Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cronica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The broad therapeutic arsenal and the biological heterogeneity of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) makes it difficult to standardize treatment for CLL patients with specific clinical settings in routine clinical practice. These considerations prompted us to elaborate the present consensus document, which constitutes an update of the previous version published in 2013, mainly focusing on novel treatment strategies that have been developed over last 5 years, namely B-cell receptor inhibitors (ibrutinib and idelalisib), anti-CD20 monoclonal antibodies (ofatumumab and obinutuzumab), and Bcl-2 inhibitors (venetoclax).</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: To obtain a consensus document with the most up-to-date information, we reviewed the studies published in the MEDLINE and EMBASE databases and the abstracts reported at the annual meeting of the American Society of Hematology (2015). This document is an update of the guidelines published in 2013.</p> <p>Suchzeitraum: from 2010 until 01/2016</p> <p>LoE/GoR:</p> <p>Levels of evidence and degrees of recommendation</p> <table border="1" data-bbox="475 1568 1372 2031"> <thead> <tr> <th colspan="2">Level of evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Level 1a</td> <td>Meta-analysis of well-designed, randomized, controlled clinical trials</td> </tr> <tr> <td>Level 2b</td> <td>At least one randomized controlled trial</td> </tr> <tr> <td>Level 2a</td> <td>At least one well-designed randomized controlled trial</td> </tr> <tr> <td>Level 2b</td> <td>At least one non-fully experimental, well-designed study, such as cohort studies</td> </tr> <tr> <td>Level 3</td> <td>Well-designed non-experimental descriptive</td> </tr> </tbody> </table>	Level 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
Level 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
<b>Degrees of recommendation</b>	
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

Freitext/Empfehlungen/Hinweise



Algorithm for the treatment of refractory and relapsed patients.

AlloHSCT: allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; FCR: fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; HLA: human leukocyte antigens; BCRI: B-cell receptor inhibitors; ImmunoQT: immunochemotherapy; CLL: chronic lymphocytic leukemia; R: rituximab; RB: rituximab-bendamustine. \*Expert group recommendation. \*\* Level of evidence (the level is shown in brackets).

### Treatment of refractory and relapsed patients

In accordance with iwCLL criteria, refractoriness is defined as the lack of response to treatment or disease progression within 6 months following the last therapy received. In the choice of treatment of these patients, associated comorbidity and presence of del(17p) or TP53mut (level of evidence 2) should be taken into account:<sup>35</sup>

Patients without comorbidity: the recommendation is to obtain the best possible clinical response and to consider the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), depending on the risk factors of the patient.<sup>25</sup> Treatment with ibrutinib or rituximab-idelalisib is recommended in refractory patients (purine analogs, bendamustine), regardless of the occurrence of del(17p)/TP53mut (level of evidence 1b).<sup>27,28</sup> Administering venetoclax or acalabrutinib should be evaluated in patients refractory to ibrutinib/rituximab-idelalisib (level of evidence 2a).<sup>36,37</sup> When BCR or Bcl-2 inhibitors are contraindicated, the most accepted treatment is alemtuzumab alone or in combination (with steroids, for example) (level of evidence 2b).<sup>31,37</sup> The therapeutic objective for patients with comorbidities is to control the symptomatology and maintain an optimal quality of life. The treatment of choice is ibrutinib or rituximab-idelalisib. Alemtuzumab, with or without corticosteroids, can be used in specific situations, although with caution given the risk of toxicity (infections).

The most recommended treatment options for patients without comorbidities are RB and FCR. RB treatment is recommended in patients without del(17p) or TP53mut and relapse beyond 36 months of first-line treatment with FCR. In those patients who did not receive first-line FCR, this treatment could be administered as a rescue regimen in the first relapse (level of evidence 1b) (Fig. 2).<sup>38</sup> In the case of early relapse (<12 months after immunochemotherapy) rescue therapy with BCR inhibitors (ibrutinib, rituximab-idelalisib) and consolidation with allo-HSCT is recommended. We should note that retreatment with fludarabine-based regimens causes bone marrow toxicity problems.

The most frequent recommendations for patients with comorbidities are rituximab-C1b and RB. Other options, such as ibrutinib or rituximab-idelalisib, should be considered in patients with del(17p)/TP53mut. Recently, the European Society for Medical Oncology has recommended to repeat first-line therapy in those patients who have relapsed or progressed at least 24–36 months after immunochemotherapy, regardless of their comorbidity and without the presence of del(17p)/MutTP53 (level of evidence 3).<sup>39,40</sup> However, our consensus group has agreed that under this situation the recommendation should include replacing by a second-line therapy, such as ibrutinib, rituximab-idelalisib and Bcl-2 antagonists

(level of evidence 3).<sup>27,28</sup> In addition, when patients fail to respond or the disease progresses with a BCR inhibitor, this inhibitor may be replaced by alternative BCR inhibitors (ibrutinib to rituximab-idelalisib or vice versa, acalabrutinib) or Bcl-2 antagonist (venetoclax), if appropriate, (level of evidence 2a, grade 2B recommendation; consensus recommendation based on clinical experience following use of AbbVie, Janssen, and Gilead research drug access programs).

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. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997–1007.

35. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2223–9.

36. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:311–22.

37. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:323–32.

38. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1756–65.

40. Cramer P, Isfort S, Bahlo J, Stilgenbauer S, Döhner H, Bergmann M, et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2015;100:1451–9.

#### Hematopoietic stem cell transplantation

The use of autologous transplantation (auto-HSCT) should be individualized. The ideal candidate is the patient with poor prognosis, without a donor of identical, family or nonrelated human leukocyte antigens (HLA), (level of evidence 3). By auto-HSCT, the PFS can be extended, although it has no effect on the OS.<sup>41</sup> The current indication for allo-HSCT includes patients at high-risk CLL (del[17p]/TP53mut) who have obtained clinical response after receiving first-line or relapsed BCR inhibitors (ibrutinib, idelalisib) (Fig. 2). Patients below 65 years old, with an identical HLA family donor and presence of del(17p)/TP53mut should be offered allo-HSCT in the first clinical response to new drugs and evaluating the

	<p>pros and cons of the procedure (age, associated comorbidities, adverse allo-HSCT factors, such as availability of donor type). In turn, patients should consider allo-HSCT after rescue therapy with any other BCR inhibitor or venetoclax. Younger patients with refractoriness or early relapse to first-line immunochemotherapy (including purine analogs) should be treated with BCR inhibitors and should be offered allo-HSCT depending on the degree of clinical response, adverse factors of allo-HSCT and patient preferences (level of evidence 3).<sup>42</sup> On the contrary, patients with high-risk, advanced, co-morbidities, and non-HLA-identical family donors should be treated with new drugs (ibrutinib, idelalisib) until relapse. Then, allo-HSCT should be evaluated after response to rescue therapy with any alternative BCR inhibitor or venetoclax.</p> <p>41. Dreger P, Döhner H, McClanahan F, Busch R, Ritgen M, Greinix H, et al. Early autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of the German CLL Study Group CLL3 trial. <i>Blood</i>. 2012;119:4851–9.</p> <p>42. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. <i>Leukemia</i>. 2007;21:12–7.</p>
<p><b>Kharfan-Dabaja MA et al., 2016 [20].</b></p> <p>Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation</p>	<p>Fragestellung</p> <p>American Society for Blood and Marrow Transplantation convened a group of experts to develop clinical practice recommendations related to the role of allo-HCT for CLL.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium inklusive methodischer Expertise, Bearbeitung der Fragestellung anhand der GRADE Methodik, Konsultation der Anwender*innen durch eine standardisierte Befragung</p> <p>Suchzeitraum: PubMed from inception until 05/2015</p> <p>LoE/GoR: über Formulierungen abgebildet</p> <p><i>Sonstige methodische Anmerkungen: Als Basis der Empfehlungen wurde eine Querschnittserhebung von Anwender*innen zu folgenden Fragen durchgeführt:</i></p> <p><i>“Questions included panelists’ demographics (age, gender, years of experience, practice focus), volume of CLL patients seen in a routine week, information relevant to their respective transplant program (number of allo-HCT performed per year, preferred preparative regimen(s), cell source and donor source, criteria for selection of patients and donors), and questions pertaining to risk definition, timeliness, and appropriateness of allo-HCT for CLL.”</i></p>



Freitext/Empfehlungen/Hinweise

We did not find any RCT that compared allo-HCT with conventional chemotherapy, chemoimmunotherapy, or nonchemotherapy-containing combinations. ... In the end, the overall quality of evidence informing these recommendations was considered to be low/very low as per the GRADE method. ... Three nonrandomized studies comparing allo-HCT versus nontransplant strategies provide evidence favoring the option of allo-HCT for relapsed or refractory CLL [31-33].

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

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

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

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

**High-risk CLL at time of transplant evaluation**

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

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

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

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

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

**Richter transformation**

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

### **Purine analogue relapsed and/or refractory disease**

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

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

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

### **Donor eligibility and selection (also refer to Figure 1)**

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

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

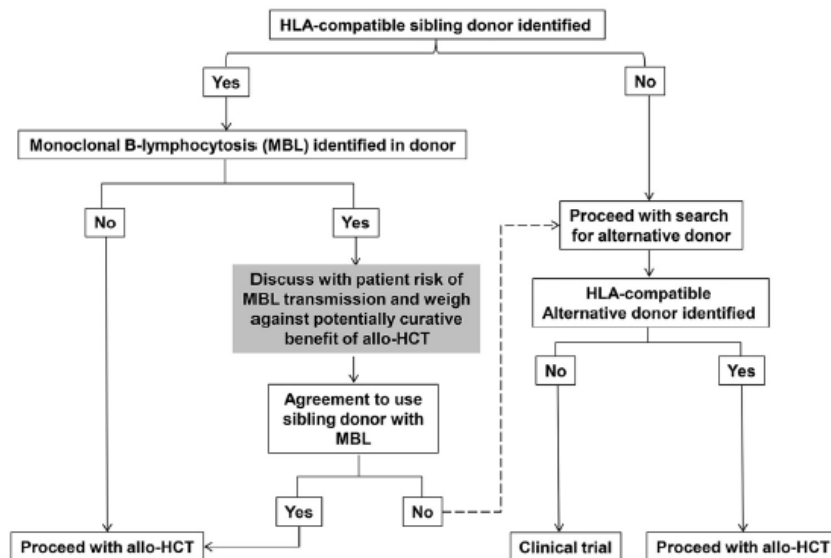


Figure 1. Donor selection in the presence of MBL in HLA-compatible sibling donors.

### **Dose-intensity of the preparative regimen**

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

### **Preferred cell source**

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

### **MRD assessment†**

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

The panel does not recommend considering the presence of MRD

	<p>positivity (ie, persistent disease) a contraindication for proceeding with an allo-HCT (Strong)</p> <p>The panel <u>recommends</u> to use MRD for monitoring disease after allo-HCT (Strong)</p> <p>The panel <u>recommends</u> using MRD for disease monitoring after allo-HCT starting no earlier than 30 days and no later than 90 days (Weak)</p> <p><i>* 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.</i></p> <p><i>† The prognostic value of MRD is mostly relevant to patients without radiologic and/or BM morphologic evidence of disease.</i></p>
--	---

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2015 [25].</b> Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia TA359</p>	<p>Recommendations</p> <p>1.1 Idelalisib, in combination with rituximab, is recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• for untreated chronic lymphocytic leukaemia in adults with a 17p deletion or TP53 mutation or</li> <li>• for chronic lymphocytic leukaemia in adults when the disease has been treated but has relapsed within 24 months.</li> </ul> <p>Idelalisib is recommended only if the company provides the drug with the discount agreed in the simple discount agreement.</p> <p>1.2 People whose treatment with idelalisib is not recommended in this NICE guidance but was started within the NHS before this guidance was published should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p> <p><b>Current practice (Clinical need of patients, including the availability of alternative treatments)</b></p> <p>The Committee heard from the clinical experts that treatment options for disease which has been previously treated depends on the person's suitability for certain treatments, the treatments they have already had and the time since the last disease relapse. The clinical experts advised that re-treatment with fludarabine-based regimens (such as fludarabine, cyclophosphamide and rituximab) or alkylating agents (such as bendamustine plus rituximab or chlorambucil plus rituximab) is suitable for people whose disease has relapsed more than 24 months after their last treatment. The clinical experts noted that for people whose disease had relapsed less than 24 months after their last treatment, options are limited. Re-treatment is less effective and can cause the disease to develop deletions and mutations which in turn lead to chemotherapy-resistant chronic lymphocytic leukaemia. The Committee also discussed the clinical management of untreated chronic lymphocytic leukaemia in people with a 17p deletion or TP53 mutation. It heard from the clinical experts that people with this type of disease have very limited treatment options, which can include high-dose pulsed steroids with alemtuzumab. The Committee concluded that more treatment options are needed.</p>
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2017 [24].</b> Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic</p>	<p>Recommendations</p> <p>1.1 Ibrutinib alone is recommended within its marketing authorisation as an option for treating chronic lymphocytic leukaemia in adults:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• who have had at least 1 prior therapy or</li> <li>• who have a 17p deletion or TP53 mutation, and in whom chemo-immunotherapy is unsuitable and</li> <li>• only when the company provides ibrutinib with the discount agreed in the patient access scheme.</li> </ul> <p>The committee concluded that idelalisib plus rituximab was the most relevant comparator and, for those who cannot take idelalisib plus rituximab, best supportive care was the best comparator in both</p>

<p>lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation</p>	<p>populations. The committee was aware that it had not been presented with evidence comparing ibrutinib with best supportive care.</p> <p>The committee concluded that ibrutinib offered a more preferable toxicity profile, and was likely to offer progression-free and overall survival benefits compared with idelalisib plus rituximab, but was mindful that the extent of this benefit was uncertain.</p> <p>No evidence was presented for ibrutinib compared with best supportive care. However, the committee concluded that it was likely that ibrutinib would be more effective compared with best supportive care than when compared with idelalisib plus rituximab.</p> <p>The committee agreed that ibrutinib represented an important and effective treatment in CLL. It was satisfied that, in both populations of this appraisal, the incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) for ibrutinib fell within the range normally considered as a cost-effective use of NHS resources for a treatment that fulfils the end-of-life criteria, when incorporating the confidential updated patient access scheme for ibrutinib and the existing patient access scheme for idelalisib.</p> <p><b>Current practice (Clinical need of patients, including the availability of alternative treatments)</b></p> <p>The committee heard from clinical and patient experts that current treatment options are associated with significant adverse effects that are often life threatening. The committee understood the importance of the availability of different treatment options for treating CLL.</p> <p>The committee concluded that idelalisib plus rituximab was the most relevant comparator in clinical practice for patients who had relapsed within 2 years and, for those who cannot take idelalisib plus rituximab, best supportive care was the alternative.</p>
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2017 [26].</b> Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia</p>	<p>Recommendations</p> <p>1.1 Venetoclax is recommended for use within the Cancer Drugs Fund, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic lymphocytic leukaemia, that is, in adults:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• with a 17p deletion or TP53 mutation and when a B-cell receptor pathway inhibitor is unsuitable, or whose disease has progressed after a B-cell receptor pathway inhibitor or</li> <li>• without a 17p deletion or TP53 mutation, and whose disease has progressed after both chemo-immunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor and</li> <li>• only if the conditions in the managed access agreement are followed.</li> </ul> <p><b>Current practice (Clinical need of patients, including the availability of alternative treatments)</b></p> <p>The committee heard that current treatments are associated with adverse reactions, and that because many people diagnosed with CLL are older and may have comorbidities, many of these treatments are</p>

	often not tolerated. The clinical expert stated that, once treatment options have been exhausted, prognosis is poor.
<p><b>Grössmann N et al., 2016 [11].</b> Venetoclax (Venclexta?) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with chromosome 17p deletion</p>	<p><b>6 Current treatment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• observation in asymptomatic CLL patients</li> <li>• 1st-line therapy options: chlorambucil-based chemotherapy, FCR, bendamustine + rituximab</li> <li>• no agreed standard therapy for relapsed or refractory CLL patients</li> <li>• early relapse and del(17p) CLL: clinical trials, ibrutinib, idelalisib + rituximab</li> <li>• late relapse CLL: retreatment with the prior therapy, ibrutinib, alternatively idelalisib + rituximab</li> </ul>

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 12.01.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
#2	Chronic:ti,ab,kw or b-cell:ti,ab,kw
#3	lymphocytic:ti,ab,kw or lymphoid*:ti,ab,kw or lymphatic*:ti,ab,kw or lymphoblastic:ti,ab,kw or Lymphoplasmacytoid:ti,ab,kw
#4	leukemia*:ti,ab,kw or leukaemia*:ti,ab,kw
#5	#2 and #3 and #4
#6	CLL:ti,ab,kw
#7	#1 or #5 or #6
#8	#7 Publication Year from 2013 to 2018

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 12.01.2018

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[MeSH Terms]
2	(Chronic[Title/Abstract]) OR "b-cell"[Title/Abstract]
3	(((((lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid*[Title/Abstract]) OR lymphatic*[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract]) OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract])
4	((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
5	(#2 AND #3 AND #4)
6	CLL[Title/Abstract]
7	(#1 OR #5 OR #6)
8	(#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
9	(#7) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
10	(#8 OR #9)
11	(#10) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2018/01/12"[PDAT])

12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
----	--

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.01.2018

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[MeSH Terms]
2	Lymphoma, Non-Hodgkin[mh:noexp] OR Lymphoma, B-Cell[mh:noexp]
3	(Chronic[Title/Abstract]) OR "b-cell"[Title/Abstract]
4	(((((lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid*[Title/Abstract]) OR lymphatic*[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract]) OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract])
5	((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
6	(#3 AND #4 AND #5)
7	CLL[Title/Abstract]
8	((Non-Hodgkin*[Title] OR "b-cell"[Title])) AND lymphoma*[Title]
9	(#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8)
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
11	(#10) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2018/01/12"[PDAT])



## Literatur

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. Alberta (CAN): Alberta Health Services; 2017. [Zugriff: 16.01.2018]. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **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.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet) vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 16.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_nAWG\\_D-249\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) vom 16. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 16.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2873/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_nAWG-Laekemie-D-262\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2873/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laekemie-D-262_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib vom 21. Juli 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 10.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-212\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib, vom 16. April 2015 (Beschluss wurde aufgehoben) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_2014-11-01-D-141\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_BAnz.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Ofatumumab) vom 16. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 16.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2877/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_nAWG\\_Kombination-Ofatumumab\\_D-256\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2877/2017-03-16_AM-RL-XII_Idelalisib_nAWG_Kombination-Ofatumumab_D-256_BAnz.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 10.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2701/2016-09-15\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_D-222\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2701/2016-09-15_AM-RL-XII_Idelalisib_D-222_BAnz.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab vom 05. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_2014-08-15-D-120\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_BAnz.pdf).
  10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax vom 15. Juni 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 16.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2970/2017-06-15\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-266\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2970/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_BAnz.pdf).
  11. **Grössmann N.** Venetoclax (Venclexta) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with chromosome 17p deletion [online]. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2016. [Zugriff: 16.01.2018]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hta.32016001023/frame.html>.
  12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 10.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 386). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-04\\_Ibrutinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-04_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-39 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 10.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 441). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-39\\_Ibrutinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-39_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-60 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 10.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 474). URL: [http://iqwig.de/download/A16-60\\_Ibrutinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://iqwig.de/download/A16-60_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie) – Addendum zum Auftrag A16-18; Addendum; Auftrag A16-51 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 10.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 425). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-51\\_Idelalisib\\_Addendum-zum-Auftrag-A16-18.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-51_Idelalisib_Addendum-zum-Auftrag-A16-18.pdf).
  16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-18 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 10.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 406). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-18\\_Idelalisib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-18_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-64; Version 1.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 16.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 469). URL: [http://iqwig.de/download/A16-64\\_Idelalisib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-1.pdf](http://iqwig.de/download/A16-64_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf).
18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Obinutuzumab - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-08 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 10.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 366). URL: [https://www.iqwig.de/download/G14-08\\_Obinutuzumab\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G14-08_Obinutuzumab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G16-14 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 16.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 498). URL: [http://iqwig.de/download/G16-14\\_Venetoclax\\_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V\\_V1-0.pdf](http://iqwig.de/download/G16-14_Venetoclax_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V_V1-0.pdf).
20. **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.
21. **Ladyzynski 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.
22. **Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S.** First-line treatments for chronic lymphocytic leukaemia: interpreting efficacy data by network meta-analysis. *Ann Hematol* 2015;94(6):1003-1009.
23. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Version 2.2018 [online]. 24.10.2017. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 10.01.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll_blocks.pdf).
24. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 15.01.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 429). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/resources/ibrutinib-for-previously-treated-chronic-lymphocytic-leukaemia-and-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-with-17p-deletion-or-tp53-mutation-pdf-82604672090053>.
25. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 10.01.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 359). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/resources/idelalisib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602676706245>.
26. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff:

15.01.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 487). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487/resources/venetoclax-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82605031527877>.

27. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Practice Guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2017;29(1):e13-e28.
28. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline [online]. 31.03.2015. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2015. [Zugriff: 01.10.2018]. (Evidence-based series; Band 6-8 Version 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340746>.
29. **Pula A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jazdzewska E, Robak T.** Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Leuk Lymphoma 2017:1-11.
30. **Terasawa T, Trikalinos NA, Djulbegovic B, Trikalinos TA.** Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: a multiple-treatment meta-analysis. Cancer Treat Rev 2013;39(4):340-349.
31. **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.