

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	23. Mai 2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib, Nr. 386, A16-04, Version 1.0, Stand: 28. April 2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist mit einer Inzidenz von etwa vier pro 100.000 die häufigste Form der Leukämien bei Erwachsenen in der westlichen Welt (1). Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 72 Jahren und nur weniger als 10 % der Erkrankten sind jünger als 55 Jahre (1). Laut Robert Koch-Institut (RKI) sind in Deutschland im Jahr 2012 etwa 12.640 Personen mit Leukämien diagnostiziert worden und mehr als ein Drittel davon waren Patienten mit CLL (2).</p> <p>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). Je nach Stadium beträgt die mediane Überlebenszeit 11,5 Jahre (Stadium A), acht Jahre (Stadium B) und sechseinhalb Jahre (Stadium C) (4). Als prognostisch ungünstige (molekular-) genetische Faktoren gelten u. a. die 17p13-Deletion (17p-Deletion), die TP53-Mutation, die 11q-Deletion und unmutierte IGHV-Gene („immunoglobulin heavy chain variable region gene“). Patienten mit diesen genetischen Aberrationen zeigen eine geringere Ansprechrate sowie ein kürzeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach einer Chemotherapie (4).</p> <p>Bei der Auswahl der Erstlinientherapie von CLL werden der Allgemeinzustand, die Komorbidität, (molekular-) genetische Faktoren und das Alter des Patienten berücksichtigt. Die Zweitlinientherapie nach einem Progress der Erkrankung orientiert sich zusätzlich an der Art der primären Therapie und der Remissionsdauer (3).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die aktuellen Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sehen bei jungen symptomatischen Patienten ohne genetische Aberrationen als erste Wahl bei gutem Allgemeinzustand Fludarabin mit Cyclophosphamid und Rituximab vor. Bei älteren Patienten wird die Kombination Bendamustin und Rituximab bevorzugt. Beim Vorliegen relevanter Komorbiditäten stellt die Kombination von Chlorambucil mit Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab den Standard dar (3;4). Bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation sollen Ibrutinib oder Idelalisib mit Rituximab eingesetzt werden (4). Die DGHO-Empfehlungen benennen auch Alemtuzumab als mögliche Therapie für letztere (3;5).</p> <p>Neben den o. g. genetischen Aberrationen gelten Refraktärität auf eine Erstlinienbehandlung sowie eine kurze Remission (< 2 Jahre) als negative prognostische Faktoren (4). Die mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt bei solchen Patienten ca. 1–2 Jahre ab Beginn der Rezidiv-Therapie (4). Für diese Patienten empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.(DGHO) eine Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab oder Alemtuzumab sowie bei einem kurativen Therapieansatz eine darauffolgende allogene Stammzelltransplantation (3). Bei Spätrezidiven nach einer Remissionsdauer von länger als 2–3 Jahren werden – soweit es sich nicht um gebrechliche Patienten handelt, für die die Best Supportive Care (BSC) empfohlen wird – eine Wiederholung der Primärtherapie, Ibrutinib, Idelalisib und Rituximab oder andere Chemoimmuntherapien empfohlen. Für letztere sind die Kombinationen Bendamustin mit Rituximab, Bendamustin mit Ofatumumab, Chlorambucil mit Ofatumumab oder mit Obinutuzumab oder mit Rituximab explizit genannt (3).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß den aktuellen ESMO-Empfehlungen finden sich ähnliche Therapievorschläge für die Zweitlinientherapie, indem für bestimmte Patienten zusätzlich die Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab, dagegen nicht die Substanzen Ofatumumab oder Obinutuzumab empfohlen werden (4).</p> <p>Ibrutinib ist ein oral einzunehmender kleinmolekularer selektiver Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTK), der gezielt die Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor (BCR) unterbricht. Die meisten B-Zell-Malignome, u. a. auch die CLL, exprimieren auf ihrer Membranoberfläche den BCR. Die Signalübertragung über den BCR stellt einen wichtigen Mechanismus für die Migration, die Chemotaxis und die Adhäsion der malignen B-Zellen dar, so dass durch Ibrutinib ihre Proliferation und Überleben gehemmt werden können (6;7).</p> <p>Ibrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none">• mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom• mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind.• mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind (6).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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. I.11–I.12, Tab. 3	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Ibrutinib bewertet werden bei der Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die entweder mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben oder eine 17p-Deletion bzw. eine TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-/Immuntherapie nicht geeignet ist. Die Gruppe der vorbehandelten Patienten wird weiter unterteilt in Patienten, für die eine Chemotherapie geeignet ist, und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist. Somit ergeben sich folgende Fragestellungen mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT):</p> <table border="1" data-bbox="309 1018 1184 1399"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 1018 495 1066">Fragestellung</th> <th data-bbox="495 1018 837 1066">Indikation</th> <th data-bbox="837 1018 1184 1066">ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 1066 495 1273">1a</td> <td data-bbox="495 1066 837 1273">Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="837 1066 1184 1273">Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1273 495 1399">1b</td> <td data-bbox="495 1273 837 1399">Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="837 1273 1184 1399">Idelalisib oder Best Supportive Care</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	ZVT	1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.	1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Idelalisib oder Best Supportive Care	
Fragestellung	Indikation	ZVT									
1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.									
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Idelalisib oder Best Supportive Care									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<table border="1" data-bbox="309 531 1182 710"> <tr> <td data-bbox="309 531 495 710">2</td> <td data-bbox="495 531 837 710">Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet ist.</td> <td data-bbox="837 531 1182 710">Idelalisib oder Best Supportive Care</td> </tr> </table> <p data-bbox="309 726 533 758"><u>Fragestellung 1a</u></p> <p data-bbox="309 774 1182 1077">Grundsätzlich kann der Festlegung der ZVT „patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie“ durch den G-BA zugestimmt werden. Allerdings hängt die Wahl der Behandlungsmethode bei rezidivierter oder refraktärer CLL von zahlreichen Faktoren (z. B. Alter, Komorbidität, Vorbehandlung und Ansprechen auf Vorbehandlung, Allgemeinzustand) ab. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine gewisse Präzisierung der ZVT wünschenswert, um die Entscheidung nicht gänzlich der „Maßgabe des Arztes“ zu überlassen.</p> <p data-bbox="309 1093 533 1125"><u>Fragestellung 1b</u></p> <p data-bbox="309 1141 1182 1383">Es stellt sich die Frage, für welche Patienten eine Chemotherapie angezeigt ist und für welche nicht. Für Patienten, für die keinerlei Chemotherapie mehr infrage kommt (z. B. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand), ist BSC sicherlich die adäquate ZVT. Ob Idelalisib eine Option für solche Patienten ist, kann bezweifelt werden, unter anderem da derzeit Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Idelalisib (erhöhte Anzahl infektionsbedingter</p>	2	Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet ist.	Idelalisib oder Best Supportive Care	
2	Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet ist.	Idelalisib oder Best Supportive Care			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Todesfälle) durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) untersucht werden (8).</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Es wird nicht ausgeführt, wie Patienten definiert sind „für die eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet“ ist. Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist BSC die adäquate ZVT. Allerdings wird in der Praxis auch bei ECOG-3-Patienten meist ein Versuch mit einer wenig toxischen Chemotherapie oder einem monoklonalen CD20-Antikörper gemacht. Für Idelalisib gelten die gleichen, oben dargestellten Bedenken. Im Zuge des o. g. Europäischen Verfahrens wurde kürzlich die Zulassung zur (Initiierung einer) Erstlinienbehandlung dieser Patienten zurückgezogen (8;9). Zum Zeitpunkt des Beginns des aktuellen Nutzenbewertungsverfahrens bestand die Zulassung allerdings noch.</p> <p>Insgesamt erscheinen die Festlegungen der ZVT durch den G-BA für die drei Subgruppen der Anwendungsgebiete zwar nachvollziehbar. Es stellt sich aber die Frage der konkreten Operationalisierung, z. B. von Chemo-/Immuntherapie geeignet/ungeeignet und ob die vorgegebene ZVT tatsächlich alle Optionen umfasst.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>IQWiG Dossier- bewertung, S. 1.45 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4a, S. 115 ff. Tab. 4-15</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung 1a legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) Daten vor aus den Studien CLL3001, PCYC-1112-CA, OMB114242 und GS-1101.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung 1b legt der pU Daten vor aus der Studie PCYC-1112-CA.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung 1b legt der pU Daten vor aus der Studie PCYC-1112-CA.</p> <p><u>PCYC-1112-CA (7)</u></p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische (67 Studienzentren), offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidierten oder refraktären CLL/SLL (small lymphocytic lymphoma), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet sind. Die Patienten mussten einen ECOG-PS \leq 1 aufweisen. Verglichen wurden in zwei Behandlungsarmen Ibrutinib (420 mg/d oral) (n = 195) und Ofatumumab (n = 196). Im Median hatten die Patienten im Ibrutinib-Arm drei vorangehende Therapien erhalten, im Ofatumuab-Arm zwei. Die mediane Zeit seit der letzten Therapie betrug im Ibrutinib-Arm acht Monate, im Ofatumumab-Arm zwölf Monate ((7); Tab. 1). Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zum Krankheitsprogress fortgeführt, Ofatumumab entsprechend dem Behandlungsplan bis Woche 24</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
Dossier pU, Modul 4a, S. 115 ff, Tab. 4-15	<p>gegeben. Ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie war möglich bei Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bei Beenden der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum Tod der Patienten bzw. bis eine Beobachtung nicht mehr möglich war. Die vorliegenden Daten beziehen sich auf zwei Datenschnitte (06.11.2013; 06.10.2014). Beim ersten handelt es sich um die finale Analyse, beim zweiten um ein Follow-up. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Gesamtüberleben, Gesamtansprechen nach IWCLL 2008-Kriterien (10), gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse.</p> <p><u>CLL3001 (11)</u></p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische (133 Studienzentren), doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidivierten oder refraktären CLL/SLL, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben. Die Teilnehmer mussten einen ECOG-PS ≤ 1 haben und sie durften keine 17p-Deletion aufweisen. In den beiden Behandlungsarmen wurden Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (n = 289) verglichen mit Placebo + Bendamustin + Rituximab (n = 289). Die Dosierung von Ibrutinib entsprach der Fachinformation (420 mg/d oral). Bendamustin war mit 70 mg/m² intravenös an Tag 2 und 3 im ersten Zyklus und an Tag 1 und 2 in Zyklus 2–6 niedriger dosiert als in der Fachinformation empfohlen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Dossier pU, Modul 4a, S. 1040, Tab. 4-235</p> <p>Dossier pU, Modul 4a, S. 1041, Tab. 4-235</p>	<p>(Fachinformation: 100 mg/m² (12)), die Dosierung von Rituximab erfolgte zulassungskonform (13). Die Behandlung erfolgte bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität(en). Im Placebo-Arm war ein Switch in den Ibrutinib-Arm nach Progress möglich. Primärer Endpunkt war PFS. Sekundäre Endpunkte unter anderem Gesamtmortalität, Gesamtansprechen nach IWCLL 2008-Kriterien (10), gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse.</p> <p><u>OMB114242</u></p> <p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Ofatumumab (n = 79) mit patientenindividueller Therapie (n = 43). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Fludarabin-refraktärer CLL/SLL, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben. Primärer Endpunkt war PFS, sekundäre Endpunkte unter anderem Gesamtüberleben, Gesamtansprechen und Nebenwirkungen. Diese Studie wurde für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ofatumumab herangezogen.</p> <p><u>GS-1101</u></p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische (82 Studienzentren), offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Idelalisib + Ofatumumab (n = 174) und Ofatumumab (n = 87). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidivierender</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>CLL, die eine messbare Lymphadenopathie aufwiesen, eine Behandlung der CLL benötigten, einen Progress innerhalb der letzten 24 Monate nach der letzten Therapie hatten, nicht refraktär gegenüber Ofatumumab waren und als Vortherapie ≥ 2 Zyklen mit Purinanaloga oder Bendamustin erhalten haben. Primärer Endpunkt war PFS; sekundäre Endpunkte u. a. Gesamtansprechen sowie Gesamtüberleben. Es handelt sich um eine laufende Studie, aus der Daten einer vorläufigen Datenerhebung vom Januar 2015 einbezogen wurden. Diese Studie wurde für eine Netzwerk-Metaanalyse herangezogen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. I.12 ff.</p>	<p><u>Datenlage für die einzelnen Fragestellungen</u> <u>Fragestellung 1a</u> Die vorgelegten Daten aus der Studie CLL3001 sind nach Einschätzung des IQWiG für die Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet, da alle Patienten eine gleichartige Vergleichstherapie bestehend aus Bendamustin und Rituximab erhielten. Die AkdÄ schließt sich der Auffassung an, dass es sich hierbei nicht um eine adäquate Umsetzung der ZVT (patientenindividuelle optimierte Chemotherapie) handelt. Des Weiteren ist dem IQWiG zuzustimmen, dass Bendamustin + Rituximab lediglich eine von mehreren Behandlungsoptionen und nicht die bevorzugte Strategie darstellt (3;4). Wie vom IQWiG ausgeführt wurde Bendamustin nicht zulassungskonform angewandt, da es als Erstlinienbehandlung (und nicht wie bei der vorliegenden Fragestellung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>gefordert nach Vorbehandlung) zugelassen ist. Ferner war Bendamustin in dieser Studie niedriger dosiert als in der Fachinformation empfohlen (12).</p> <p>Des Weiteren lässt die Studie CLL3001 (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab) keinerlei Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab zu, sondern allenfalls zu Ibrutinib im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu Bendamustin + Rituximab. Schließlich ist die Datenlage zur Kombination von Ibrutinib mit Chemotherapie bei der Behandlung der CLL spärlich. Der AkdÄ ist lediglich eine Phase-Ia-Studie mit geringer Fallzahl bekannt, in der Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin + Rituximab untersucht wurde (14). Es stellt sich somit die Frage, ob für eine solche Kombination überhaupt ausreichend Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien vorliegt.</p> <p>Der Placebo + Bendamustin + Rituximab-Arm der Studie CLL3001 wird vom pU auch für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich mit dem Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1112-CA herangezogen. Die AkdÄ schließt sich der Auffassung des IQWiG an, dass die Studie CLL3001 auch für einen solchen indirekten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet ist.</p> <p>Der pU legt Daten zu einem indirekten Vergleich nach Bucher (15) zwischen den Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 über den Brückenkomparator Ofatumumab vor. Dieser Vergleich ist nach</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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. I.17 ff.	<p>Einschätzung des IQWiG aus verschiedenen Gründen nicht geeignet für die Beantwortung der Fragestellung 1a. Auch aus Sicht der AkdÄ sind die Studien nicht für einen solchen Vergleich geeignet, insbesondere weil sich die beiden Ofatumumab-Arme (wie vom IQWiG ausgeführt) in relevanten Punkten unterscheiden (z. B. Behandlungsdauer, Charakteristika der Studienpopulationen). Die vom pU vorgelegte Netzwerk-Metaanalyse, in die auch Daten der Studie GS-1101 einbezogen wurden, bringt aus Sicht der AkdÄ ebenfalls keine neuen Informationen, da die methodischen Überlegungen für den indirekten Vergleich nach Bucher auch für die Netzwerk-Metaanalyse gelten.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich somit insgesamt der Einschätzung des IQWiG an, dass für die Fragestellung 1a keine verwertbaren Daten vorliegen. Auf Fragestellung 1a wird daher im weiteren Verlauf der Stellungnahme mit Ausnahme zum Punkt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ nicht weiter eingegangen.</p> <p><u>Fragestellung 1b</u></p> <p>Der Vergleichsarm der Studie PCYC-1112-CA (Ofatumumab + BSC) entspricht formal nicht der vom G-BA festgelegten ZVT (Idelalisib oder BSC). Wie das IQWiG ausführt, kann ein Einfluss von Ofatumumab auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Dabei kann die Richtung der Beeinflussung in Abhängigkeit von den betrachteten Endpunkten variieren: Der Endpunkt Gesamtüberleben dürfte eher zuungunsten von Ibrutinib verzerrt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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. 1.34–35	<p>sein (einen mortalitätssenkenden Effekt von Ofatumumab angenommen). Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität können in beide Richtungen verzerrt sein. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen sind wohl eher zugunsten von Ibrutinib verzerrt.</p> <p>Der pU legt Daten zu verschiedenen Populationen vor, welche alle nicht der für Fragestellung 1b definierten Population (Chemotherapie nicht angezeigt) entsprechen. Am ehesten kommt noch die Gruppe der doppelt-refraktären Patienten dieser Population nahe, wobei in dieser Gruppe Patienten nicht betrachtet werden, die aus anderen Gründen (z. B. reduzierter Allgemeinzustand) keine Chemotherapie bekommen können. Die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten umfasst 34 Patienten im Ibrutinib + BSC-Arm und 25 im Ofatumumab + BSC-Arm. Durch die geringe Fallzahl wird die Beurteilung der Daten zusätzlich erschwert. Durch die Subgruppenbildung kommt es teilweise zu einer asymmetrischen Verteilung von Patientencharakteristika, die prognostisch relevant sein können (z. B. Größe und Anzahl der befallenen Lymphknoten, ECOG-PS).</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Die vom pU dargestellten Daten aus der Studie PCYC-1112-CA können zur Beantwortung der Fragestellung 2 (Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet ist)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>nicht herangezogen werden, da in die Studie PCYC-1112-CA vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Entsprechend wurde in dieser Studie eine höhere Dosierung von Ofatumumab angewendet, als für therapienaive Patienten empfohlen (16).</p> <p>Die AkdÄ stimmt somit der Einschätzung des IQWiG zu, dass zur Fragestellung 2 keine verwertbaren Daten vorliegen. Auf Fragestellung 2 wird daher im weiteren Verlauf der Stellungnahme mit Ausnahmen zum Punkt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ nicht weiter eingegangen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. I.25 ff., S. I.47 ff.</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG bezieht folgende Endpunkte in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Gesamtüberleben • Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomatik, gemessen mittels EORTC QLQ-C30 ○ Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-5D VAS ○ Fatigue, gemessen mit FACIT-Fatigue • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 • Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ○ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) ○ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ gegebenenfalls weitere spezifische UE 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Weitere Endpunkte wie z. B. PFS, Ansprechen oder Gesamtrate unerwünschter Ereignisse werden nicht berücksichtigt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Auswahl der betrachteten Endpunkte zu. Insbesondere ist der Endpunkt PFS, der in allen vom pU vorgelegten Studien primärer Endpunkt war, zu kritisieren, da er nach Einschätzung des IQWiG und auch der AkdÄ als Surrogatparameter unklarer Validität einzuschätzen ist.</p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG sind die Daten zur Beantwortung von Fragestellung 1b außer zum Endpunkt Gesamtüberleben nicht verwertbar, da der Effekt von Ofatumumab auf die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen nicht abschätzbar ist. Nach Meinung der AkdÄ sollten die Daten zu UE einbezogen und dabei berücksichtigt werden, dass diese Daten eher zugunsten von Ibrutinib verzerrt sind.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 1.28 ff., Tab. 10</p>	<p><u>Ergebnisse zu Fragestellung 1b</u></p> <p>Mortalität (Gesamtüberleben)</p> <p>Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben werden (einen mortalitätssenkenden Effekt von Ofatumumab angenommen) eher zuungunsten von Ibrutinib verzerrt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation: Hazard Ratio (HR) 0,52 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,32–0,84), p = 0,007. 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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. I.18, S.I24-25, Tab. 8; S. I.29, Tab. 10	<ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten: HR 0,19 (95 % CI 0,06–0,62), p = 0,002. • Teilpopulation der Patienten mit 17-p-Deletion: HR 0,49 (95 % CI 0,23–1,01), p = 0,0496. <p>Dieser Überlebensvorteil könnte einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen begründen.</p> <p>Allerdings entsprechen die dargestellten Teilpopulationen nur teilweise der Population der Fragestellung 1b. Die dargestellten Daten könnten ein Hinweis darauf sein, dass gerade die Teilpopulation doppelt-refraktärer Patienten (welche nicht separat in der vorliegenden Nutzenbewertung untersucht wurde) von Ibrutinib profitiert. Durch die Subgruppenbildung sind prognostische Patientencharakteristika in den Behandlungsarmen teilweise nicht ausgewogen und es handelt sich bei den 59 doppelt refraktären Patienten um eine kleine Fallzahl. Zum Kreis der Patienten aus PCYC-1112-CA, für die das Kriterium „Chemotherapie nicht angezeigt“ zutreffen dürfte, gehören aber auch 127 (vorbehandelte) Patienten mit 17p-Deletion, für die ein Überlebensvorteil in der Größenordnung des Gesamtkollektivs gefunden wurde (HR 0,49). Daher kann dem Vorgehen des IQWiG gefolgt werden, die Mortalitätsdaten aus PCYC-1112-CA auf die Gruppe 1b (Chemotherapie nicht angezeigt) anzuwenden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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. I.31, I Anhang B, S. I.74 ff. Tab. 15-21	<p>Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Der Einfluss von Ofatumumab kann die Ergebnisse in beide Richtungen verzerren und nicht abgeschätzt werden. Die Daten können daher nicht verwertet werden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Verschiedene UE sowohl in der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA (z. B. häufige SUE: Vorhofflimmern, Pneumonie, Lungeninfektion, Infektion der unteren Atemwege [wünschenswert wäre eine zusammenfassende Darstellung auf HLT-Ebene: Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge]; häufige UE mit CTCAE ≥ 3: Diarrhoe, Pneumonie, Lungeninfektion, Vorhofflimmern) als auch in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten (z. B. häufige UE: Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhoe, Erbrechen, Pneumonie, Sinusitis, Petechien; häufige UE mit CTCAE ≥ 3: Neutropenie, Pneumonie) deuten auf ein höheres Schadenspotenzial hin von Ibrutinib + BSC im Vergleich zu Ofatumumab + BSC. Da davon auszugehen ist, dass Ofatumumab für sich bereits ein Schadenspotenzial besitzt, das bei korrekter Umsetzung der ZVT (nur BSC) nicht zum Tragen kommen würde, kann eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib angenommen werden, d. h. die Differenz von Ibrutinib (+ BSC) gegenüber BSC (ohne Ofatumumab) wäre wahrscheinlich größer. Es muss allerdings auch hier betont werden, dass sowohl in der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Gesamtpopulation als auch noch mehr in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten die Fallzahlen insgesamt gering waren. Ferner war die Gruppenzuteilung in der Teilpopulation nicht randomisiert, was den Vergleich der Behandlungsarme und die Abschätzung des Schadenspotenzials von Ibrutinib gegenüber BSC zusätzlich erschwert.</p> <p>In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems finden sich 203 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (17). Am häufigsten werden Pneumonie (n = 20), Vorhofflimmern (n = 18), Sepsis (n = 16), Neutropenie (n = 10), Thrombozytopenie (n = 9) und Diarrhoe (n = 8) im Zusammenhang mit Ibrutinib genannt.</p> <p>Insgesamt lässt sich das Schadenspotenzial von Ibrutinib gegenüber BSC nicht verlässlich abschätzen. Ein höheres Schadenspotenzial ist nicht auszuschließen.</p>	
	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>Fragestellung 1a</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass die vorgelegten Daten nicht geeignet sind, den Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der ZVT „patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt“ zu bewerten bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist. Es gibt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>somit für diese Population keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der ZVT. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Fragestellung 1b</u></p> <p>Der Vergleichsarm der Studie PCYC-1112-CA ist formal keine korrekte Umsetzung der ZVT (Idelalisib oder BSC) bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Der Einfluss des im Vergleichsarm zusätzlich applizierten Ofatumumab auf Wirksamkeit und Sicherheit der verabreichten Therapie kann schwer abgeschätzt werden und zu verzerrten Ergebnissen führen. Andererseits besitzt Ofatumumab eine nur sehr geringe Wirksamkeit (partielle Response von 4 %) (7) und kann fast als Placebo betrachtet werden. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens sieht die AkdÄ wie das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dabei sind allerdings die nicht verwertbaren Daten zu Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten sowie das nicht auszuschließende höhere Schadenspotenzial von Ibrutinib im Vergleich zu BSC zu berücksichtigen. Ferner decken die vorgelegten Daten nicht die gesamte, von Fragestellung 1b umfasste Zielpopulation ab. Die Auswertungen zu der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten beziehen sich auf insgesamt nur 59 Patienten, was die Aussagekraft dieser Daten zusätzlich einschränkt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Aus Sicht der AkdÄ deuten die Daten bei Patienten ohne sinnvolle Chemotherapieindikation trotz der Einschränkungen auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität, der vermutlich durch die Toxizität nicht egalisiert wird. Daher stellt die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest für die Teilpopulation der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Es sind jedoch weitere Ergebnisse aus klinischen Studien zu fordern, um diese Einschätzung zu unterstützen. Insbesondere sollten aussagekräftige Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vorgelegt werden zur Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten sowie für Patienten mit prognostisch ungünstigen genetischen Aberrationen. Der Beschluss des G-BA sollte entsprechend auf zwei Jahre befristet werden.</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass die vorgelegten Daten nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der ZVT „Idelalisib oder BSC“ abzuleiten bei der Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-/ Immuntherapie ungeeignet ist. Es gibt somit nach der aktuellen Datenlage für diese Population keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der ZVT. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Fazit</p> <p><u>Fragestellungen 1a und 2</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die zu den Fragestellungen 1a und 2 vorgelegten Daten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet sind und somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der jeweiligen ZVT besteht. Ein Zusatznutzen ist demnach nicht belegt.</p> <p><u>Fragestellung 1b</u></p> <p>Trotz zahlreicher methodischer Kritikpunkte (siehe oben) sieht die AkdÄ derzeit einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ibrutinib. Weitere Ergebnisse aus klinischen Studien sind jedoch erforderlich und der Beschluss des G-BA sollte deshalb auf zwei Jahre befristet werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Zydelig® - Idelalisib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/003843/0000, Doc.Ref.: EMEA/CHMP/324336/2014. London, 24. Juli 2014.

2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?__blob=publicationFile. 10. Ausgabe; Berlin; Stand: 2015.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: November 2014.
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. Hallek M: Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood* 2013; 122: 3723-3734.
6. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Imbruvica® 140 mg Hartkapseln". Stand: Oktober 2015.
7. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al.: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213-223.
8. Gilead Sciences GmbH: Rote-Hand-Brief zu Zydelig® (Idelalisib): Einschränkungen für die Anwendung von Zydelig (Idelalisib) zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidierten follikulären Lymphoms (FL) aufgrund neuer Erkenntnisse aus klinischen Studien. Rote-Hand-Brief vom 23. März 2016.
9. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation "Zydelig® Filmtabletten". Stand: März 2016.
10. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D 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: 5446-5456.
11. Hallek M, Kay NE, Osterborg A et al.: The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2015; 11: 51-59.
12. medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH: Fachinformation "Bendamustin medac 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Dezember 2015.
13. Roche Pharma AG: Fachinformation "MabThera® i. v.". Stand: Mai 2014.

14. Brown JR, Barrientos JC, Barr PM et al.: The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2015; 125: 2915-2922.
15. Schoettker B, Luehmann D, Boulkhemair D, Raspe H: Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). HTA-Bericht 88; Köln, 1. Auflage 2009.
16. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Arzerra® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Arzerra® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2015.
17. http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/uawDB/_node.html. Zuletzt geprüft: 12. Mai 2016.