

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	22. März 2019
Stellungnahme zu	Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab), Nr. 729, A18-81, Version 1.0, Stand: 27.02.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

*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><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 einem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 (oder Ofatumumab) oder Venetoclax erfolgen (3;6;7). Wenn die Therapie mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi) (Ibrutinib oder Idelalisib) nicht eingesetzt werden kann, sollen die Patienten Venetoclax erhalten (6-8). Ibrutinib und Idelalisib unterbrechen gezielt die Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor (B-cell receptor, BCR) Dadurch können Proliferation und Überleben von B-CLL-Zellen beeinflusst werden. Ibrutinib ist ein kleinmolekularer (small-molecule) Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor, Idelalisib hemmt die Phosphatidylinositol-3-Kinase p110δ (PI3Kδ), die bei reifen B-Zell-Neoplasien wie der CLL überaktiv ist (9;10).</p> <p>Neben den o. g. genetischen Aberrationen gelten Refraktärität auf eine Erstlinienbehandlung sowie eine kurze Remission (&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. Ofatumumab empfohlen (3;6;8).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten <u>mit</u> einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib oder mit Venetoclax (ggf. + Rituximab) oder mit Idelalisib + Rituximab angeboten werden. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder mit relevanter Komorbidität („unfit“) <u>mit</u> 17p-Deletion oder TP53-Mutation sollen Venetoclax oder Idelalisib + Rituximab erhalten (3;6;8).</p> <p>Venetoclax ist ein oral bioverfügbares kleines Molekül, das selektiv das Bcl-2(B-cell lymphoma 2)-Protein inhibiert. Der intrinsische Apoptoseweg einer Zelle wird physiologisch durch Proteine der Bcl-2-Proteinfamilie reguliert, die alle eine oder mehrere der vier charakteristischen homologen Proteindomänen tragen (BH1, BH2, BH3 und BH4). Die einzelnen Proteine sind auf der äußeren Membran der Mitochondrien lokalisiert und wirken proapoptotisch und antiapoptotisch durch die Regelung der Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran („mitochondrial outer membrane permeabilization“, MOMP), die den Schlüsselschritt der Apoptose darstellt. Die proapoptotischen Proteine der Bcl-2-Familie, wie z. B. BAK und BAX, werden durch u. a. Bcl-2 und Bcl-XL inaktiv gehalten und durch BH3-Proteine aktiviert. Venetoclax bindet direkt an die BH3-Bindungsdomäne von BCL-2 und verdrängt die proapoptotischen BH3-Proteine. Dadurch können Sie ihre Wirkung entfalten und eine Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran, eine Aktivierung von Caspasen und die Einleitung des programmierten Zelltods initiieren (11;12).</p> <p>Das Bcl-2-Protein wird in malignen Zellen (wie z. B. bei CLL) verstärkt exprimiert und spielt eine wichtige Rolle bei ihrem Schutz gegen Apoptose. Damit wird das Überleben von Tumorzellen gesichert und die Akkumulation von CD5+ und CD19+-B-Lymphozyten ermöglicht. Eine Überexpression von Bcl-2 ist auch mit Resistenzen gegen Chemotherapeutika und daraus resultierendem Wirkverlust assoziiert (13).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 <i>oder</i></li><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 erfolgt aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 7</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 42</p>	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></b></p> <p>Venetoclax ist in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL zugelassen, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, also Patienten mit einer rezidivierenden/refraktären CLL (R/R-CLL). Die therapie relevanten Patientenpopulationen unterscheiden sich hinsichtlich des Vorliegens einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und/oder Eignung für eine CIT. Daraus ergeben sich zwei Fragestellungen, die in Tabelle 1 dargestellt sind.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax</p> <table border="1" data-bbox="331 820 1207 1276"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 820 452 916">Fragestellung</th> <th data-bbox="452 820 846 916">Indikation</th> <th data-bbox="846 820 1207 916">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 916 452 1098">1</td> <td data-bbox="452 916 846 1098">erwachsene Patienten<sup>b</sup> mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die <u>keine</u> 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist<sup>c</sup></td> <td data-bbox="846 916 1207 1098">eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie<sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1098 452 1276">2</td> <td data-bbox="452 1098 846 1276">erwachsene Patienten<sup>b</sup> mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht geeignet ist<sup>e</sup></td> <td data-bbox="846 1098 1207 1276">Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best Supportive Care<sup>f</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 sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. c: In der Bewertung als CIT-Population bezeichnet.</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	erwachsene Patienten <sup>b</sup> mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die <u>keine</u> 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie <sup>d</sup>	2	erwachsene Patienten <sup>b</sup> mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht geeignet ist <sup>e</sup>	Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best Supportive Care <sup>f</sup>	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>									
1	erwachsene Patienten <sup>b</sup> mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die <u>keine</u> 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie <sup>d</sup>									
2	erwachsene Patienten <sup>b</sup> mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht geeignet ist <sup>e</sup>	Ibrutinib <i>oder</i> Idelalisib + Rituximab <i>oder</i> Best Supportive Care <sup>f</sup>									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen gemäß G-BA Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab von der ZVT mit umfasst.</p> <p>e: In der Bewertung als Hochrisikopopulation bezeichnet.</p> <p>f: Best Supportive Care (BSC) nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat; als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CIT: Chemo-/Immuntherapie</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 7</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 70–72</p>	<p><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 Kombination mit Rituximab (16).</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Fragestellung 1 beinhaltet Patienten mit R/R-CLL, die keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist. Für diese Patienten ist die ZVT die patientenindividuelle CIT. Gemäß G-BA stellen hierzu Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab von der ZVT mit umfasst.</p> <p>Die Fragestellung 2 umfasst Patienten mit R/R-CLL, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht geeignet ist. Für diese Patienten ist die ZVT Ibrutinib, Idelalisib + Rituximab oder Best Supportive Care (BSC).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Auswahl der Therapie bei Rezidiv bzw. refraktärer Erkrankung soll unter Berücksichtigung individueller Faktoren erfolgen, zu denen neben Alter und Komorbiditäten des Patienten vor allem die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer gehören (3). Bei einem Spätrezidiv der CLL ist, wenn keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation vorliegen, die Behandlung mit einer CIT grundsätzlich möglich und wird in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (3;4). Bei Frührezidiven bzw. refraktärer Erkrankung werden aber aktuell die BCRi Ibrutinib und Idelalisib + Rituximab sowie Venetoclax + Rituximab empfohlen (3;4;6;8;17).</p> <p>Der vom G-BA festgelegten ZVT stimmt die AkdÄ grundsätzlich zu.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8–9, 11– 12</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 119–145</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 122–123</p>	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz</u></b></p> <p>Der pU legt für beide Fragestellungen die Ergebnisse der MURANO-Studie vor (18). MURANO ist eine noch laufende multizentrische, randomisierte, offene und aktiv kontrollierte (zweiarmige) Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden unabhängig vom 17p-Deletions- bzw. TP53-Mutationsstatus erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine und nicht mehr als drei Vortherapien erhalten haben. Insgesamt wurden 389 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Venetoclax + Rituximab und Bendamustin + Rituximab randomisiert.</p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Für die Fragestellung 1 schließt der pU die Patienten ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation und mit niedrigem Risikostatus gemäß Stratifizierungsfaktor der Studie (Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer CIT) ein: 74 Patienten im Venetoclax + Rituximab-Arm und 66 im Bendamustin + Rituximab-Arm (CIT-Population).</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 8–10	<p>Aus Sicht des IQWiG ist damit die Umsetzung einer patientenindividuellen CIT im Sinne der ZVT nicht gegeben, weil die Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm nicht patientenindividuell getroffen wurde, sondern alle Patienten in diesem Studienarm einheitlich Bendamustin + Rituximab bekamen. Daher wird die Studie als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab gegenüber der ZVT eingestuft.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Auch für Fragestellung 2 reicht der pU die Daten der MURANO-Studie ein, in die aus seiner Sicht Patienten der Hochrisikopopulation eingeschlossen sind. Für diese Population berücksichtigt der pU Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und Patienten ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation mit hohem Risikostatus nach Stratifizierung durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IXRS) (definiert als Vorliegen einer 17p-Deletion, kein Ansprechen auf ein Therapieregime mit Chemotherapie in der Erstlinie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer Chemotherapie oder Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach einer CIT) (Hochrisikopopulation).</p> <p>Der pU gibt zwar an, die Daten der Hochrisikopopulation der Studie MURANO lediglich ergänzend darzustellen, da der Vergleich nicht gegen die ZVT erfolgt. Abweichend von dieser Angabe werden aber die Daten der MURANO-Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens in dieser Population herangezogen. Dafür wird ein indirekter Vergleich mit den Ergebnissen aus verschiedenen Studien mit Ibrutinib angestrebt, der lediglich deskriptiv erfolgt. Der pU möchte damit die Einordnung der verfügbaren Evidenz zu Venetoclax + Rituximab für die Hochrisikopopulation gegenüber Ibrutinib als ZVT ermöglichen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 123–124, 656–665, 675–681</p>	<p>Das IQWiG beurteilt dieses Vorgehen als nicht sachgerecht, da es sich um die reine Gegenüberstellung von Ergebnissen einzelner Arme aus verschiedenen Studien bei zusätzlich fehlender Berücksichtigung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der Operationalisierungen der Endpunkte handelt. Daher sind aus Sicht des IQWiG die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um einen Vorteil oder einen Nachteil von Venetoclax + Rituximab in der Hochrisikopopulation gegenüber Ibrutinib zu belegen.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p><u>Fragestellung 1: CIT-Population</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Umsetzung der ZVT mit Bendamustin + Rituximab akzeptabel.</p> <p>Das IQWiG führt korrekterweise aus, dass neben Bendamustin + Rituximab für Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine CIT angezeigt ist, verschiedene Therapieoptionen infrage kommen. Das kann z. B. eine Wiederholung der Primärtherapie sein, z. B. Bendamustin + Rituximab oder aber auch Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR-Schema) (3;4;6;7).</p> <p>Der Anteil der Patienten in der Gesamtpopulation der Studie MURANO, die zuvor bereits Bendamustin (in Kombination mit Rituximab) erhielten, ist sehr gering (4 im Arm Venetoclax + Rituximab bzw. 5 im Arm Bendamustin + Rituximab) (19). Auch wenn tatsächlich deutlich mehr Patienten der Gesamtpopulation als vorherige CLL-Therapie das FCR-Schema bekamen, ist das alleine kein nachvollziehbarer Grund, dass eine Wiederholung der Primärtherapie mit FCR grundsätzlich erfolgen muss oder infrage kommt. Wie das IQWiG zu Recht ausführt, kann laut deutscher S3-Leitlinie eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fludarabin-basierte Therapie auf eine Bendamustin-basierte Therapie umgestellt werden und umgekehrt.</p> <p>Die Rekrutierung in die MURANO-Studie erfolgte zwischen dem 31.03.2014 und 23.09.2015 an 109 Zentren in 20 Ländern (18). Auch wenn derzeit in keiner der Leitlinien Bendamustin + Rituximab als bevorzugte Wahl gegenüber weiteren dort aufgeführten Therapieoptionen für die Zielpopulation benannt wird, kann daraus nicht auf den zum Zeitpunkt des Studienbeginn allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse geschlossen werden. Zu diesem Zeitpunkt waren weder Ibrutinib noch Idelalisib zugelassen, die Wirkstoffkombination Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab weder zugelassen noch etabliert. Eine Überlegenheit gegenüber dieser speziellen Therapieoption ist tatsächlich aus den vorgelegten Daten nicht abzuleiten. Allerdings käme diese Therapieoption nur für Patienten in der dritten Therapielinie infrage und somit nur für eine Minderheit der Patienten. Praktisch gesehen hat diese Vergleichstherapie hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen den Nachteil, dass sowohl Chemotherapie als auch zielgerichtete Therapien gegeben werden, und dass Ibrutinib dauerhaft bis zum Progress gegeben wird.</p> <p>Über 80 % der Patienten der Gesamtpopulation erhielten als vorherige CLL-Therapie Fludarabin, etwa 15 % waren darauf refraktär (18;20). In dieser Konstellation ist es aus klinischer Sicht nicht zu erwarten, dass sich die behandelnden Ärzte bei einer großen Zahl der Patienten für ein erneutes FCR-Schema als konventionelle CIT entschieden hätten. Zudem ist nach den vorliegenden Daten aus anderen Studien nicht davon auszugehen, dass das FCR-Schema ein wesentlich besseres Ansprechen als Bendamustin + Rituximab erreicht hätte. Dafür spricht auch die Subgruppenanalyse, die zeigt, dass der Unterschied bezüglich des Risikos für Krankheitsprogres-</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. 9</p>	<p>sion, Rezidiv oder Tod zwischen beiden Armen (Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab) in der p17/p53-Wildtyp Kohorte ebenso groß war, wie in der p17-Deletion/p53-Mutation-Kohorte, bei der man insbesondere einen Nachteil für Bendamustin + Rituximab hätte erwarten können (18).</p> <p>Weiterhin führt das IQWiG an, dass – selbst wenn es keine Gründe gegen eine Therapie mit Bendamustin + Rituximab für die Patienten in der Studie MURANO gab – im Umkehrschluss jedoch nicht gilt, dass diese Kombination den weiteren zur Verfügung stehenden Therapieoptionen vorzuziehen ist. Dies ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass dies auch umgekehrt gilt: Es ist nicht belegt, dass andere zur Verfügung stehende Therapieoptionen hätten vorgezogen werden müssen.</p> <p>Die Patienten wurden an 109 Zentren in 20 Ländern von Studienärzten eingeschlossen. Es kann nicht <i>per se</i> – nur aufgrund der Finanzierung durch den pU – davon ausgegangen werden, dass dabei alle CLL-Patienten eines Zentrums eingeschlossen wurden, ungeachtet dessen, welche Therapieoptionen für jeden einzelnen Patienten überhaupt infrage gekommen wären.</p> <p>Die Therapiewahl orientiert sich bei der Erstlinientherapie der CLL an der Komorbidität (ermittelt z. B. durch den CIRS(Cumulative Illness Rating Scale)-Score), am genetischen Status, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Für die Auswahl der Rezidivtherapie sollen neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer berücksichtigt werden.</p> <p>Damit lässt sich aus Sicht der AkdÄ nicht <i>per se</i> ausschließen, dass Bendamustin + Rituximab einer Umsetzung der patientenindividuellen CIT im Sinne der ZVT entspricht.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 124, 675</p>	<p><u>Fragestellung 2: Hochrisikopopulation</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt dem pU und dem IQWiG dahingehend zu, dass die in der MURANO-Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Bendamustin + Rituximab) nicht der vom G-BA festgelegten ZVT (Ibrutinib, Idelalisib + Rituximab oder BSC) entspricht und somit für die relevante Patientenpopulation kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorliegt.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 153–468</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen (CIT-Population)</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Armen zum Datenschnitt vom 08.05.2018 nicht erreicht. Es traten 4 (5,4 %) Todesfälle im Arm Venetoclax + Rituximab und 10 (15,2 %) im Arm Bendamustin + Rituximab auf. Der Unterschied war statistisch signifikant <i>zugunsten</i> von Venetoclax + Rituximab (Hazard-Ratio (HR) 0,32 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,10–1,02); p = 0,0426).</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p>In der CIT-Population betrug das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung (Datenschnitt vom 08.05.2018) im Venetoclax + Rituximab-Arm 44,3 Monate vs. 24,2 Monate im Bendamustin + Rituximab-Arm. Im Venetoclax + Rituximab-Arm hatten 16 Patienten (21,6 %) eine Krankheitsprogression, im Bendamustin + Rituximab-Arm 47 Patienten (71,2 %) (HR 0,13 (95 % CI 0,07–0,23); p &lt; 0,0001).</p> <p>In der Bewertung durch das unabhängige Bewertungsgremium (Independent Reviewing Committee, IRC) zum Datenschnitt vom 07.05.2017 betrug das mediane PFS im Bendamustin + Rituximab-Arm 22,8 Monate und wurde im Venetoclax + Rituximab-Arm nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p>erreicht. Die Ergebnisse zu den Mortalitätsendpunkten sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität</p> <table border="1" data-bbox="331 518 1209 1366"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 518 584 746">Endpunkt</th> <th data-bbox="584 518 792 746">Venetoclax + Rituximab (N = 74)</th> <th data-bbox="792 518 1001 746">Bendamustin + Rituximab (N = 66)</th> <th data-bbox="1001 518 1209 746">Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="584 683 792 746">n (%)</th> <th data-bbox="792 683 1001 746">n (%)</th> <th data-bbox="1001 683 1209 746">HR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 751 1209 786"><b>PFS*</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 786 584 882">IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017</td> <td data-bbox="584 786 792 882">7 (9,5)</td> <td data-bbox="792 786 1001 882">34 (51,5)</td> <td data-bbox="1001 786 1209 882">0,11 (0,05–0,25) &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 882 584 978">Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 08.05.2018</td> <td data-bbox="584 882 792 978">16 (21,6)</td> <td data-bbox="792 882 1001 978">47 (71,2)</td> <td data-bbox="1001 882 1209 978">0,13 (0,07–0,23) &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 978 1001 1045"><b>ORR*</b></td> <td data-bbox="1001 978 1209 1045"><b>RR (95 % CI) p-Wert</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1045 584 1141">IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017</td> <td data-bbox="584 1045 792 1141">73 (98,6)</td> <td data-bbox="792 1045 1001 1141">53 (80,3)</td> <td data-bbox="1001 1045 1209 1141">1,23 (1,09–1,39) 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1141 584 1236">Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 08.05.2018</td> <td data-bbox="584 1141 792 1236">73 (98,6)</td> <td data-bbox="792 1141 1001 1236">56 (84,8)</td> <td data-bbox="1001 1141 1209 1236">1,16 (1,05–1,29) 0,005</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 1236 1209 1276"><b>Komplette Remission (CR)*</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1276 584 1366">IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017</td> <td data-bbox="584 1276 792 1366">11 (14,9)</td> <td data-bbox="792 1276 1001 1366">4 (6,1)</td> <td data-bbox="1001 1276 1209 1366">2,45 (0,82–7,33) 0,1084</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Venetoclax + Rituximab (N = 74)	Bendamustin + Rituximab (N = 66)	Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab		n (%)	n (%)	HR (95 % CI) p-Wert	<b>PFS*</b>				IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017	7 (9,5)	34 (51,5)	0,11 (0,05–0,25) < 0,0001	Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 08.05.2018	16 (21,6)	47 (71,2)	0,13 (0,07–0,23) < 0,0001	<b>ORR*</b>			<b>RR (95 % CI) p-Wert</b>	IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017	73 (98,6)	53 (80,3)	1,23 (1,09–1,39) 0,001	Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 08.05.2018	73 (98,6)	56 (84,8)	1,16 (1,05–1,29) 0,005	<b>Komplette Remission (CR)*</b>				IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017	11 (14,9)	4 (6,1)	2,45 (0,82–7,33) 0,1084	
Endpunkt	Venetoclax + Rituximab (N = 74)	Bendamustin + Rituximab (N = 66)	Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab																																							
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) p-Wert																																							
<b>PFS*</b>																																										
IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017	7 (9,5)	34 (51,5)	0,11 (0,05–0,25) < 0,0001																																							
Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 08.05.2018	16 (21,6)	47 (71,2)	0,13 (0,07–0,23) < 0,0001																																							
<b>ORR*</b>			<b>RR (95 % CI) p-Wert</b>																																							
IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017	73 (98,6)	53 (80,3)	1,23 (1,09–1,39) 0,001																																							
Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 08.05.2018	73 (98,6)	56 (84,8)	1,16 (1,05–1,29) 0,005																																							
<b>Komplette Remission (CR)*</b>																																										
IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 07.05.2017	11 (14,9)	4 (6,1)	2,45 (0,82–7,33) 0,1084																																							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 08.05.2018	24 (32,4)	9 (13,6)	2,38 (1,19–4,74) 0,0139	
	<b>Minimale Resterkrankung (MRD)</b>				
	Datenschnitt vom 07.05.2017	64 (86,5)	19 (28,8)	3,00 (2,03–4,44) < 0,0001	
	<b>Ansprechdauer</b>			<b>HR (95 % CI) p-Wert</b>	
	Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod) Datenschnitt vom 08.05.2018	15 (20,5)	42 (75,0)	0,14 (0,07–0,26) < 0,0001	
	Mediane Ansprechdauer in Monaten Datenschnitt vom 08.05.2018	40,0	24,1	–	
	*stratifizierte Analyse nach 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio, geschätzt aus dem Cox-Regressionsmodell; IRC: Independent reviewing committee; ORR: Gesamtansprechrage; RR: relatives Risiko				
	<b>Symptomatik</b>				
	Die Symptomatik wurde anhand der Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und der Einzelsymptome (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Belastung) des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) erhoben. Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) evaluiert.				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rücklaufquoten der Fragebögen nahmen während der Studiedauer stark ab und lagen z. T. deutlich unter 30 %. Angesichts der sehr geringen Rücklaufquoten ist die klinische Relevanz der dargestellten Ergebnisse nicht beurteilbar.</p> <p>In der CIT-Population zeigte sich lediglich für das Symptom „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zuungunsten</i> von Venetoclax + Rituximab zum Zeitpunkt EOCTR(End of Combination Treatment Response Visit)-Visite. Die EOCTR-Visite sollte gemäß Studienprotokoll 12 Wochen (frühestens 8 Wochen) nach Tag 1 des letzten Zyklus der Kombinationsbehandlung durchgeführt werden.</p> <p>Zudem waren die Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung der Appetitlosigkeit und der Diarrhöe (Abnahme des jeweiligen Scores um <math>\geq 10</math> Punkte) statistisch signifikant <i>zuungunsten</i> von Venetoclax + Rituximab.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben. Für die CIT-Population zeigten sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die vorgelegten Daten der MURANO-Studie zeigen die Überlegenheit von Venetoclax + Rituximab gegenüber Bendamustin + Rituximab bei vorbehandelten R/R-CLL-Patienten ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie PFS, Gesamtansprechrates (ORR), komplette Remission (CR) und</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>minimale Resterkrankung (MRD). Die mediane Ansprechdauer in Monaten ist unter Venetoclax + Rituximab doppelt so hoch.</p> <p>Daten der Follow-up-Phase der Studie nach einer medianen Beobachtungszeit von drei Jahren zeigen eine sehr hohe Rate an molekularen Remissionen sowie ein langes PFS, von der die Patienten auch nach Abschluss der zweijährigen Behandlungsphase profitieren und zwar in allen Subgruppen. Eine Progression zeigte sich nach Abschluss der Venetoclax-Gabe bei lediglich 12 % der Patienten (21).</p>																	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 469–528</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <p>Ausgewählte Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden sind für die CIT-Population in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="331 906 1205 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 906 584 1070">Endpunkt</th> <th data-bbox="584 906 790 1070">Venetoclax + Rituximab (N = 74)</th> <th data-bbox="790 906 996 1070">Bendamustin + Rituximab (N = 66)</th> <th data-bbox="996 906 1205 1070">Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="584 1070 790 1203">n (%)</th> <th data-bbox="790 1070 996 1203">n (%)</th> <th data-bbox="996 1070 1205 1203">HR (95 % CI) p-Wert OR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 1203 584 1273">UE</td> <td data-bbox="584 1203 790 1273">74 (100,0)</td> <td data-bbox="790 1203 996 1273">64 (97,0)</td> <td data-bbox="996 1203 1205 1273">0,81 (0,57–1,13) 0,1657</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1273 584 1396">SUE</td> <td data-bbox="584 1273 790 1396">28 (37,8)</td> <td data-bbox="790 1273 996 1396">25 (37,9)</td> <td data-bbox="996 1273 1205 1396">0,39 (0,20–0,73) 0,0046 1,00 (0,50–1,98) 0,9960</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Venetoclax + Rituximab (N = 74)	Bendamustin + Rituximab (N = 66)	Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab		n (%)	n (%)	HR (95 % CI) p-Wert OR (95 % CI) p-Wert	UE	74 (100,0)	64 (97,0)	0,81 (0,57–1,13) 0,1657	SUE	28 (37,8)	25 (37,9)	0,39 (0,20–0,73) 0,0046 1,00 (0,50–1,98) 0,9960	
Endpunkt	Venetoclax + Rituximab (N = 74)	Bendamustin + Rituximab (N = 66)	Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab															
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) p-Wert OR (95 % CI) p-Wert															
UE	74 (100,0)	64 (97,0)	0,81 (0,57–1,13) 0,1657															
SUE	28 (37,8)	25 (37,9)	0,39 (0,20–0,73) 0,0046 1,00 (0,50–1,98) 0,9960															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	59 (79,7)	43 (65,2)	1,04 (0,69–1,57) 0,8474 2,10 (0,98–4,50) 0,0551	
	Abbruch wegen UE*	12 (16,2)	7 (10,6)	0,36 (0,09–1,40) 0,1252 1,63 (0,60–4,43) 0,3365	
	Tumorlysesyndrom	2 (2,7)	0 (0,0)	n. b.	
	Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	39 (52,7)	25 (37,9)	1,21 (0,72–2,04) 0,4622	
	Febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (2,7)	6 (9,1)	0,29 (0,06–1,42) 0,1262	
	Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3)	8 (10,8)	10 (15,2)	0,38 (0,13–1,15) 0,088	
	Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	4 (5,4)	6 (9,1)	0,43 (0,11–1,72) 0,2334	
	Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE Grad ≥ 3)	2 (2,7)	4 (6,1)	0,43 (0,08–2,36) 0,3178	
	<p>*Von den 12 Patienten mit Ereignis traten diese Ereignisse bei 9 Patienten in der Monotherapiephase und bei 3 Patienten in der Kombinationstherapiephase auf.                      N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio, unstratifiziert geschätzt aus dem Cox-Regressionsmodell; RR: relatives Risiko; OR: Odds Ratio, unadjustiert</p>				
	<p>In der CIT-Population betrafen die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) (≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) die Systemorganklassen (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (u. a. Pneumonie, Sepsis, Sinusitis),</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (u. a. febrile Neutropenie, autoimmunhämolytische Anämie, Thrombozytopenie) und gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (u. a. verschiedene Karzinome).</p> <p>Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich bei den häufigsten SUE hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von Venetoclax + Rituximab.</p> <p>Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) betrafen die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Neutropenie trat numerisch häufiger unter Venetoclax + Rituximab, Anämie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie numerisch häufiger unter Bendamustin + Rituximab auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bestand lediglich hinsichtlich der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen <i>zugunsten</i> von Venetoclax + Rituximab.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die häufigsten SUE unter Venetoclax waren Tumorlysesyndrom, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen, Diarrhö und Übelkeit.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht derzeit kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Venetoclax im Vergleich zur ZVT.</p>	
	<p><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</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die MURANO-Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab in den vorliegenden Fragestellungen nur eingeschränkt geeignet.</p> <p>In dieser Studie wurde die Überlegenheit von Venetoclax + Rituximab gegenüber Bendamustin + Rituximab gezeigt, sodass aus Sicht der AkdÄ für Venetoclax + Rituximab ein Zusatznutzen gegenüber einer CIT besteht, dessen Ausmaß allerdings derzeit nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bewertet die AkdÄ die qualitative Ergebnissicherheit der vorgelegten Studie als mäßig, da lediglich eine Studie mit statistisch signifikanten Effekten v. a. auf Surrogatendpunkte wie ORR, CR und MRD vorliegt. Aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben fehlen und der Effekt bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist unklar. Damit liegt lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber den BCRi für die Hochrisikopatienten, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen, ist anhand der vorgelegten Daten nicht sicher ableitbar, da direkte Vergleiche mit den BCRi fehlen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Studienbeginns waren weder Ibrutinib noch Idelalisib zugelassen und die Kombination Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab weder zugelassen noch etabliert. Eine Überlegenheit gegenüber diesen Therapieoptionen ist tatsächlich aus den vorgelegten Daten nicht abzuleiten.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist eine Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten zu fordern. Auch</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Venclyxto® - Venetoclax: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/venclyxto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](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, Petrongaro 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 of an orphan medicinal product submitted for type II variation application: Venclyxto. Treatment of chronic lymphocytic leukaemia. EU/3/12/1080 (EMA/OD/124/12). Sponsor: Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/venclyxto-withdrawal-assessment-report-orphan-maintenance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/venclyxto-withdrawal-assessment-report-orphan-maintenance_en.pdf) (letzter Zugriff: 20. März 2019). Treatment of chronic lymphocytic leukaemia EU/3/12/1080 (EMA/OD/124/12), Sponsor: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. London, 12. Oktober 2018.
16. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: November 2018.
17. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N et al.: Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018; 182: 344-359.
18. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al.: Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1107-1120.
19. Copur MS, Gauchan D, Crockett D: Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 2142-2143.
20. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al.: Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2018; 378: 1107-1120.
21. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P et al.: Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 269-277.