

# **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer



## **Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Venetoclax  
Neues Anwendungsgebiet: chronische  
lymphatische Leukämie, Erstlinie, in  
Kombination mit Obinutuzumab**

Berlin, den 5. August 2020

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Venetoclax (nAWG CLL, Kombination mit Obinutuzumab) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 946,

Auftrag: A20-39, Version 1.0, Stand: 13.07.2020:

[https://www.iqwig.de/download/A20-39\\_Venetoclax\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A20-39_Venetoclax_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2020-04-15-D-533:

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

## Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte .....	4
Arzneimittel .....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte .....	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Bewertung der AkdÄ .....	5
Vorgelegte Evidenz.....	6
Fragestellung 1 .....	6
Fragestellung 2 und Fragestellung 3 .....	6
Bewertung der AkdÄ .....	8
Ergebnisse: Nutzen .....	9
Fragestellung 2.....	9
Mortalität .....	9
Morbidität .....	9
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	10
Bewertung der AkdÄ .....	11
Ergebnisse: Schaden.....	11
Fragestellung 2.....	11
Bewertung der AkdÄ .....	12
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	12
Fragestellung 1 .....	13
Fragestellung 2.....	13
Fragestellung 3.....	13
Fazit .....	13
Literaturverzeichnis.....	13

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Arzneimittel

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

Venetoclax ist ein oral bioverfügbares kleines Molekül, das selektiv das Bcl-2(B-cell lymphoma 2)-Protein inhibiert. Der intrinsische Apoptoseweg einer Zelle wird physiologisch durch Proteine der Bcl-2-Proteinfamilie reguliert, die alle eine oder mehrere der vier charakteristischen homologen Proteindomänen tragen (BH1, BH2, BH3 und BH4). Die einzelnen Proteine sind auf der äußeren Membran der Mitochondrien lokalisiert und wirken proapoptotisch oder antiapoptotisch durch die Regelung der Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran („mitochondrial outer membrane permeabilization“, MOMP), die den Schlüsselschritt der Apoptose darstellt. Die proapoptotischen Proteine der Bcl-2-Familie, wie z. B. BAK und BAX, werden durch u. a. Bcl-2 und Bcl-xL inaktiv gehalten und durch BH3-Proteine aktiviert. Venetoclax bindet direkt an die BH3-Bindungsdomäne von Bcl-2 und verdrängt die proapoptotischen BH3-Proteine. Dadurch können Sie ihre Wirkung entfalten und eine Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran, eine Aktivierung von Caspasen und die Einleitung des programmierten Zelltods initiieren (1;2).

Das Bcl-2-Protein wird in malignen Zellen (wie z. B. bei CLL) verstärkt exprimiert und spielt eine wichtige Rolle bei ihrem Schutz gegen Apoptose. Damit wird das Überleben von Leukämiezellen gesichert und die Akkumulation von CD5+ und CD19+-B-Lymphozyten ermöglicht. Eine Überexpression von Bcl-2 ist auch mit Resistenzen gegen Chemotherapeutika und daraus resultierendem Wirkverlust assoziiert (3).

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellungen sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8; Dossier pU, Modul 4A, S. 62–64]

**Tabelle 1:** Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder <b>Chlorambucil in Kombination</b> mit Rituximab oder <b>Obinutuzumab</b>
3	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die entsprechende Auswahl des pU ist **fett** markiert.

17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53

### Bewertung der AkdÄ

Der vom G-BA festgelegten ZVT stimmt die AkdÄ grundsätzlich zu. Die festgelegte ZVT entspricht für alle drei Fragestellungen den gegenwärtigen Therapiestandards.

Für Fragestellung 1 oder 2 käme zusätzlich aufgrund der aktuellen Studienlage auch Ibrutinib als ZVT infrage. Da hierzu jedoch ohnehin keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, ist diese zusätzliche Therapieoption für die Beurteilung nicht relevant. In der Fragestellung wäre ein Vergleich mit Bendamustin/Rituximab aufgrund der besseren Alkylanzienwirksamkeit aussagekräftiger: Vergleiche von Bendamustin vs. Chlorambucil (CLB) (4) sowie von Rituximab + Bendamustin vs. Rituximab + CLB (5) ergaben einen deutlichen Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens zugunsten von Bendamustin bzw. Rituximab + Bendamustin, allerdings keinen Unterschied im Gesamtüberleben. In beiden Studien wurde CLB deutlich höher als in der für die Nutzenbewertung von Venetoclax vorgelegten CLL14-Studie dosiert (4;5). Die Einnahmedauer von CLB in der CLL14-Studie war hingegen ungewöhnlich lang (ein Jahr). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) bezieht sich hierbei auf die weniger intensive der beiden infrage kommenden ZVT. Für die weitere Beurteilung des Zusatznutzens erweist sich dies jedoch als nicht relevant.

## Vorgelegte Evidenz

### Fragestellung 1

Der pU und auch das IQWiG konnten keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens identifizieren. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8; Dossier pU, Modul 4A, S. 116]

### Fragestellung 2 und Fragestellung 3

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung 2 eine Teilpopulation aus der Studie CLL14 heran (6).

Der pU identifiziert keine Studie, die für die Fragestellung 3 einen direkten Vergleich von Venetoclax (VEN) + Obinutuzumab (OBI) gegenüber der ZVT Ibrutinib erlaubt. Jedoch argumentiert er, dass in der Studie CLL14 auch Patienten eingeschlossen worden seien, für welche eine Chemo-/Immuntherapie (CIT) nicht angezeigt ist und die somit als CIT-ungeeignete Teilpopulation 3 geeignet wären. Diese Teilpopulation grenzt der pU über das Vorliegen einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation und dem IGHV-Mutationsstatus ein. [IQWiG Dossierbewertung, S. 10–16; S. 17; Dossier pU, Modul 4A, S. 116–119]

Die Studie CLL14 ist eine offene, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von VEN + OBI gegenüber CLB + OBI. Eingeschlossen wurden Patienten mit nicht vorbehandelter und behandlungsbedürftiger CLL (gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien). Die Patienten mussten zudem Komorbiditäten aufweisen: entweder Cumulative Illness Rating Scale(CIRS)-Score > 6 oder eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min). [IQWiG Dossierbewertung, S. 10–13; Dossier pU, Modul 4A, S. 116–125]

Die 432 Patienten wurden stratifiziert randomisiert nach Binet-Stadium (A vs. B vs. C) und geografischer Region (Vereinigte Staaten/Kanada/Mittelamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Lateinamerika) auf VEN + OBI (N = 216) oder CLB + OBI (N = 216) und für 12 Zyklen á 28 Tage behandelt. Ein Cross-over ist nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Endpunkte werden u. a. erhoben das PFS, das von einem unabhängigen Prüfungskomitee bewertet wurde, minimale residuale Resterkrankung (MRD) (mit einem Cutoff für Negativität von 10<sup>-4</sup> [d. h. < 1 Zelle in 10.000 Leukozyten]) im peripheren Blut und Knochenmark, das Gesamtansprechen (Overall Response, OR), MRD bei Patienten mit vollständigem Ansprechen im peripheren Blut und Knochenmark (alle drei Monate nach Abschluss der Behandlung bewertet) und das Gesamtüberleben. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Ansprechdauer, das ereignisfreie Überleben und die Zeit bis zu einer neuen Behandlung gegen CLL (6).

Der pU bildet für die Nutzenbewertung zwei Teilpopulationen aus der Gesamtheit der eingeschlossenen Patienten. Die Teilpopulation 2 umfasst 148 Patienten für die aus Sicht des pU eine Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR)-Therapie nicht infrage kommt und welche somit für Fragestellung 2 relevant sei. Teilpopulation 3 besteht aus 258 Patienten, für die aus Sicht des pU eine CIT nicht angezeigt ist.

Die Operationalisierung der Teilpopulationen durch den pU ist in Tabelle 2 dargestellt. [Dossier pU, Modul 4A, S. 124–125]

**Tabelle 2:** Operationalisierung der Teilpopulationen durch den pU

Teilpopulation	Operationalisierung
FCR-ungeeignete Population (Teilpopulation 2)	Die Patienten müssen <i>alle</i> folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>keine <i>del(17p)</i></li> <li>keine <i>TP53mut</i></li> <li><i>IGHVmut</i></li> <li>Alter &gt; 65 Jahre und/oder reduzierter Allgemeinzustand<sup>a</sup></li> </ul>
CIT-ungeeignete Population (Teilpopulation 3)	Die Patienten müssen <i>mindestens eines</i> der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>del(17p)</i></li> <li><i>TP53mut</i></li> <li><i>IGHVunmut</i></li> </ul>

a: Reduzierter Allgemeinzustand definiert als CIRS > 6 oder CrCl < 70 ml/min  
17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-/Immuntherapie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; IGHV: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; IGHVmut: mutiertes IGHV-Gen; IGHVunmut: unmutiertes IGHV-Gen; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53

Aus Sicht des IQWiG ist die Studie CLL14 zur Ableitung eines Zusatznutzens für Fragestellung 2 nicht geeignet. [IQWiG Dossierbewertung, S. 14–15]

Für das IQWiG sei die CLB-Gabe nicht gemäß Empfehlungen der Leitlinien erfolgt, sodass die Auswirkungen auf die Ergebnisse unklar seien. CLB wurde im Vergleichsarm initial über sechs Zyklen in Kombination mit OBI verabreicht. Danach erfolgte die Gabe von CLB über weitere sechs Zyklen als alleinige Chemotherapie. Das IQWiG argumentiert hierzu, dass die Fachinformation zu CLB zwar keine expliziten Angaben zur Dauer einer Therapie enthält, die S3-Leitlinie jedoch empfiehlt, eine Kombinationstherapie (CIT) mit CLB und OBI bei Patienten mit CLL über sechs Zyklen durchzuführen (7). Eine Empfehlung für eine darüberhinausgehende Therapie mit CLB gibt es in der Leitlinie hingegen nicht. Eine längere Gabe von CLB bzw. eine initiale Behandlung als Kombinationstherapie gefolgt von einer Monotherapie über insgesamt zwölf Zyklen kann sich aus Sicht des IQWiG sowohl auf Nutzen- wie auch auf Schadensendpunkte auswirken. Insbesondere wäre für das IQWiG eine Einschätzung relevant, ob eine CLB-Gabe über zwölf Zyklen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) vergleichbar ist mit einer Gabe über sechs Zyklen. Daten dazu legt der pU allerdings nicht vor.

Zudem ist die Teilpopulation des pU aus Sicht des IQWiG nicht adäquat zugeschnitten, da sie die Population der Fragestellung 2 nicht vollständig abbildet. Der pU zieht neben dem Vorliegen einer *17p*-Deletion und/oder einer *TP53*-Mutation und dem Alter (> 65 Jahre) auch den IGHV-Mutationsstatus heran als Kriterium zur Unterscheidung von Patienten, für die eine CIT geeignet bzw. nicht geeignet ist. Dadurch ordnet er alle Patienten (> 65 Jahre) mit mutiertem IGHV-Gen ohne *17p*-Deletion bzw. *TP53*-Mutation der Fragestellung 2 zu. Patienten, die ein unmutiertes IGHV-Gen oder eine *17p*-Deletion oder eine *TP53*-Mutation aufweisen, ordnet er unabhängig vom Alter der Fragestellung 3 zu (siehe Tabelle 2).

Der IGHV-Mutationsstatus ist aus Sicht des IQWiG jedoch kein etablierter Faktor für die Therapiewahl. Es gibt bisher keine hinreichende Evidenz, dass Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Gen grundsätzlich keine CIT erhalten sollen. Weiterhin führt das IQWiG aus, dass die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) für unfitte Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen eine Behandlung mit Ibrutinib oder eine CIT empfiehlt und in der S3-Leitlinie der IGHV-Mutationsstatus der Patienten nicht als Entscheidungskriterium für die Therapieauswahl beschrieben wird. [IQWiG Dossierbewertung, S. 15–16]

Das Vorgehen des pU, den IGHV-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patienten, für die eine CIT nicht geeignet ist, heranzuziehen, führt dazu, dass Patienten allein aufgrund ihres IGHV-Mutationsstatus der Teilpopulation 3 zugeordnet wurden. Möglicherweise stellt für einen großen Teil dieser Patienten eine CIT noch eine Therapieoption dar, sodass sie der Teilpopulation 2 zugeordnet werden müssten. Von allen 258 Patienten in Teilpopulation 3 haben mindestens 174 weder eine *17p*-Deletion noch eine *TP53*-Mutation. Es ist unklar, wie viele dieser Patienten auch Fragestellung 2 zuzuordnen gewesen wären.

### Bewertung der AkdÄ

Aus Sicht der AkdÄ ist eine längere Therapie mit CLB vertretbar. Gänzlich andere Ergebnisse nach einer auf sechs Monate beschränkten Therapie sind nicht zu erwarten. Zudem besteht laut Fachinformation diese Beschränkung nicht. Da heißt es lediglich: „Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt; sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll sowie der zugrunde liegenden Erkrankung. Die Therapie sollte abgesetzt werden bei Auftreten von toxischen Effekten, die der Weiterführung der Therapie entgegenstehen.“ (8).

Für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL stehen heute verschiedene medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung – teilweise auch als Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe. Die Auswahl der medikamentösen Therapie orientiert sich weniger am kalendarischen Alter (< oder ≥ 65 Jahre) als an der Komorbidität (ermittelt anhand des Allgemeinzustandes bzw. CIRS), an der möglicherweise eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min x 1,73 m<sup>2</sup>) und vor allem an den als prognostisch ungünstig geltenden (molekular-)genetischen Parametern (*TP53*-Mutation, keine Mutation in der IGHV, *del(11q)* bzw. *del(17p)*) und dem Nachweis eines komplexen Karyotyps) (7;9).

Aus Sicht des IQWiG sollte für Fragestellung 2 eine Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus analysiert werden.

Die DGHO empfiehlt allerdings den IGHV-Mutationsstatus als zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie zu bestimmen. Der IGHV-Mutationsstatus soll zur Berechnung des sogenannten CLL-IPI (International Prognostic Index) herangezogen werden, um die Prognose vor Einleitung einer Erstlinientherapie besser abschätzen zu können (7).

Die Entscheidung für die Therapie hängt nach dem Therapiealgorithmus der DGHO auch vom IGHV-Mutationsstatus ab, insbesondere bezüglich der Empfehlung für eine FCR-Therapie oder eine andere CIT. Für Patienten ohne *del(17p13)* bzw. *TP53*-Mutation im



guten Allgemeinzustand wird im Therapiealgorithmus für Patienten  $\leq 65$  Jahre und IGHV-Mutation neben Ibrutinib auch die CIT mit FCR als Option aufgeführt. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein, stellt FCR eine wirksame Therapiealternative dar. Insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status kann unter FCR eine langanhaltende Remission erzielt werden. Komorbide Patienten sollen präferenziell eine Primärtherapie mit Ibrutinib erhalten. Als Alternative stehen insbesondere bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status oder bei Patienten, die keine Dauertherapie wünschen oder für Ibrutinib ungeeignet sind (z. B. duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), mit CLB + OBI bzw. Bendamustin + Rituximab alternative Therapieformen zur Verfügung (7;10). Somit wird die Einstufung, ob eine FCR-Therapie oder eine andere CIT eine gleichwertige Alternative zu Ibrutinib oder aber eine nachgestellte Option ist, laut der deutschen S3-Leitlinie durchaus vom IGHV-Mutationsstatus bestimmt.

Aus Sicht der AkdÄ könnten die Daten zur Teilpopulation 2 – trotz berechtigter Kritik an der vorgelegten Studie und der Patientenselektion – für einen Vergleich mit der ZVT herangezogen werden. Dies gilt insbesondere, da ein Patientenkollektiv mit eher ungünstigen Ergebnissen im Kontrollarm aus der Analyse für die Teilpopulation 2 entfernt wurde und sich somit durch die Patientenselektion kein zusätzlicher Vorteil für VEN + OBI ergibt.

Für Fragestellung 3 liegen keine Daten zum Vergleich mit der ZVT vor. Der narrative Vergleich mit Studien zu Ibrutinib ist ebenfalls nicht aussagekräftig.

## **Ergebnisse: Nutzen**

### **Fragestellung 2**

#### **Mortalität**

Das mediane Gesamtüberleben zum Datenschnitt 08/2019 wurde weder im VEN-OBI-Arm noch im CLB-OBI-Arm erreicht. Die Hazard Ratio (HR) sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: HR 2,20; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,63–7,67;  $p = 0,207$ , und auch im Trend keinen Vorteil für VEN + OBI. [Dossier pU, Modul 4A, S. 150–333]

#### **Morbidität**

Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten sind in Tabelle 3 dargestellt. Bezüglich der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

**Tabelle 3:** Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität

Endpunkt	VEN + OBI (N = 71) n (%)	CLB + OBI (N = 77) n (%)	VEN + OBI vs. CLB + OBI HR (95 % CI) p-Wert
PFS			
Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 23.08.2019	9 (12,7)	25 (32,5)	0,40 (0,18–0,87) 0,017
MRD-Negativität (im peripheren Blut)			RR (95 % CI) p-Wert
Datenschnitt vom 23.08.2019	52 (73,2)	35 (45,5)	1,61 (1,22–12,14) 0,001
MRD-Negativität (im Knochenmark)			
Datenschnitt vom 23.08.2019	37 (52,1)	19 (24,7)	2,11 (1,35–3,31) 0,001
Erläuterungen			
CI: Konfidenzintervall; CLB: Chlorambucil; HR: Hazard Ratio, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); MRD: minimale Resterkrankung (minimal residual disease); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBI: Obinutuzumab; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: relatives Risiko, unadjustiert berechnet, 95 % CI und p-Werte für mittels Normalverteilung geschätzt; VEN: Venetoclax			

### Symptomatik

Die Symptomatik wurde anhand der Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und der Einzelsymptome (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) erhoben. Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) evaluiert. Weiterhin kam die MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) zur Anwendung, um die Schwere der Symptome und die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch diese Symptome zu messen.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben. Für die Teilpopulation 2 zeigten sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

## Bewertung der AkdÄ

Drei Jahre nach Rekrutierung des letzten Studienpatienten besteht weder für die FCR-ungeeignete noch für die CIT-ungeeignete Population ein Anhaltspunkt für einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens. Der deutliche Unterschied im PFS führt offenbar nicht zu einer Lebenszeitverlängerung. Auch die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen keine für die Gesamtbeurteilung relevanten Unterschiede. Ob ein Vorteil der Therapie VEN + OBI besteht, kann erst anhand der Langzeitnachbeobachtung beurteilt werden. Derzeit ist unklar, ob die MRD-Negativität nach einer zeitlich begrenzten Therapie tatsächlich bedeutet, dass die Erkrankung auf lange Sicht nicht mehr aktiv ist.

Auch wenn man die Patientenselektion und damit die Präsentation der Daten des pU zu den vorhandenen Endpunkten akzeptiert oder die Gesamtstudie betrachtet, bei der die Patienten mit 17p-Deletion eine Minderheit ausmachen, ergibt sich anhand der vorgelegten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten kein Hinweis für einen Zusatznutzen von VEN + OBI. Dies gilt insbesondere für die hier zu beurteilende Therapie in der Erstlinie, wo nach einem Therapieversagen in der Zweitlinie immer noch sehr erfolgreich (z. B. mit Venetoclax) therapiert werden kann.

## Ergebnisse: Schaden

### Fragestellung 2

Ausgewählte Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden sind für die Teilpopulation 2 in Tabelle 4 dargestellt. [Dossier pU, Modul 4A, S.334–343]

**Tabelle 4:** Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden

Endpunkt	VEN + OBI (N = 70) n (%)	CLB + OBI (N = 77) n (%)	VEN + OBI vs. CLB + OBI RR (95 % CI) p-Wert
UE	68 (97,1)	77 (100,0)	0,97 (0,93–1,01) 0,157
SUE	34 (48,6)	31 (40,3)	1,21 (0,84–1,74) 0,312
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	57 (81,4)	59 (76,6)	1,06 (0,90–1,26) 0,474
Abbruch wegen UE	10 (14,3)	12 (15,6)	0,92 (0,42–1,99) 0,826
häufigste UE nach SOC/PT*			
Diarrhö (PT)	19 (27,1)	10 (13,0)	2,09 (1,04–4,18) 0,037

Endpunkt	VEN + OBI (N = 70)	CLB + OBI (N = 77)	VEN + OBI vs. CLB + OBI
	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert
Pyrexie (PT)	15 (21,4)	7 (9,1)	2,36 (1,02–5,44) 0,045
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	27 (38,6)	17 (22,1)	1,75 (1,05–2,92) 0,033

#### Erläuterungen

\* $\geq 10\%$  der Patienten in einem Behandlungsarm oder  $\geq 1\%$  der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm; bei den UE von speziellem Interesse, den häufigsten SUE nach SOC/PT und den häufigsten schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC/PT traten zum dritten Datenschnitt keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

CI: Konfidenzintervall; CLB: Chlorambucil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBI: Obinutuzumab; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse; VEN: Venetoclax

### Bewertung der AkdÄ

Die häufigsten SUE unter Venetoclax waren Tumorlysesyndrom, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen, Diarrhö und Übelkeit. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied *zuungunsten* von VEN + OBI bezüglich Diarrhö, Fieber und Hauterkrankungen.

Aus Sicht der AkdÄ besteht derzeit kein ausreichender Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Venetoclax im Vergleich zur ZVT.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

**Tabelle 5:** Zusatznutzen von Venetoclax – Bewertung durch das IQWiG und den pU [IQWiG Dossierbewertung, S. 18; Dossier pU, Modul 4A, S. 500–533]

Indikation <sup>a</sup>	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
Fragestellung 1 erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>
Fragestellung 2 erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>
Fragestellung 3	<b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>nicht</b>	Zusatznutzen <b>nicht belegt</b>

Indikation <sup>a</sup>	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	<b>quantifizierbaren</b> Zusatznutzen	
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53</p>		

### Fragestellung 1

Der Zusatznutzen ist nicht belegt, da keine Daten vorgelegt wurden.

### Fragestellung 2

Auch bei Akzeptanz der vorgenommenen Patientenselektion ergibt sich aus den vorgelegten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten kein Hinweis für einen Zusatznutzen von VEN + OBI. Die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile bezüglich Surrogatendpunkten belegen keinen Zusatznutzen.

### Fragestellung 3

Der Zusatznutzen ist nicht belegt, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden.

Dies ist bedauerlich, da davon auszugehen ist, dass es sich um eine gut wirksame Therapie handelt und die zeitliche Begrenzung für die Patienten einen Vorteil darstellen könnte. Ein Nachweis für eine bessere Wirksamkeit von Venetoclax wäre aufgrund der zeitlichen Begrenzung der Therapie mit Venetoclax in der Zukunft für diese Patientengruppe von erheblicher klinischer Bedeutung.

### Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist der **Zusatznutzen** von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL anhand der vorgelegten Daten aus klinischen Studien **nicht belegt**.

### Literaturverzeichnis

1. Gentile M, Petrungaro A, Uccello G et al.: Venetoclax for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Expert Opin Investig Drugs 2017; 26: 1307-1316.
2. Huber H, Edenhofer S, Estenfelder S, Stilgenbauer S: Profile of venetoclax and its potential in the context of treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Onco Targets Ther 2017; 10: 645-656.
3. Borg MA, Clemmons A: Venetoclax: A novel treatment for patients with del(17p) chronic lymphocytic leukemia. J Adv Pract Oncol 2017; 8: 647-652.
4. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A et al.: Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. Br J Haematol 2012; 159: 67-77.
5. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W et al.: Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica 2018; 103: 698-706.

6. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al.: Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2019; 380: 2225-2236.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 23. Juli 2020). Stand: April 2019.
8. Aspen Pharma Trading Limited: Fachinformation "Leukeran® 2 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2019.
9. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS et al.: Chronic llymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 4.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 185-217.
10. Ibrutinib: neue Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“-Bedingungen. *Der Arzneimittelbrief* 2020; 54: 01.