

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. März 2019

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie, CLL)

- 1. Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status**
- 2. neues Anwendungsgebiet, in Kombination mit Rituximab)**

veröffentlicht am 1. März 2019

Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414 und 2018-12-01-D-415

IQWiG Berichte Nr. 729 und 730

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Venetoclax (Venclyxto®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Symptomatik
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität
 4. 3. 2. 5. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

In diesem Verfahren wird die Neubewertung von Venetoclax (Venclyxto®) als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status mit der Bewertung der neuen Indikation in Kombination mit Rituximab zusammengefasst. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Therapie	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Monotherapie bei rezidivierender/refraktärer CLL	17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für BCRi-Therapie nicht geeignet	Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care (bei BCRi-Versagen)	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
	keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, nach Chemoimmun- und BCRi-Therapie	Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Kombinationstherapie mit Rituximab, nach mindestens einer Vorbehandlung	keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für Chemoimmuntherapie geeignet	patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
	17p-Deletion und / oder TP53-Mutation	Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation fehlt die Chemoimmuntherapie. Bendamustin/Rituximab ist eine Standardtherapie in der Erstlinientherapie der CLL. Es wird auch in der Zweitlinie eingesetzt, dort aber unter anderem aufgrund der Daten der MURANO-Studien nicht mehr empfohlen.
- In der Monotherapie beruht die erneute Nutzenbewertung von Venetoclax auf den Daten von zwei nicht-vergleichenden Studien.
 - o Venetoclax führt bei Patienten mit del17p bzw. TP53-Mutation in der Erst- und in der Rezidivtherapie zu sehr hohen Remissionsraten. Die Remissionen sind tief und nachhaltig. Venetoclax führt auch bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach Vorbehandlung mit einem B-Zell-Signalwegs-Inhibitor (Ibrutinib, Idelalisib) zu hohen Remissionsraten mit nachhaltigen Remissionsdauern.
- In der Kombinationstherapie beruht die frühe Nutzenbewertung auf MURANO, einer offenen, randomisierten, multizentrischen Studie zum Vergleich von Venetoclax/Rituximab über 2 Jahre vs Bendamustin/Rituximab bei Patienten nach mindestens einer Vortherapie.
 - o Venetoclax/Rituximab führt gegenüber Bendamustin/Rituximab sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Gruppe der Hochrisiko-Patienten zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,50), als auch der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,16), und zu einer Erhöhung hämatologischer Remission sowie von MRD-Negativität. Die Subgruppe der

Patienten mit del17p bzw. *TP53*-Mutation wurde vom pharmazeutischen Unternehmer in eine Hochrisiko-Gruppe integriert, eine separate Darstellung fehlt.

- Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 liegt unter Venetoclax/Rituximab höher als im Kontrollarm, vor allem aufgrund einer höheren Rate schwerer Neutropenien. Die Rate schwerer Infektionen ist nicht erhöht, liegt numerisch sogar niedriger als im Kontrollarm.

Die Wirksamkeit von Venetoclax/Rituximab ist sehr hoch. Diese Kombination gehört jetzt zum Standard in der Zweitlinientherapie nach Ibrutinib oder als Alternative zu Ibrutinib nach anderen Vortherapien. In der Monotherapie ist die Datenbasis in dem sehr heterogenen Patientenkollektiv begrenzt. Eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens ist hier nicht möglich.

2. Einleitung

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL). Jährlich treten ungefähr 5.600 Neuerkrankungen in Deutschland auf. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsrate sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant, die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.

Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter.

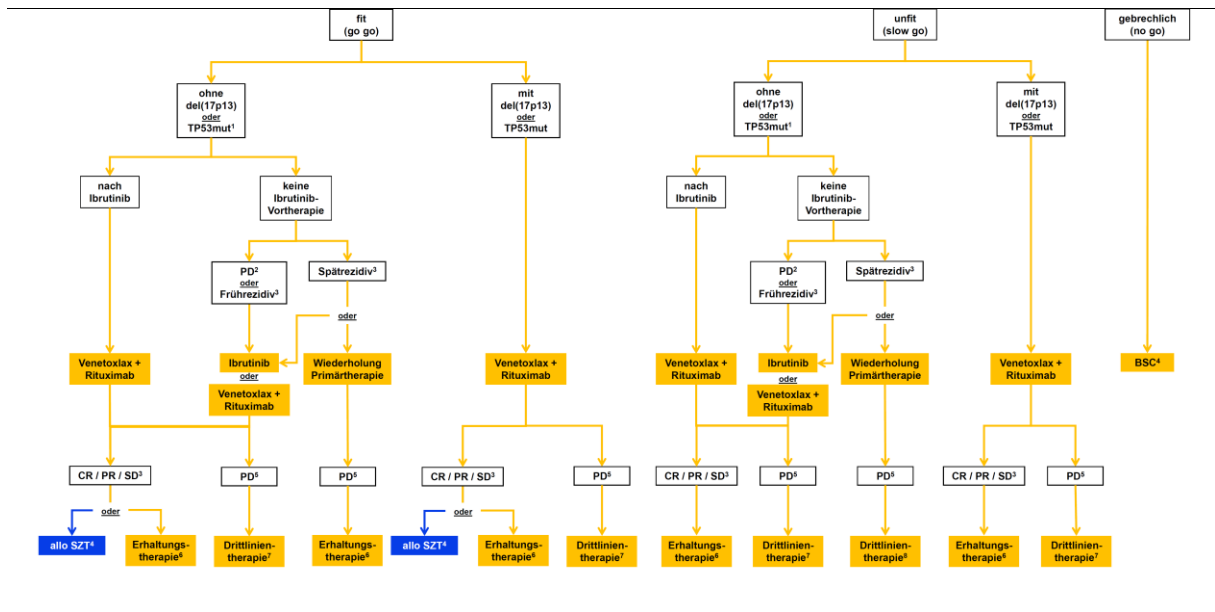
Eine antineoplastische Behandlung wird erst bei Symptomen initiiert. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patienten und relevanter Komorbidität. Zum Therapiestandard gehören heute die Chemoimmuntherapie sowie die Therapie mit gezielten Inhibitoren, die in die B-Zellrezeptor-Signalübertragung oder die Regulation des programmierten Zelltodes eingreifen. Die optimalen Kombinationen und Sequenzen der verschiedenen Arzneimittel sind noch nicht etabliert.

3. Stand des Wissens

Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht bisher in der allogenen Stammzelltransplantation.

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind. Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer. Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]



Legende: ➔ kurative Therapie; ➔ palliative Therapie;

¹ zur Methodik siehe [2]; ² CR – komplette Remission, PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ³ Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren; ⁴ Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, BSC – Best Supportive Care; ⁶ Ibrutinib: kontinuierliche Therapie; Venetoclax: Erhaltungstherapie über 18 Monate bei Venetoclax nach Induktion über 6 Monate (gesamt 2 Jahre);

Venetoclax ist ein oraler Inhibitor von BCL-2. BCL-2 unterdrückt den physiologischen Prozess der Apoptose (programmierter Zelltod). BCL-2 ist bei der chronischen lymphatischen Leukämie überexprimiert und trägt wesentlich zur Ausdehnung der CLL trotz der geringen Proliferationsrate der leukämischen Zellen bei. Die Wirksamkeit von Venetoclax bei CLL-Patienten wurde bisher nur in einarmigen Studien ohne Kontrollarm publiziert. Die Daten dieser Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Darstellung der Ergebnisse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht vollständig deckungsgleich mit den Publikationen in der Fachliteratur.

Tabelle 2: Venetoclax bei rezidivierter/refraktärer CLL

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵
M13-982 [3]	del(17p13) oder TP53-Mutation; vorbehandelt und nicht vorbehandelt	-	Venetoclax	158	77	54 ⁹	73 ⁹
M14-032 [4]	rezidiert/ refraktär; nach Vorbehandlung BCRi	-	Venetoclax	91	65	24,7	91 ¹⁰
Seymour, 2018 [5]	rezidiert / refraktär; alle	Bendamustin + Rituximab	Venetoclax + Rituximab	389	67,7 vs 93,3 ⁶	17,0 vs n.e. ⁸ 0,16 ⁷	79,5 vs 87,9 ¹¹ 0,50

Kater, 2019 [6]					p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0093
Seymour, 2018 [5] Dossier AM-NOG	rezidiert / refraktär; Hochrisiko	Bendamustin + Rituximab	Venetoclax + Rituximab	235	57,1vs 87,9 p = 0,0002	15,5 vs n.e. 0,18 p < 0,0001	83,9vs 88,8 ⁵ 0,53 p = 0,0409

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, in Monaten oder als Rate; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten oder als Rate; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ Rate nach 24 Monaten; ¹⁰ Rate nach 12 Monaten; ¹¹ Rate nach 36 Monaten; ¹² Rate nach 24 Monaten;

4. Dossier und Bewertung von Venetoclax

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Monotherapie wurden Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab oder Best Supportive Care (bei BCRi-Versagen) festgelegt. Durch die aktuelle Dynamik in der Therapie der CLL haben Patienten im zweiten Rezidiv sehr unterschiedliche Vortherapien erhalten. Die festgelegten Therapien sind als ZVT geeignet, für eine kleine Gruppe von Patienten ist auch die allogene Stammzelltransplantation eine Option.

Für die Kombinationstherapie bei Patienten ohne del(17p13) oder TP53-Mutation wurde eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt. Dazu gehört Ibrutinib, aber auch die Chemoimmuntherapie als Retherapie bei Patienten mit Spätrezidiv, siehe Abbildung 1. Bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation ist ebenfalls Ibrutinib der Komparator, wobei dieses Arzneimittel aktuell bereits in der Erstlinientherapie verwendet wurde. Idelalisib ist aufgrund der erhöhten Rate von schweren infektiösen Komplikationen und von Autoimmunerkrankungen derzeit keine Alternative. Für eine kleine Gruppe von Patienten ist die allogene Stammzelltransplantation eine Option.

4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zur Monotherapie stützt sich auf die Daten der einarmigen, internationalen Studie M13-982 bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation und der in den USA durchgeführten zweiarmigen, nicht-vergleichenden Studie M14-032 bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach Behandlung mit einem B-Zell-Signalwegs-Inhibitor. Zentren aus Deutschland waren an der Studie M13-982 beteiligt und stellten die Mehrheit der Patienten.

Grundlage des Dossiers zur Kombinationstherapie mit Rituximab ist MURANO, eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL zum Vergleich von Venetoclax/Rituximab versus Bendamustin/Rituximab. Zentren aus Deutschland waren an der Studie beteiligt. Die vom G-BA festgelegte Subgruppe der Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht getrennt ausgewertet, sondern in eine Hochrisiko-Gruppe integriert.

Daten aus den drei Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4, 5, 6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt auch in Studien bei Patienten mit CLL. Angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs stehen bei diesen Patienten oft andere Endpunkte im Vordergrund.

In den Studien zur Monotherapie wurde der Median der Gesamtüberlebenszeit in den beiden Zulassungsstudien nicht erreicht. Bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation lag die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten bei 73%, in der Studie der Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach 12 Monaten bei 91%. Das sind sehr hohe Werte für dieses prognostisch ungünstige Patientenkollektiv. Aktuellere Daten sind in den Dossiers nicht enthalten.

In MURANO, der Studie zur Kombinationstherapie, führte die Kombination Venetoclax/Rituximab zur signifikanten Erhöhung der Überlebensrate nach 2 Jahren (92,1 vs 86,5%, HR 0,50). In der Hochrisikogruppe waren die Unterschiede ähnlich, insgesamt die Überlebensrate etwas niedriger (88,8 vs 83,9%, HR 0,53).

Die Überlebensraten bleiben hoch und die Remissionen stabil, auch nach Absetzen der auf 2 Jahre begrenzten Venetoclax-Therapie [6].

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit

In der Monotherapie lag das progressionsfreie Überleben in der M13-982 bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation als Überlebensrate nach 2 Jahren bei 54%, in der Studie M14-032 im Median bei 24,7 Monaten.

In der randomisierten MURANO-Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch Venetoclax/Rituximab versus Bendamustin/Rituximab signifikant verlängert (Median nicht erreicht vs 17,0 %, HR 0,16). In der Hochrisikogruppe war der Unterschied ähnlich (Median nicht erreicht vs 15,5 %, HR 0,18). Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

In der Monotherapie war die Rate hämatologischer Remissionen primärer Endpunkt beider Studien. Die Remissionsraten liegen zwischen 65 und 77%. Darüber hinaus wurden in den Zulassungsstudien komplette hämatologische Remissionen bei 9,4 – 18,4% erreicht. In Einzelfällen war keine Resterkrankung (Minimal Residual Disease) mehr nachweisbar. In der Studie M13-982 bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation erreichten 30% der Patienten das Stadium der MRD-Negativität.

In der Kombinationstherapie zeigte Venetoclax/Rituximab eine deutlich erhöhte Remissionsrate gegenüber Bendamustin/Rituximab (93,3 vs 67,7%), einschl. der Hochrisikogruppe (87,9 vs 57,1%). Die Raten von MRD-Negativität lagen in der Gesamtpopulation von MURANO bei 62,4 vs 13,3%.

4. 3. 2. 3. Symptomatik

In der Kombinationstherapie trat bei 37,5% der Patienten unter Venetoclax/Rituximab eine B-Symptomatik erneut auf, verglichen mit 54,4% der Patienten unter Bendamustin/Rituximab.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

In der Monotherapie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der M.D. Anderson Symptom Inventory, MDASI-, EORTC QLQ-, EORTC-CLL16 und der EQ-5D-Fragebögen erhoben. Die Fragebögen sind validiert. Im EQ-5D wurden ab Woche 4 Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsbe-

fund gemessen. Zur finalen Auswertung nach 96 Wochen zeigten sich Verbesserungen in gesundheitsbezogenen und belastenden Symptomkategorien wie Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit, aber auch in sozialen Kategorien wie finanzielle Beeinträchtigung.

In der MURANO-Studie zur Kombinationstherapie wurde die Lebensqualität mittels der Fragebögen EORTC QLQ30 und des EQ-5D-Fragebogens erfasst. Allerdings war die Rücklaufquote nur in den ersten Monaten hoch (>80%) und sank dann in beiden Therapiearmen stark ab. In der Auswertung zeigte sich ein Vorteil von Venetoclax/Rituximab bei Schlaflosigkeit, ein Nachteil bei Diarrhoe.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Das optimale Nebenwirkungsmanagement von Venetoclax war ein wichtiges Thema seit den ersten erfolgreichen Behandlungen. Venetoclax ist schnell wirksam. Bei initial hoher Dosierung führte es zu einem Tumorlyse-Syndrom, potenziell mit Todesfolge [3]. Das hat zur Einführung des jetzt obligaten Dosisescalationsschemas mit einer Testdosis von 20mg an Tag 1 und dann wöchentlicher Steigerung von 50 mg bis zu 400 mg geführt. Damit ist das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms in der Regel beherrscht.

Schwere Nebenwirkungen der Monotherapie im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie (31-39%), febrile Neutropenie (5-11%), Anämie (14-22%), Thrombozytopenie (14-16%), Pneumonie (7-11%).

Schwere Nebenwirkungen der Kombination Venetoclax/Rituximab traten bei 82% der Patienten auf. Der Unterschied ist vor allem durch eine höhere Rate schwerer Neutropenien bedingt. Dagegen lag die Rate febriler Neutropenien, Pneumonien, Infektionen, Thrombozytopenien und Infusions-assoziierten Symptomen im Bendamustin/Rituximab höher.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

In diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden zwei Indikationen zusammengefasst.

Monotherapie

Venetoclax führt bei rezidivierten/refraktären CLL-Patienten und bei Patienten mit del17p bzw. TP53-Mutation in der Monotherapie zu sehr hohen, nachhaltigen Remissionsraten. Venetoclax führt ebenfalls zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität. Daten zum direkten Vergleich der Monotherapie mit Venetoclax gegenüber anderen Therapien wie Chemoimmuntherapie oder Inhibitoren der B-Zellrezeptor-Signalübertragung liegen in dieser frühen Nutzenbewertung nicht vor. Der Unterschied ist nicht zuverlässig quantifizierbar.

Kombinationstherapie

Zum Zeitpunkt der Konzeption von MURANO war die Chemoimmuntherapie der Standard bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL. Auch heute werden Patienten im Rezidiv mit Chemoimmuntherapie behandelt. Die Kombination Bendamustin/Rituximab ist populär aufgrund der guten Wirksamkeit, der komfortablen Applikation und des gut beherrschbaren Nebenwirkungsspektrums. Zu einer ZVT mit Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes gehört auch Bendamustin/Rituximab.

Heute ist Ibrutinib die alternative Vergleichstherapie, aber nur bei Patienten, die diesen BCRi nicht in der Erstlinientherapie erhalten haben.

Eine weitere Vergleichstherapie wäre Idelalisib/Rituximab. Nach einer erhöhten Todesfallrate in mehreren Studien zu Erstlinientherapie mit Idelalisib und aufgrund z. T. schwerer Autoimmunerkrankungen (Hepatitis, Pneumonitis) in der zugelassenen Indikation der CLL ist die Akzeptanz dieses BCRi stark gesunken.

Die besonders hohe und schnelle Wirksamkeit von Venetoclax hat initial zu dramatischen Tumorlyse-Syndromen geführt. Diese Komplikation ist jetzt allen Behandlern bewusst und wird durch ein sehr vorsichtiges, einschleichendes Dosisesskalationsschema und prophylaktische Maßnahmen vermieden. In der MURANO-Studie war die Rate an Tumorlyse-Syndromen unter Venetoclax/Rituximab gegenüber dem Vergleichsarm nicht erhöht.

Die weiteren Nebenwirkungen sind vor allem hämatologisch. Die Infektionen erfordern Kontrollen, Maßnahmen der frühzeitigen Intervention, ggf. auch Prophylaxe. Die Rate schwerer Infektionen unter Venetoclax/Rituximab liegt etwas niedriger als im Kontrollarm.

Venetoclax gehört zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Wir empfehlen die Kombination Venetoclax/Rituximab in der auf 2 Jahre begrenzten Therapiedauer als Standard bei Patienten nach Erstlinientherapie mit Ibrutinib und als Alternative zu der kontinuierlichen Therapie mit Ibrutinib bei Patienten mit Rezidiv/Refraktärität nach Chemoimmuntherapie.

6. Literatur

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

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit PD Dr. J. Schetelig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. S. Stilgenbauer (Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Innere Medizin und Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten, Ulm) und Prof. Dr. C. Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand