

IQWiG-Berichte – Nr. 403

Ibrutinib
(Chronische lymphatische Leukämie,
Mantelzell-Lymphom) –
Addendum zum Auftrag A16-04

Addendum

Auftrag: A16-34
Version: 1.0
Stand: 24.06.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ibrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Mantelzell-Lymphom) – Addendum zum Auftrag A16-04

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.06.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-34

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Thomas Kaiser
- Fabian Lotz

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der nachgereichten Daten für das Anwendungsgebiet CLL	2
3 Bewertung der nachgereichten Daten für das Anwendungsgebiet MCL	3
3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	3
3.2 Gesundheitszustand	7
3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
4 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a im Anwendungsgebiet MCL)	5
Tabelle 2: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a im Anwendungsgebiet MCL).....	8
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a im Anwendungsgebiet MCL)	10
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus (Fragestellung 1a im Anwendungsgebiet MCL).....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom-Subskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimally important Difference
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TOI	Trial Outcome Index
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.06.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-04 (Ibrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier zu Ibrutinib [3-5] hinausgehen. Um über den Zusatznutzen entscheiden zu können, benötigt der G-BA daher weitere Auswertungen. Der Auftrag des G-BA umfasst zum einen die Bewertung der vom pU eingereichten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen (UE) im Anwendungsgebiet chronische lymphatische Leukämie (CLL; Fragestellung 1b: vorbehandelte CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist), zum anderen die Bewertung der nachgereichten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum Gesundheitszustand im Anwendungsgebiet Mantelzell-Lymphom (MCL; Fragestellung 1a: Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der nachgereichten Daten für das Anwendungsgebiet CLL

Mit seiner Stellungnahme hat der pU weitere Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) zur Studie PCYC-1112-CA vorgelegt [2,6]. Diese stellt die einzige Studie dar, die für die Nutzenbewertung von Ibrutinib im Anwendungsgebiet CLL herangezogen wurde, und zwar für die Fragestellung 1b (Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist) [1]. Zur Fragestellung 1b hatte der pU in seinem Dossier die Teilpopulation der mindestens doppelt refraktären Patienten der Studie ausgewertet [3]. Folgende Daten reicht der pU nach:

- Auflistung der UE, die bei mindestens 5 % der Patienten der relevanten Teilpopulation aufgetreten sind. Im ursprünglichen Dossier hatte der pU nur Angaben für UE vorgelegt, die bei mindestens 10 % dieser Patienten aufgetreten waren. Im Abgleich mit der UE-Rate in der Gesamtpopulation wurde deutlich, dass hierdurch potenziell auffällige Unterschiede bei einzelnen UE nicht berichtet wurden [1]. Die mit der Stellungnahme des pU nachgereichten Daten bringen jedoch keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn, da sie nicht alle relevanten Patienten einschließen (nur 52 der 58 im Dossier ausgewerteten Patienten) und dadurch vereinzelt UE in der nachträglichen Auswertung nicht erfasst wurden.
- Angaben zu „Dauer und Genesung“ der schwerwiegenden UE (SUE). Auf Basis dieser Daten argumentiert der pU, dass die unter Ibrutinib aufgetretenen UE den Mortalitätsvorteil gegenüber der Vergleichstherapie nicht in Frage stellen. Unabhängig von der Frage, ob die vom pU durchgeführten Auswertungen konzeptionell geeignet sind, dieses Argument zu stützen, sind die konkret vorgelegten Daten aus mehreren Gründen ungeeignet. Zum einen legt der pU diese Analysen nicht für die relevante Teilpopulation, sondern nur für die Gesamtpopulation vor. Zum anderen führt er diese Analysen nur für den Beobachtungszeitraum 9 Monate durch, obwohl für Ibrutinib Beobachtungen für einen Zeitraum von 18 Monaten vorliegen. Schließlich beschränkt der pU die Analysen auf als SUE operationalisierte Ereignisse, obwohl schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder höher) häufiger aufgetreten sind als SUE.
- Angaben zur Verteilung der Schweregrade für schwere UE. Auch diese Daten sind nicht verwertbar, da der pU diese Analyse ebenfalls nur für die Gesamtpopulation und nur für den Beobachtungszeitraum 9 Monate vorgelegt hat. Davon unabhängig entspricht die vom pU dargestellte Verteilung der erwarteten und in vielen anderen onkologischen Studien beobachteten Verteilung (Grad-3-Ereignisse treten häufiger auf als Grad-4-Ereignisse, und diese wiederum häufiger als Grad-5-Ereignisse).

Zusammenfassend erbringen die vom pU nachgereichten Daten zu UE für die Fragestellung 1b des Anwendungsgebiets CLL keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn. Die Schlussfolgerung der Dossierbewertung A16-04 zu Ibrutinib ändert sich für das Anwendungsgebiet CLL durch die nachgereichten Daten daher nicht.

3 Bewertung der nachgereichten Daten für das Anwendungsgebiet MCL

Mit seiner Stellungnahme hat der pU weitere Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum Gesundheitszustand für die Studie MCL3001 vorgelegt [2,7]. Diese stellt die einzige relevante Studie für die Nutzenbewertung von Ibrutinib im Anwendungsgebiet MCL dar, und zwar für die Fragestellung 1a (Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt) [1]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MCL3001 mit dem Instrument Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym), der Gesundheitszustand mit der visuellen Analogskala (VAS) des Instruments European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben. Eine ausführliche Beschreibung der Instrumente einschließlich der zugehörigen Subskalen findet sich in der Dossierbewertung A16-04 [1].

Die Bewertung der nachgereichten Analysen teilt sich auf die nachfolgenden Abschnitte wie folgt auf:

- Bewertung der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Abschnitt 3.1)
- Bewertung der Analysen zum Gesundheitszustand (Abschnitt 3.2)

In Abschnitt 3.3 findet sich eine Ableitung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet MCL unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorliegenden Addendums sowie der Dossierbewertung A16-04.

3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Vorgelegte Daten

Mit seinem ursprünglichen Dossier hatte der pU keine verwertbaren Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit dem FACT-Lym) vorgelegt [1]. Zum einen hatte der pU keine Responderanalysen für den FACT-General (FACT-G) vorgelegt, obwohl hierfür ein Bereich für eine minimally important difference (MID) von 5 bis 7 Punkten validiert ist. Zum anderen hatte der pU für die Subskala FACT-LymS nur Analysen für den oberen, nicht jedoch für den unteren Schwellenwert der validierten MID von 3 bis 5 Punkten vorgelegt. Schließlich hatte der pU zum Gesamtscore sowie zum Trial Outcome Index (TOI) Responderanalysen auf Basis nicht validierter MID durchgeführt. Die jeweils vorgelegten Analysen zu Mittelwertdifferenzen waren nicht verwertbar.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Analysen für den FACT-G zu den Schwellenwerten 5 und 7 vorgelegt. Er hat zudem für die Subskala FACT-LymS die fehlenden Analysen zum unteren Schwellenwert (MID 3 Punkte) nachgereicht. Diese Analysen sind für die Nutzenbewertung geeignet und werden in den nachfolgenden Abschnitten bewertet. Zum Gesamtscore sowie zum TOI hat der pU erneut Analysen auf Basis nicht validierter MID eingereicht. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und werden daher nicht weiter betrachtet.

Zu den relevanten Analysen zum FACT-G bzw- FACT-LymS hat der pU Analysen zur Gesamtpopulation sowie zur primär relevanten Teilpopulation (≥ 3 Vortherapien) der Studie MCL3001 vorgelegt. Er hat jedoch keine Interaktionstests hierzu durchgeführt. Aufgrund der Ähnlichkeit der in der Teilpopulation und der Gesamtpopulation beobachteten Effekte kann jedoch davon ausgegangen werden, dass keine bewertungsrelevante Interaktion vorliegt. Die Bewertung wird daher, der Methodik der Dossierbewertung A16-04 folgend, auf Basis der Gesamtpopulation der Studie MCL3001 durchgeführt.

Der pU hat zu allen vorgenannten Analysen auch Subgruppenanalysen vorgelegt. Diese sind jedoch aus den in der Dossierbewertung A16-04 genannten Gründen nicht geeignet und werden daher nicht weiter betrachtet.

Verzerrungspotenzial

Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte bereits zu Studienbeginn (siehe Dossierbewertung A16-04) sowie des offenen Studiendesigns der Studie MCL3001 ergibt sich für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial.

Darüber hinaus ist einschränkend zu erwähnen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität nur bis zur Progression oder dem Abbruch der Studienmedikation erhoben wurde, weshalb die nachfolgenden Aussagen auf diesen Zeitraum beschränkt sind.

Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem Instrument FACT-Lym.

Tabelle 1: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a im Anwendungsgebiet MCL)

Studie Endpunkt Population	Ibrutinib		Temsirolimus		Ibrutinib vs. Temsirolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
MCL3001					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-G					
<i>Zeit bis zur Verbesserung</i>					
MID 5 Punkte [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	12 [k. A.] 74 (53,2)	141	51 [k. A.] 46 (32,6)	1,57 [1,08; 2,28]; p = 0,017
MID 7 Punkte [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	18 [k. A.] 64 (46,0)	141	54 [k. A.] 40 (28,4)	1,49 [1,00; 2,22]; p = 0,051
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>					
MID 5 Punkte [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	15 [k. A.] 72 (51,8)	141	6,3 [k. A.] 87 (61,7)	0,53 [0,39; 0,74]; p < 0,001
MID 7 Punkte [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	30 [k. A.] 65 (46,8)	141	9,1 [k. A.] 80 (56,7)	0,54 [0,38; 0,75]; p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-LymS					
<i>Zeit bis zur Verbesserung</i>					
MID 3 Punkte [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	3,3 [k. A.] 95 (68,3)	141	12 [k. A.] 67 (47,5)	1,65 [1,20; 2,28]; p = 0,002
MID 5 Punkte [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	6,3 [k. A.] 86 (61,9)	141	57 [k. A.] 50 (35,5)	2,19 [1,52; 3,14]; p < 0,001
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>					
MID 3 Punkte [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	81 [k. A.] 48 (34,5)	141	8,1 [k. A.] 83 (58,9)	0,30 [0,20; 0,43]; p < 0,001
MID 5 Punkte [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	n. e. 37 (26,6)	141	9,7 [k. A.] 73 (51,8)	0,27 [0,18; 0,41]; p < 0,001
a: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard Modell mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom-Subskala; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCL: Mantelzell-Lymphom; MID: minimally important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

FACT-G

Für die Zeit bis zur Verbesserung zeigt sich für den unteren Schwellenwert (5 Punkte) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ibrutinib. Das Ergebnis für den oberen Schwellenwert (7 Punkte) ist statistisch nicht signifikant, allerdings bei einem p-Wert von 0,051 und ähnlicher Effektstärke im Vergleich zur Auswertung mit dem unteren Schwellenwert konsistent. Gemessen am unteren Schwellenwert trat im Median eine Verbesserung unter Ibrutinib nach ca. 3 Monaten, unter Temsirolimus erst nach ca. 1 Jahr ein.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für den FACT-G für beide Schwellenwerte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ibrutinib. Gemessen am unteren Schwellenwert trat im Median eine Verschlechterung unter Ibrutinib nach ca. 4 Monaten, unter Temsirolimus bereits nach ca. 2 Monaten ein.

Insgesamt ergibt sich damit für den FACT-G sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus.

FACT-LymS

Sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für beide Schwellenwerte (3 bzw. 5 Punkte) jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ibrutinib. Gemessen am unteren Schwellenwert trat im Median eine Verbesserung nach ca. 1 Monat unter Ibrutinib und nach ca. 3 Monaten unter Temsirolimus ein, eine Verschlechterung unter Ibrutinib nach ca. 19 Monaten gegenüber ca. 2 Monaten unter Temsirolimus.

Insgesamt ergibt sich für den FACT-LymS sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus.

3.2 Gesundheitszustand

Mit seinem ursprünglichen Dossier hatte der pU für die VAS des EQ-5D Responderanalysen mit den Schwellenwerten 7 und 12 Punkte vorgelegt. In der Dossierbewertung A16-04 wurde dargelegt, dass der Schwellenwert von 12 Punkten nicht dem oberen Schwellenwert des Bereichs für eine validierte MID entspricht (10 Punkte). Aufgrund der im Dossier vorgelegten Verteilungskurven waren daher die Auswertungen zur Zeit bis zur Verschlechterung, nicht jedoch die zur Zeit bis zur Verbesserung verwertbar.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU die fehlenden Analysen zum oberen Schwellenwert (MID 10 Punkte) nachgereicht. Er hat darüber hinaus die im Dossier vorgelegte Analyse zu den Mittelwertdifferenzen korrigiert, da diese nach Aussage des pU fehlerhaft war [2]. Diese Analysen sind für die Nutzenbewertung geeignet und werden in den nachfolgenden Abschnitten bewertet.

Der pU hat sowohl Analysen zur Gesamtpopulation als auch zur primär relevanten Teilpopulation (≥ 3 Vortherapien) der Studie MCL3001 vorgelegt. Er hat jedoch keine Interaktionstests hierzu durchgeführt. Aufgrund der Ähnlichkeit der in der Teilpopulation und der Gesamtpopulation beobachteten Effekte kann jedoch davon ausgegangen werden, dass keine bewertungsrelevante Interaktion vorliegt. Die Bewertung wird daher, der Methodik der Dossierbewertung A16-04 folgend, auf Basis der Gesamtpopulation der Studie MCL3001 durchgeführt.

Der pU hat zu allen vorgenannten Analysen auch Subgruppenanalysen vorgelegt. Diese sind jedoch aus den in der Dossierbewertung A16-04 genannten Gründen nicht geeignet und werden daher nicht weiter betrachtet.

Verzerrungspotenzial

Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte bereits zu Studienbeginn (siehe Dossierbewertung A16-04) sowie des offenen Studiendesigns der Studie MCL3001 ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein hohes Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, erhoben mit dem Instrument EQ-5D VAS.

Tabelle 2: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a im Anwendungsgebiet MCL)

Studie Endpunkt Population	Ibrutinib		Temsirrolimus		Ibrutinib vs. Temsirrolimus		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert		
MCL3001							
Morbidität (Gesundheitszustand): EQ-5D VAS							
Zeit bis zur Verbesserung							
MID 7 Punkte [Wochen]							
Gesamtpopulation	139	9,1 [k. A.] 79 (56,8)	141	39 [k. A.] 55 (39,0)	1,52 [1,05; 2,19]; p = 0,025		
MID 10 Punkte [Wochen]							
Gesamtpopulation	139	12 [k. A.] 68 (48,9)	141	60 [k. A.] 50 (35,5)	1,37 [0,93; 2,01]; p = 0,108		
Zeit bis zur Verschlechterung							
MID 7 Punkte [Wochen]							
Gesamtpopulation	139	48 [k. A.] 63 (45,3)	141	9,1 [k. A.] 78 (55,3)	0,47 [0,33; 0,68]; p < 0,001		
MID 10 Punkte [Wochen]							
Gesamtpopulation	139	n. e. 54 (38,8)	141	10 [k. A.] 75 (53,2)	0,41 [0,28; 0,59]; p < 0,001		
		Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	Effekt [95 %-KI]; p-Wert
Mittlere Veränderung							
Gesamtpopulation	124	71,5 (17,2)	6,0 (1,0)	115	64,3 (19,5)	-1,8 (1,2)	7,83 [5,10; 10,55]; p < 0,001
a: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard Modell mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren							
b: MMRM-Auswertung der Patienten, für die mindestens 1 Wert nach Studienbeginn vorlag							
EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCL: Mantelzell-Lymphom; MID: minimally important difference; MMRM: N: Anzahl ausgewerteter Patienten (bei mittlerer Veränderung: Anzahl Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn); n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Für die Zeit bis zur Verbesserung zeigt sich für den unteren (7 Punkte), nicht jedoch für den oberen Schwellenwert (10 Punkte), ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ibrutinib. Gemessen an der unteren Grenze des Konfidenzintervalls (1,05 bzw. bei umgedrehter Effektrichtung 0,95) ist der Effekt für den unteren Schwellenwert zudem nicht mehr als geringfügig.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für beide Schwellenwerte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ibrutinib. Gemessen am unteren Schwellenwert tritt im Median eine Verschlechterung unter Ibrutinib nach ca. 11 Monaten, unter Temsirolimus bereits nach ca. 2 Monaten ein.

Auch für die mittlere Veränderung zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ibrutinib. Aufgrund der vorliegenden Responderanalysen ist die Berechnung einer standardisierten Mittelwertdifferenz zur Beurteilung der Relevanz des Effektes nicht erforderlich.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (Zeit bis zur Verschlechterung) ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus.

3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene unter Berücksichtigung des vorliegenden Addendums sowie der Dossierbewertung A16-04 dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Tabelle 3 zeigt die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Studie MCL3001.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib vs. Temsirolimus
(Fragestellung 1a im Anwendungsgebiet MCL)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib vs. Temsirolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 21,3 Monate HR: 0,76 [0,53; 1,09]; p = 0,132	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	<i>Zeit bis zur Verbesserung</i> 9,1 vs. 39 Wochen HR: 1,52 [1,05; 2,19]; p = 0,025 HR: 0,66 [0,46; 0,95] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,9 \leq KI_o < 1$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e $KI_o < 0,8$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> 48 vs. 9,1 Wochen HR: 0,47 [0,33; 0,68]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-G ^f	<i>Zeit bis zur Verbesserung</i> 12 vs. 51 Wochen HR: 1,57 [1,08; 2,28]; p = 0,017 HR: 0,64 [0,44; 0,93] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,9 \leq KI_o < 1$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
	<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> 15 vs. 6,3 Wochen HR: 0,53 [0,39; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
FACT-LymS ^g	<i>Zeit bis zur Verbesserung</i> 3,3 vs. 12 Wochen HR: 1,65 [1,20; 2,28]; p = 0,002 HR: 0,61 [0,44; 0,83] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,9$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
	<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> 81 vs. 8,1 Wochen HR: 0,30 [0,20; 0,43]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a im Anwendungsgebiet MCL) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib vs. Temsirolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE	60,7 vs. 17,9 Wochen HR: 0,53 [0,38; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	n. e. vs. n. e. HR: 0,40 [0,17; 0,92]; p = 0,031 ^h	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI _o < 1 größerer Schaden / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)	48,0 vs. 2,9 Wochen HR: 0,28 [0,20; 0,39]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Jeweils Angabe der Ergebnisse für unteren Schwellenwert (MID 7 Punkte); Effektrichtung für oberen Schwellenwert (MID 10 Punkte) jeweils konsistent d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e: Ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist. f: Jeweils Angabe der Ergebnisse für unteren Schwellenwert (MID 5 Punkte); Effektrichtung für oberen Schwellenwert (MID 7 Punkte) jeweils konsistent g: Jeweils Angabe der Ergebnisse für unteren Schwellenwert (MID 3 Punkte); Effektrichtung für oberen Schwellenwert (MID 5 Punkte) jeweils konsistent h: beruht auf Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien aufgrund eines Hinweises auf Interaktion für < 3 vs. ≥ 3 Vortherapien (gemäß IWRS) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom-Subskala; HR: Hazard Ratio; IWRS: interactive web response system; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCL: Mantelzell-Lymphom; MID: minimally important difference; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib zur Fragestellung 1a im Anwendungsgebiet MCL einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus (Fragestellung 1a im Anwendungsgebiet MCL)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen) ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ FACT-G: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ FACT-LymS: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUE: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	–
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; ACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom-Subskala; MCL: Mantelzell-Lymphom; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Für die Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt, bestehen auf der Seite der positiven Effekte für den Gesundheitszustand ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und für Nebenwirkungen (SUE und schwere UE [CTCAE Grad 3/4]) ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Dem stehen keine negativen Effekte gegenüber.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt (Fragestellung 1a), einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies entspricht dem Ergebnis der Dossierbewertung A16-04 [1].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-04 [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 09.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 386). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-04_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Janssen-Cilag GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 386: Ibrutinib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-04. 2016: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"]].
3. Janssen-Cilag GmbH. Ibrutinib (Imbruvica): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind [online]. 29.01.2016 [Zugriff: 09.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1339/2015-01-29_Modul4A_Ibrutinib.pdf.
4. Janssen-Cilag GmbH. Ibrutinib (Imbruvica): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B; Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom [online]. 29.01.2016 [Zugriff: 09.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1340/2016-01-29_Modul4B_Ibrutinib.pdf.
5. Janssen-Cilag GmbH. Ibrutinib (Imbruvica): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 C; Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind [online]. 29.01.2016 [Zugriff: 09.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1341/2016-01-29_Modul4C_Ibrutinib.pdf.
6. Janssen-Cilag GmbH. Ibrutinib (Imbruvica): Zusatzanalysen zur Studie PCYC-1112-CA [unveröffentlicht]. 2016.
7. Janssen-Cilag GmbH. Ibrutinib (Imbruvica): Zusatzanalysen zur Studie MCL3001 [unveröffentlicht]. 2016.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.