

IQWiG-Berichte – Nr. 441

**Ibrutinib
(chronische lymphatische
Leukämie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-39
Version: 1.0
Stand: 29.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.06.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-39

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Hüttmann, Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Klaus Gossens
- Christiane Balg
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Regine Potthast

Schlagwörter: Ibrutinib, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Ibrutinib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellung 1a: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt.....	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen	9
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	9
2.4 Fragestellung 1b: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	10
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.4.1.1 Indirekte Vergleiche der Studien RESONATE-2 und CLL11 über den Brückenkomparator Chlorambucil	12
2.4.1.2 Indirekter Vergleich basierend auf den Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 über den Brückenkomparator Chlorambucil.....	19
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b).....	22
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	22
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	22
2.5 Fragestellung 2: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p- Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	23
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	23
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen	23
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	23
2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	24

2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	25
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	25
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	25
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	25
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	26
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	27
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	27
2.7.2.3.2	Studienpool	29
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	29
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	29
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	30
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	30
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	30
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	31
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	31
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	31
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	31
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	31
3	Kosten der Therapie	32
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	32
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	32
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	32
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34

3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	35
3.2.1	Behandlungsdauer	35
3.2.2	Verbrauch	37
3.2.3	Kosten	37
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	38
3.2.5	Jahrestherapiekosten	38
3.2.6	Versorgungsanteile	39
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	39
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	41
4.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet	41
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	42
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
5	Literatur	46
Anhang A – Charakterisierung der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien		50
Anhang B – Abbildung der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der RESONATE-2 Studie		59
Anhang C – Ergebnisse zu den vom pU eingeschlossenen indirekten Vergleich		60
Anhang D – Vergleich der Nebenwirkungen in den Chlorambucil-Monotherapie-Armen der Studien RESONATE-2 und CLL11		63
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib.....	3
Tabelle 3: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib.....	7
Tabelle 5: Ibrutinib – Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	8
Tabelle 6: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	24
Tabelle 7: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	41
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	43
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie.....	50
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie	54
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie, Chromosomenanomalien; Abbrüche) – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie	57
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Komorbiditäten, Schwere der Krankheit zu Studienbeginn) – RCT, indirekter Vergleich: Intervention vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie	58
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie	60
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie	61
Tabelle 16: UE $\geq$ 10 % (im PT) in mindestens einem Chlorambucil-Monotherapie-Arm – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie	63

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Ibrutinib und Obinutuzumab + Chlorambucil sowie Rituximab + Chlorambucil über den Brückenkomparator Chlorambucil.	11
Abbildung 2: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Ibrutinib und Ofatumumab + Chlorambucil über den Brückenkomparator Chlorambucil.....	11
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus der RESONATE-2 Studie für den Vergleich von Ibrutinib mit Chlorambucil (Datenschnitt 28.05.2015).	59
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus der RESONATE-2-Studie für den Vergleich von Ibrutinib mit Chlorambucil (Datenschnitt 29.02.2016).....	59

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	chronische lymphatische Leukämie
FCR	Kombinationstherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IgHV	variable Region der schweren Immunglobulinkette
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
OR	Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.06.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibrutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.06.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die bisher keine Therapie erhalten haben.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt		
1a	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR
1b	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt		
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	BSC ^c
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU schließt sich den vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien zu den jeweiligen Fragestellungen an.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1a: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Kombinationstherapie aus Fludarabin mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie infrage kommt, vor.

Daraus ergibt sich für Fragestellung 1a kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 1b: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Der pU legt zu Fragestellung 1b 3 indirekte Vergleiche zwischen Ibrutinib und einer Chemo-Immuntherapie vor, und zwar zu den Kombinationstherapien Obinutuzumab + Chlorambucil, Rituximab + Chlorambucil und Ofatumumab + Chlorambucil. Die indirekten Vergleiche wurden jeweils über den Brückenkomparator Chlorambucil und jeweils unter Verwendung derselben Studie zu Ibrutinib (RESONATE-2) durchgeführt. Für die indirekten Vergleiche mit Obinutuzumab + Chlorambucil und Rituximab + Chlorambucil wurde jeweils die CLL11-Studie herangezogen. Für den indirekten Vergleich mit Ofatumumab + Chlorambucil wurde die Studie COMPLEMENT-1 herangezogen.

Alle 3 vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus mehreren Gründen nicht geeignet. Dies ist wie folgt begründet:

- Indirekte Vergleiche der Studien RESONATE-2 und CLL11: Die beiden Studien RESONATE-2 und CLL11 zeigen eine geringe Ähnlichkeit hinsichtlich der Dosierung des Brückenkomparators. Unterschiede im Studiendesign der beiden Studien führen dazu, dass der Brückenkomparator Chlorambucil in der CLL11-Studie im Vergleich zur RESONATE-2-Studie unterdosiert war. Des Weiteren entspricht das verwendete Chlorambucil-Dosierungsregime in der Monotherapie sowie in den Kombinationstherapien der CLL11-Studie nicht den Vorgaben der Fachinformation. Zusätzlich unterschieden sich die Studienpopulationen hinsichtlich der Altersstruktur, des Mutationsstatus und der Komorbiditäten der Patienten. Dies sind Faktoren, die die Prognose, die Behandlung sowie den Verlauf einer CLL beeinflussen können. Schließlich kann für beide Studien davon ausgegangen werden, dass sie auch Patienten einschlossen, die nicht der für diese Fragestellung relevanten Zielpopulation entsprachen. Die Betrachtung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs sowie der Einzelstudien CLL11 und RESONATE-2 stützt die Feststellung, dass die beiden Studien nicht ausreichend ähnlich sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sind die Ergebnisse überdies nicht robust, die Auswertung des pU zum Komplex „Nebenwirkungen“ ist unvollständig.

- Indirekter Vergleich der Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1: Die beiden Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 zeigen eine geringe Ähnlichkeit und unterscheiden sich hinsichtlich kritischer, potenziell effektmodifizierender Patientencharakteristika sowie der Dosierung des Brückenkomparators Chlorambucil. Die unterschiedlichen Dosierungsregimes der Studien führten dazu, dass die Patienten der COMPLEMENT-1-Studie von Anfang an eine im Vergleich zur RESONATE-2-Studie hohe Chlorambucil-Dosis erhielten. Zusätzlich weicht das in der COMPLEMENT-1-Studie verwendete Dosierungsregime von Chlorambucil von der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung ab. Des Weiteren kann für beide Studien davon ausgegangen werden, dass sie auch Patienten einschlossen, die nicht der für diese Fragestellung relevanten Zielpopulation entsprachen.
- Für alle 3 indirekten Vergleiche kann zudem nicht davon ausgegangen werden, dass das Kriterium des G-BA „Auswahl der Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes“ erfüllt wurde. In der RESONATE-2-Studie wurde Ibrutinib mit Chlorambucil verglichen, was zunächst darauf schließen lässt, dass für diese Patienten eine Chemo-Immuntherapie keine Therapie nach Maßgabe des Arztes war. Da alle indirekten Vergleiche mit derselben Ibrutinib-Studie durchgeführt wurden, jedoch unterschiedliche Chemo-Immuntherapien zum Vergleich herangezogen wurden, lässt sich zudem für keinen der 3 indirekten Vergleiche ableiten, dass die Chemo-Immuntherapie für die Patienten individuell nach Maßgabe des Arztes gewählt wurde. Schließlich widerspricht auch die randomisierte Zuteilung zu 2 verschiedenen Chemo-Immuntherapien in der Studie CLL11 diesem Kriterium des G-BA.

Insgesamt ergibt sich für Fragestellung 1b kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

Der pU legt zur Fragestellung 2 eine direkt vergleichende Studie vor. Dabei handelt es sich um die randomisiert kontrollierte Studie RESONATE-2. Die vom pU vorgelegte Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet.

Die RESONATE-2-Studie schloss Patienten ein, die nicht für eine FCR-Therapie infrage kamen. Daraus lässt sich jedoch nicht ableiten, dass diese Patienten nicht für eine alternative Chemo-Immuntherapie infrage gekommen wären. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die RESONATE-2-Studie Patienten einschloss, die für eine alternative Chemo-Immuntherapie infrage gekommen wären und somit nicht der relevanten Zielpopulation entsprechen. Des Weiteren haben alle Patienten des Vergleichsarm Chlorambucil erhalten. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) im Sinne einer

bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität ist daher nicht umgesetzt worden.

Insgesamt ergibt sich für Fragestellung 2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt			
1a	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
1b	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt			
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit CLL, die bisher keine Therapie erhalten haben.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt		
1a	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR
1b	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt		
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	BSC ^c
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU schließt sich den vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien zu den jeweiligen Fragestellungen an. Es ist zu beachten, dass die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Patientenpopulationen 1a, 1b und 2 im Dossier des pU als Populationen 1, 2 und 3 benannt werden.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Der pU legt nur zu 2 der 3 Fragestellungen Daten vor. Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Ibrutinib – Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation ^a	Vorgelegte Daten des pU
1a	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	keine Daten
1b	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	▪ Indirekte Vergleiche basierend auf den Studien RESONATE-2 und CLL11 ▫ Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil ▫ Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil ▪ Indirekter Vergleich basierend auf den Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 ▫ Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	Direkt vergleichende Studie (RESONATE-2) Ibrutinib vs. Chlorambucil
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab		

2.3 Fragestellung 1a: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib (Stand zum 06.05.2016)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 09.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 02.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 07.07.2016)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem indirekten Vergleich auf Basis von RCT.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist für diese Patienten daher nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für diese Fragestellung keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung 1b: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ibrutinib (Stand zum 06.05.2016 und 09.05.2016)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 09.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 02.05.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.05.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 07.07.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.07.2016)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU identifiziert mehrere Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT. Für die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche (siehe Abschnitt 2.4.1.1 und Abschnitt 2.4.1.2) wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Der pU legt zur Fragestellung 1b 3 indirekte Vergleiche zwischen Ibrutinib und einer Chemo-Immuntherapie vor, und zwar zu den Chemo-Immuntherapien Obinutuzumab + Chlorambucil, Rituximab + Chlorambucil und Ofatumumab + Chlorambucil. Die indirekten Vergleiche wurden jeweils über den Brückenkompator Chlorambucil und jeweils unter Verwendung derselben Studie zu Ibrutinib (RESONATE-2) durchgeführt. Für die indirekten Vergleiche mit Obinutuzumab + Chlorambucil und Rituximab + Chlorambucil wurde jeweils die CLL11-Studie herangezogen, die beide Chemo-Immuntherapien in einem 3-armigen Design mit Chlorambucil verglich. Für den indirekten Vergleich mit Ofatumumab + Chlorambucil wurde die Studie COMPLEMENT-1 herangezogen. Die nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 1 und Abbildung 2) zeigen die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche in der Übersicht.

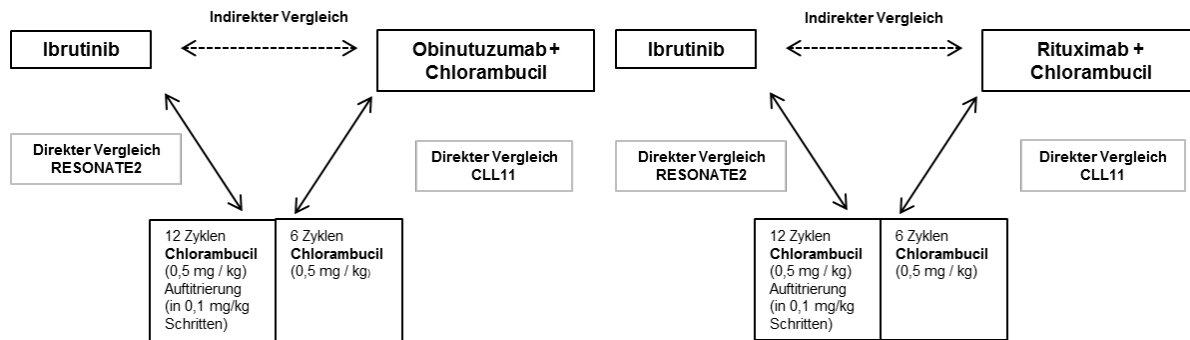


Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Ibrutinib und Obinutuzumab + Chlorambucil sowie Rituximab + Chlorambucil über den Brückenkompator Chlorambucil.

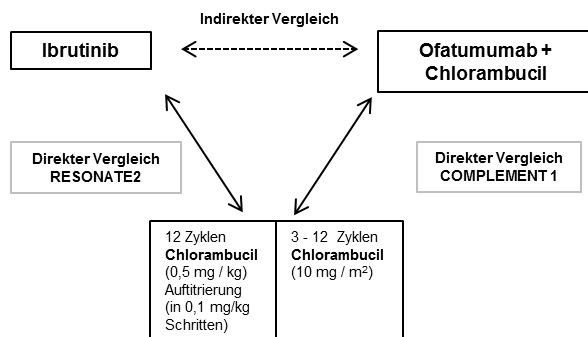


Abbildung 2: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Ibrutinib und Ofatumumab + Chlorambucil über den Brückenkompator Chlorambucil.

Alle 3 vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus mehreren Gründen nicht geeignet. Dies ist wie folgt begründet:

- Indirekte Vergleiche der Studien RESONATE-2 und CLL11: Die beiden Studien RESONATE-2 und CLL11 zeigen eine geringe Ähnlichkeit hinsichtlich der Dosierung des Brückenkompators. Unterschiede im Studiendesign der beiden Studien führen dazu, dass der Brückenkompator Chlorambucil in der CLL11-Studie im Vergleich zur RESONATE-2-Studie unterdosiert war. Des Weiteren entspricht das verwendete Chlorambucil-Dosierungsregime in der Monotherapie sowie in den Kombinationstherapien der CLL11-Studie nicht den Vorgaben der Fachinformation. Zusätzlich unterschieden sich die Studienpopulationen hinsichtlich der Altersstruktur, des Mutationsstatus und der Komorbiditäten der Patienten. Dies sind Faktoren, die die Prognose, die Behandlung sowie den Verlauf einer CLL beeinflussen können. Schließlich kann für beide Studien davon ausgegangen werden, dass sie auch Patienten einschlossen, die nicht der für diese Fragestellung relevanten Zielpopulation entsprachen. Die Betrachtung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs sowie der Einzelstudien CLL11 und RESONATE-2 stützt die Feststellung, dass die beiden Studien nicht ausreichend ähnlich

sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sind die Ergebnisse überdies nicht robust, die Auswertung des pU zum Komplex „Nebenwirkungen“ ist unvollständig.

- Indirekter Vergleich der Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1: Die beiden Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 zeigen eine geringe Ähnlichkeit und unterscheiden sich hinsichtlich kritischer, potenziell effektmodifizierender Patientencharakteristika sowie der Dosierung des Brückenkomparators Chlorambucil. Die unterschiedlichen Dosierungsregimes der Studien führten dazu, dass die Patienten der COMPLEMENT-1-Studie von Anfang an eine im Vergleich zur RESONATE-2-Studie hohe Chlorambucil-Dosis erhielten. Zusätzlich weicht das in der COMPLEMENT-1-Studie verwendete Dosierungsregime von Chlorambucil von der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung ab. Des Weiteren kann für beide Studien davon ausgegangen werden, dass sie auch Patienten einschlossen, die nicht der für diese Fragestellung relevanten Zielpopulation entsprachen.
- Für alle 3 indirekten Vergleiche kann zudem nicht davon ausgegangen werden, dass das Kriterium des G-BA „Auswahl der Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes“ erfüllt wurde. In der RESONATE-2-Studie wurde Ibrutinib mit Chlorambucil verglichen, was zunächst darauf schließen lässt, dass für diese Patienten eine Chemo-Immuntherapie keine Therapie nach Maßgabe des Arztes war. Da alle indirekten Vergleiche mit derselben Ibrutinib-Studie durchgeführt wurden, jedoch unterschiedliche Chemo-Immuntherapien zum Vergleich herangezogen wurden, lässt sich zudem für keinen der 3 indirekten Vergleiche ableiten, dass die Chemo-Immuntherapie für die Patienten individuell nach Maßgabe des Arztes gewählt wurde. Schließlich widerspricht auch die randomisierte Zuteilung zu 2 verschiedenen Chemo-Immuntherapien in der Studie CLL11 diesem Kriterium des G-BA.

Die genannten Gründe werden nachfolgend im Detail erläutert.

2.4.1.1 Indirekte Vergleiche der Studien RESONATE-2 und CLL11 über den Brückenkomparator Chlorambucil

Die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche mit dem Brückenkomparator Chlorambucil sind:

- Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
- Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil

Studiendesign der RESONATE-2-Studie

Die RESONATE-2-Studie ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ibrutinib mit Chlorambucil (Brückenkomparator des indirekten Vergleichs). Die Studie war offen angelegt, weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren verblindet. Es wurden erwachsene (≥ 65 Jahre), therapiebedürftige Patienten mit nicht vorbehandelter CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) eingeschlossen.

Die Randomisierung der 269 Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach physischer Verfassung (ECOG-PS 0–2), Rai-Krankheitsstadien 3 oder 4 und geographischer Region.

Die Behandlung mit Ibrutinib erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen. Die Behandlung mit Chlorambucil erfolgte an den Tagen 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus für maximal 12 Zyklen sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Nebenwirkungen auftraten.

Die RESONATE-2-Studie besteht aus 2 Teilen. Die Randomisierung, Behandlung und Beobachtung bis zur Krankheitsprogression erfolgte in der PCYC-1115-CA-Studie. Bei Krankheitsprogression oder Beendigung der PCYC-1115-CA-Studie konnten die Patienten an der Erweiterungsstudie PCYC-1116-CA teilnehmen. Nur ein geringer Anteil der Patienten der PCYC-1115-CA-Studie nahm nicht an der PCYC-1116-CA teil. Weitere Angaben zur Studie RESONATE-2 befinden sich in Anhang A (Tabelle 10 und Tabelle 11).

Studiendesign der CLL11-Studie

Die Studie CLL11 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische, dreiarmlige Studie zum Vergleich der Chemo-Immuntherapien Obinutuzumab + Chlorambucil und Rituximab + Chlorambucil mit einer Chlorambucil-Monotherapie (Brückenkompator des indirekten Vergleichs). Es wurden erwachsene (≥ 18 Jahre) therapiebedürftige Patienten mit nicht vorbehandelter CLL eingeschlossen.

Die Randomisierung der Patienten in die Studienarme erfolgte zweistufig. In der ersten Stufe wurde die Randomisierung in die Behandlungsarme stratifiziert nach Region und Binet-Krankheitsstadium in einem Verhältnis von 2:2:1 (Obinutuzumab + Chlorambucil:Rituximab + Chlorambucil:Chlorambucil) durchgeführt. Nach 175 Ereignissen des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben und nachdem 250 Teilnehmer mindestens 1 Jahr beobachtet worden waren, erfolgte in der zweiten Stufe die weitere Randomisierung nur für die beiden Behandlungsarme (Obinutuzumab + Chlorambucil:Rituximab + Chlorambucil) in einem Verhältnis von 1:1.

Die Behandlung erfolgte für die Kombinationstherapien sowie die Chlorambucil-Monotherapie über maximal 6 Zyklen zu jeweils 28 Tagen. Die Behandlung mit Chlorambucil erfolgte in allen Behandlungsarmen an den Tagen 1 und 15 eines Zyklus. Die Behandlung mit Obinutuzumab erfolgte an den Tagen 1, 8 und 15 des 1. Zyklus und für die Folgezyklen an Tag 1. Für Rituximab erfolgte die Behandlung jeweils am 1. Tag jedes Zyklus.

Bei Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chlorambucil-Monotherapie-Arms in den Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm wechseln. Von den 118 Teilnehmern des Chlorambucil-Arms der CLL11-Studie erhielten 30 (25 %) Patienten Obinutuzumab + Chlorambucil als Folgetherapie [3].

Ob die Kombinationstherapie von Chlorambucil mit Rituximab oder Obinutuzumab für die vorliegende Indikation zugelassen ist, ist unklar. In den jeweiligen Fachinformationen sind die in der CLL11-Studie eingesetzten Dosierungsregimes der Kombinationstherapien nicht beschrieben [4,5]. Auf Anfrage äußerten sich die zuständigen Zulassungsbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut) in einer gemeinsamen Stellungnahme diesbezüglich widersprüchlich [6].

Für eine detaillierte Beschreibung der Studie CLL11 siehe Anhang A (Tabelle 10 und Tabelle 11).

Einschluss von Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist (RESONATE-2 und CLL11)

In die RESONATE-2-Studie sollten Patienten eingeschlossen werden, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt. Um dies in der Studie sicherzustellen, setzte die RESONATE-2-Studie für Patienten zwischen 65 und 70 Jahren mindestens eine der folgenden Komorbiditäten voraus: reduzierte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min), reduzierte Hämoglobinwerte (< 10 g/dl) sowie Thrombozytenzahlen ($< 100\,000$ pro μ l), autoimmune Zytopenie oder ECOG-PS von 1 oder 2. Patienten über 70 Jahre (entsprechen etwa 70 % der Gesamtpopulation) wurden auch ohne nachweisbare Komorbiditäten in die Studie eingeschlossen.

Für die Mehrheit der Patienten der RESONATE-2-Studie wurde die Eignung für eine FCR-Therapie somit ausschließlich auf Basis des Alters entschieden. Dies ist gemäß aktuellen Leitlinien kein allein ausreichendes Kriterium für die Wahl der Therapie [7,8].

Die CLL11-Studie war nicht explizit darauf ausgerichtet, Patienten einzuschließen, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt. Es wurden Patienten eingeschlossen, die einen Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-Score von > 6 und / oder eine reduzierte Nierenfunktion (errechnete Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) aufwiesen. Zudem wurden Patienten mit einer Zytopenie in die Studie eingeschlossen, sofern diese nicht durch die Grunderkrankung verursacht war.

Zusammengefasst ist für beide Studien davon auszugehen, dass auch Patienten eingeschlossen wurden, die nicht der Zielpopulation entsprachen, da für sie eine FCR-Therapie infrage kam. Darüber hinaus wurden in den Studien unterschiedliche Kriterien für die Entscheidung gegen eine FCR-Therapie verwendet, was die Ähnlichkeit der Studienpopulationen infrage stellt (siehe unten).

Prüfung der Ähnlichkeit der Studien RESONATE-2 und CLL11

Die Studien RESONATE-2 und CLL11 sind sowohl hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulationen als auch hinsichtlich des verwendeten Brückenkomparators nicht ausreichend ähnlich. Dies wird nachfolgend im Detail erläutert.

Dosierung des Brückenkomparators Chlorambucil

Die beiden Studien RESONATE-2 und CLL11 unterscheiden sich sowohl in der Chlorambucil-Behandlungsdauer als auch im Dosierungsregime von Chlorambucil. Daraus ergibt sich ein erheblicher Unterschied in der Chlorambucil-Gesamtdosis.

In der RESONATE-2-Studie erhielten die Patienten Chlorambucil in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 7 eines 28-tägigen Zyklus. Die Behandlung umfasst insgesamt 12 Zyklen. Innerhalb der 12 Zyklen war bei guter Verträglichkeit eine stufenweise Auftitrierung auf insgesamt 0,8 mg/kg Körpergewicht möglich. Daraus ergibt sich eine kumulative Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht bis zu ca. 9 mg/kg Körpergewicht (bei maximaler Auftitrierung). Abgesehen von einer erhöhten Startdosis (die Fachinformation empfiehlt 0,4 mg/kg) entspricht das in der RESONATE-2-Studie verwendete Dosierungsschema den Angaben der Fachinformation zu Chlorambucil [9].

In der CLL11-Studie erhielten die Patienten Chlorambucil hingegen konstant eine Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht. Eine Auftitrierung, wie in der Fachinformation vorgegeben, war nicht vorgesehen. Die Behandlung war zudem auf 6 Zyklen limitiert (siehe Tabelle 11 in Anhang A). Daraus resultiert in der CLL11-Studie eine kumulative Dosis von 381 mg (über 6 Zyklen) und damit eine um ca. 40 % bis 60 % geringere Dosis als in der RESONATE-2-Studie.

Die Patienten der CLL11-Studien waren demnach im Vergleich zu den Patienten in der RESONATE-2-Studie bezüglich der Chlorambucil-Therapie unterdosiert. Der pU verweist darauf, dass die unterschiedlichen Chlorambucil-Dosierungsregimes die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zuungunsten von Ibrutinib verzerren könnten. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, denn die Verzerrungsrichtung ist für die verschiedenen patientenrelevanten Endpunkte unterschiedlich. Während Endpunkte zum Nutzen (z. B. Gesamtmortalität) potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrt sind, sind Endpunkte zum Schaden potenziell zugunsten von Ibrutinib verzerrt (siehe auch nachfolgende zusammenfassende Ausführungen zur Interpretierbarkeit des indirekten Vergleichs).

Patientencharakteristika

Beide Studien RESONATE-2 und CLL11 untersuchen erwachsene Patienten mit einer nicht vorbehandelten CLL. Die CLL11-Studie schloss Patienten ab einem Alter von 18 Jahren, die RESONATE-2-Studie hingegen Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ein. Dies führt zu Unterschieden in der Altersstruktur der beiden Studien. So sind etwa 20 % der Patienten in der CLL11-Studie jünger als 65 Jahre (Tabelle 12 in Anhang A). Bei Patienten mit CLL ist ein höheres Alter mit höheren Schweregraden der Krankheit assoziiert [10].

Begleiterkrankungen werden in beiden Studien über den CIRS-Score erfasst. Die Patienten der CLL11-Studie weisen deutlich höhere Werte auf. Dies deutet darauf hin, dass die Patienten in der CLL11-Studie mehr und / oder stärkere Komorbiditäten aufweisen als die Patienten in der RESONATE-2-Studie (siehe Tabelle 13 in Anhang A).

Bezüglich prognostischer genetischer Marker zeigt die RESONATE-2-Studie eine günstigere Konstellation als die CLL11-Studie. So ist der Anteil an Patienten mit nicht mutierter variabler Region der schweren Immunglobulinkette (IgHV) in CLL11-Studie höher als in der RESONATE-2-Studie (62 % vs. 44 %). Des Weiteren hatten etwa 8 % der Patienten in der CLL11-Studie eine 17p-Deletion, während Patienten mit dieser Deletion von der RESONATE-2-Studie ausgeschlossen wurden (siehe Tabelle 12 in Anhang A). Beide genetischen Änderungen sind assoziiert mit einer schlechteren Prognose [11].

Bei etwa 7 % der Patienten der RESONATE-2-Studie wurde eine SLL diagnostiziert. Die CLL11-Studie macht bezüglich der histologischen Diagnose der Patienten keine Angaben. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien kann davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einer SLL nicht in die CLL11-Studie eingeschlossen wurden. Obwohl CLL und SLL unterschiedliche Manifestationen derselben zugrunde liegenden Krankheit sind, ergab der histologische Unterschied (CLL vs. SLL) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben in der RESONATE-2-Studie. Patienten mit SLL profitierten nicht von einer Ibrutinib-Behandlung.

Zusammenfassend unterscheiden sich die Patientenpopulation der beiden Studien hinsichtlich verschiedenen Patientencharakteristika (Alter, Mutationen, Komorbiditäten), die die Prognose, den Krankheitsverlauf sowie den Behandlungseffekt beeinflussen können [12-17]. Die RESONATE-2-Studie zeigt hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre), Histologischer Befund (CLL vs. SLL), Rai-Krankheitsstadium (0 bis II vs. III bis IV) mindestens Hinweise auf Effektmodifikationen für patientenrelevante Endpunkte. Zur CLL11-Studie liegen keine Subgruppenergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Das Vorliegen von Effektmodifikationen in der RESONATE-2-Studie ist ein Indiz dafür, dass die Unterschiede in den Patientencharakteristika potenziell Einfluss auf den Behandlungseffekt ausüben.

Zusammenfassende Bewertung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Die beiden Studien RESONATE-2 und CLL11 unterscheiden sich bezüglich der Dosierung sowie der Behandlungsdauer des Brückenkomparator Chlorambucil. Darüber hinaus unterscheiden sich die Studien in mehreren Patientencharakteristika, die die Prognose, die Behandlung sowie den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien sind zusammenfassend nicht ausreichend ähnlich. Im Folgenden wird anhand der Ergebnisse des indirekten Vergleichs beschrieben, dass die Effekte des indirekten Vergleichs überdies nicht so eindeutig sind, dass trotz fehlender Ähnlichkeit der Studien ein Zusatznutzen von Ibrutinib ableitbar wäre.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind in Anhang C (Tabelle 14) dargestellt.

Der pU legt lediglich zu 2 Endpunktkategorien (Mortalität und Nebenwirkungen) Daten zu patientenrelevanten Endpunkten im indirekten Vergleich vor. Ergebnisse zu

patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nicht vor.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben führt der pU 6 indirekte Vergleiche mit unterschiedlichen Datenschnitten beider Studien durch. Die in die Analysen dabei jeweils eingegangene Beobachtungszeit ist nachfolgend in Klammern angegeben, wobei zur CLL11-Studie lediglich die Zeitspannen und keine mittleren Beobachtungszeiten verfügbar waren:

- 1) Ibrutinib (18 Monate) vs. Rituximab + Chlorambucil (10 bis 37 Monate)
- 2) Ibrutinib (28 Monate) vs. Rituximab + Chlorambucil (10 bis 37 Monate)
- 3) Ibrutinib (28 Monate) vs. Rituximab + Chlorambucil (21 bis 48 Monate)
- 4) Ibrutinib (18 Monate) vs. Obinutuzumab + Chlorambucil (10 bis 37 Monate)
- 5) Ibrutinib (28 Monate) vs. Obinutuzumab + Chlorambucil (10 bis 37 Monate)
- 6) Ibrutinib (28 Monate) vs. Obinutuzumab + Chlorambucil (21 bis 48 Monate)

Ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt sich nur für den 1. dieser 6 indirekten Vergleiche (Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil, jeweils 1. Datenschnitt; HR [95 %-KI]: 0,25 [0,06; 0,97]); siehe auch Anhang C (Tabelle 14).

Der pU verweist auf die Behandlungswechsel in beiden Studien als einen erklärenden Faktor dafür, dass nur in einem der Vergleiche das Ergebnis statistisch signifikant ist. Er argumentiert, dass aus dem Behandlungswechsel vom Kontroll- in den Interventionsarm der CLL11-Studie sowie der fehlenden Information, ob die Daten der CLL11-Studie bezüglich der Behandlungswechsel adjustiert wurden, eine potenzielle Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib resultiere.

Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich im vorliegenden Fall nicht zwingend durch einen Behandlungswechsel innerhalb der Studien erklären.

Für die Bewertung einer Behandlungsstrategie mit der zu bewertenden Intervention gegenüber einer Kontrollbehandlung ist ein Therapiewechsel in beiden Behandlungsgruppen auf zugelassene und adäquate alternative Therapien als Bestandteil der jeweiligen Behandlungsstrategie einzustufen und führt nicht per se zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Diese Situation ist in der RESONATE-2-Studie (Erstlinientherapie mit Ibrutinib vs. Chlorambucil) gegeben. Patienten beider Behandlungsarme konnten bei Krankheitsprogression nach Ermessen des Prüfarztes in den jeweils anderen Behandlungsarm wechseln oder eine andere antineoplastische Therapie erhalten. Sowohl Ibrutinib als auch Chlorambucil sind als Zweitlinientherapie bei CLL zugelassen. Es wird folglich davon

ausgegangen, dass die Ergebnisse des späteren Datenschnitts dieser Studie im Vergleich zu früheren Datenschnitt nicht per se als potenziell höher verzerrt anzusehen sind. Im Gegenteil enthält der 2. Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungszeit mehr Informationen als der 1. Datenschnitt und ist damit vorrangig relevant.

In der dreiarmligen CLL11-Studie (Rituximab + Chlorambucil, Obinutuzumab + Chlorambucil, Chlorambucil) hingegen kann von einem gerichteten Behandlungswechsel ausgegangen werden. Laut Studienprotokoll dieser Studie sollten die Patienten des Chlorambucil-Arms bei Krankheitsprogression primär in den Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm wechseln. Zum Datenschnitt 10 bis 37 Monate hatten bereits 25 % einen solchen Therapiewechsel vollzogen. Es lässt sich nicht ausschließen, dass ein derartiger restriktiver Behandlungswechsel eine alternative, wirksamere Zweitlinientherapie verhindert oder verzögert, was zu Überschätzung des Behandlungseffekts führen würde. Insgesamt sind das Ausmaß und die Richtung dieser potenziellen Verzerrung weder qualitativ noch quantitativ bestimmbar.

Diese Einschätzung wird durch die Betrachtung der Einzelauswertungen zum Gesamtüberleben gestützt (Tabelle 14 in Anhang C). Für die CLL11-Studie zeigen sich trotz gerichteter Behandlungswechsel nur geringe Unterschiede zwischen den Einzelauswertungen der beiden Datenschnitte. In der RESONATE-2-Studie hingegen ist keine Verzerrung durch einen gerichteten Behandlungswechsel zu erwarten. Dennoch zeigen sich hier deutliche Unterschiede zwischen den Einzelauswertungen der beiden Datenschnitte (Tabelle 14 in Anhang C). So zeigt nur der 1. Datenschnitt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ibrutinib. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zeigen dabei keinen auffälligen Unterschied (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4 in Anhang B). Lediglich die Zensierungen treten aufgrund der längeren Beobachtungsdauern beim 2. Datenschnitt deutlich später auf als beim 1. Datenschnitt, wodurch sich ein Informationsgewinn für den 2. Datenschnitt ergibt.

Zusammengenommen sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei den unterschiedlichen Datenschnitten nicht konsistent. Die aussagekräftigsten Analysen zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund der Unterschiede in den Patientenpopulationen und der Studiendesigns sind die Ergebnisse insgesamt potenziell hoch verzerrt. Ausmaß und Richtung der potenziellen Verzerrung im indirekten Vergleich, der zusätzliche Unsicherheit beinhaltet, können weder qualitativ noch quantitativ bestimmt werden. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind insgesamt nicht robust und daher abschließend nicht sicher interpretierbar.

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertungen des pU zu UE sind unvollständig und selektiv. Es liegen lediglich Ergebnisse zum jeweils 1. Datenschnitt der beiden Studien vor. Für die späteren Datenschnitte werden vom pU keine Daten dargestellt. Der pU wertet zudem ohne weitere Begründung schwerwiegende UE (SUE) nicht aus.

Die bereits erwähnte geringe Chlorambucil-Dosierung der Patienten der CLL11-Studie kann zu einer deutlichen Unterschätzung der Nebenwirkungen von Ibrutinib im indirekten Vergleich führen. Der Vergleich der Raten spezifischer UE-Ereignisse im Chlorambucil-Arm beider Studien stützt diese Annahme (siehe Tabelle 16 in Anhang D). So ist beispielsweise der Anteil der Patienten mit der UE Anämie mehr als doppelt so hoch in der RESONATE-2-Studie (21 %) als in der CLL11-Studie (10 %). Für die Interventionstherapien der CLL11-Studie Rituximab und Obinutuzumab ergeben sich somit relativ zu Chlorambucil höhere UE-Raten als für Ibrutinib zu Chlorambucil in der RESONATE-2-Studie. Im indirekten Vergleich resultiert daraus eine Unterschätzung der Nebenwirkungen von Ibrutinib gegenüber der Kombinationstherapien Rituximab + Chlorambucil und Obinutuzumab + Chlorambucil.

Bei der SUE-Gesamtrate zeigt sich dem gegenüber ein umgekehrtes Bild: Der Anteil der Patienten mit SUE im Chlorambucil-Arm der CLL11-Studie ist deutlich höher als im Chlorambucil-Arm der RESONATE-2-Studie (38 % vs. 25 %, siehe Tabelle 15 in Anhang C). Dies ist potenziell durch häufigere und / oder stärkere Komorbiditäten der Patienten in der CLL11-Studie (gemessen am CIRS-Score zu Studienbeginn) bedingt. Ob auch eine unterschiedliche Beobachtungsdauer der beiden Chlorambucil-Arme oder eine unterschiedliche Erhebungsmethodik zu diesem deutlichen Unterschied beigetragen haben, ist unklar, da hierzu keine Informationen vorliegen. Die Tatsache, dass in der CLL11-Studie die SUE-Rate unter Chlorambucil deutlich höher liegt, als die in der RESONATE-2-Studie, obwohl in der CLL11-Studie Chlorambucil deutlich niedriger war, ist ein weiterer Beleg für die geringe Ähnlichkeit der beiden Studien und damit für die fehlende Interpretierbarkeit des indirekten Vergleichs.

2.4.1.2 Indirekter Vergleich basierend auf den Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 über den Brückenkomparator Chlorambucil

Der 3. vom pU vorgelegte indirekte Vergleich mit dem Brückenkomparator Chlorambucil ist:

- Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil

Hierzu zieht der pU die RESONATE-2-Studie (Ibrutinib vs. Chlorambucil) und die COMPLEMENT1-Studie (Ofatumumab + Chlorambucil vs. Chlorambucil) heran. Für eine Beschreibung der RESONATE-2-Studie siehe Abschnitt 2.4.1.1 sowie Tabelle 10 und Tabelle 11 in Anhang A.

Studiendesign der COMPLEMENT-1-Studie

Bei der COMPLEMENT-1-Studie handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich der Kombinationstherapie Ofatumumab + Chlorambucil (zweckmäßige Vergleichstherapie) mit einer Monotherapie aus Chlorambucil (Brückenkomparator). Es wurden erwachsene (≥ 18 Jahre), therapiebedürftige Patienten mit nicht vorbehandelter CLL eingeschlossen. Durch eine Protokollerweiterung wurde der

Studieneinschluss eingeschränkt auf Patienten, die nicht für eine fludarabinbasierte Therapie infrage kamen (weitere Ausführungen siehe unten).

Die Randomisierung der 447 Studienteilnehmer erfolgte 1:1 in die beiden Behandlungsarme Ofatumumab + Chlorambucil und Chlorambucil stratifiziert nach Alter, Binet-Krankheitsstadium und physischer Verfassung (ECOG-PS).

Die Behandlung wurde über mindestens 3 bis maximal 12 Zyklen durchgeführt. Ofatumumab wurde dabei im 1. Zyklus an den Tagen 1 und 8 und in den Folgezyklen jeweils am 1. Tag verabreicht. Die Behandlung mit Chlorambucil erfolgte kontinuierlich an den Tagen 1 bis 7 eines Zyklus. Weitere Informationen finden sich in Anhang A (Tabelle 10 und Tabelle 11).

Ein Therapiewechsel vom Chlorambucil-Arm in den Ofatumumab + Chlorambucil-Arm war nicht vorgesehen. Nach Krankheitsprogression wurden die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes mit einer anderen neoplastischen Zweitlinientherapie behandelt.

Einschluss von Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist (RESONATE-2 und COMPLEMENT-1)

In der COMPLEMENT-1-Studie wurde durch eine Protokollerweiterung der Studieneinschluss eingeschränkt auf Patienten, für die eine fludarabinbasierte Therapie nicht infrage kam. Die Kriterien hierfür waren, dass die Patienten entweder mindestens 65 Jahre alt sein, mehr als 2 Komorbiditäten haben oder eine reduzierte Nierenfunktion (errechnete Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) aufweisen mussten. Die Protokollerweiterung mit diesen Kriterien fand 8 Monate nach Studienbeginn stand. Bis zu diesem Zeitpunkt waren bereits 35 % der Studienpopulation eingeschlossen worden. Für diese wurde retrospektiv beurteilt, ob eine fludarabinbasierte Therapie geeignet gewesen wäre. Für 8 % der eingeschlossenen Patienten war dabei eine retrospektive Feststellung nicht möglich [18]. Des Weiteren wurden 24 % der Patienten unabhängig von Komorbiditäten oder Alter als ungeeignet für eine fludarabinbasierte Therapie eingestuft. So kamen beispielsweise 4 % der Patienten aufgrund finanzieller Schwierigkeiten und weitere 9 % aufgrund mangelnder Fludarabin-Verfügbarkeit nicht für eine Therapie infrage. Somit ist für einen nennenswerten Teil der Studienpopulation nicht sicher, dass sie für eine fludarabinbasierte Therapie ungeeignet war.

Wie in Abschnitt 2.4.1.1 beschrieben wurde für die Mehrheit der Patienten der RESONATE-2-Studie die Eignung für eine FCR-Therapie ausschließlich auf Basis des Alters entschieden, weshalb vermutlich auch Patienten eingeschlossen wurden, die für eine FCR-Therapie geeignet waren.

Zusammengenommen wurden in den Studien unterschiedliche Kriterien für die Entscheidung gegen eine fludarabinbasierte Therapie festgelegt. Darüber hinaus ist für beide Studien davon auszugehen, dass auch Patienten eingeschlossen waren, für die eine fludarabinbasierte Therapie infrage kam. Ein nennenswerter Teil beider Patientenpopulation entspricht somit nicht der Zielpopulation.

Prüfung der Ähnlichkeit der Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1

Die Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 sind sowohl hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation als auch des verwendeten Brückenkomparsators nicht ausreichend ähnlich. Dies wird nachfolgend im Detail erläutert.

Patientencharakteristika

Beide Studien schlossen erwachsene, für CLL nicht vorbehandelte Patienten ein. Die COMPLEMENT-1-Studie schloss Patienten ab einem Alter von 18 Jahren ein. Die RESONATE-2-Studie jedoch Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren. Dies führt zu Unterschieden in der Altersstruktur zwischen den beiden Studie. So sind 31 % der Patienten in der COMPLEMENT-1-Studie jünger als 65 Jahre.

Bei Patienten mit CLL ist ein höheres Alter mit höheren Schweregraden der Krankheit assoziiert [10]. Entsprechend der im Mittel älteren Patientenpopulation der RESONATE-2-Studie sind in dieser Studie mehr Patienten mit höheren Krankheitsstadien (Binet B und C oder Rai IV) und eingeschränkter Nierenfunktion eingeschlossen als in der COMPLEMENT-1-Studie.

Bezüglich genetischer prognostischer Marker zeigt die RESONATE-2-Studie eine günstigere Konstellation als die COMPLEMENT-1-Studie. 6 % der Patienten der COMPLEMENT-1-Studie zeigen eine 17p-Deletion, während Patienten mit einer solchen Deletion von der RESONATE-2-Studie ausgeschlossen wurden. Zusätzlich zeigen deutlich mehr Patienten in der COMPLEMENT-1-Studie nicht mutierte IgHV. Beide genetischen Änderungen sind assoziiert mit einer schlechteren Prognose [11]. Einzig der Anteil der Patienten mit 11q-Deletion ist in der COMPLEMENT-1-Studie im Vergleich zur RESONATE-2-Studie geringfügig niedriger (siehe Tabelle 12 in Anhang A). Der prognostische Wert einer 11q-Deletion ist jedoch fraglich für Patienten, die älter als 55 Jahre sind [19].

Wie bereits erwähnt sind etwa 7 % der Patienten der RESONATE-2-Studie mit einer SLL diagnostiziert worden. Patienten mit dieser Diagnose wurden von der COMPLEMENT-1-Studie ausgeschlossen.

Die Patienten der COMPLEMENT-1-Studie weisen deutlich höhere CIRS-Scores auf. So ist der Anteil an Patienten mit einem CIRS-Score > 6 mehr als doppelt so groß, wie in der RESONATE-2-Studie (ca. 32 % vs. 79 %; siehe Tabelle 13 in Anhang A). Dies deutet darauf hin, dass die Patienten in der COMPLEMENT-1-Studie vergleichsweise mehr und / oder stärkere Komorbiditäten aufweisen. Zusammenfassend unterscheiden sich die Patientenpopulationen der beiden Studien hinsichtlich verschiedenen Patientencharakteristika (Alter, Mutationen, Schweregrad, Komorbiditäten), die die Prognose, den Krankheitsverlauf sowie den Behandlungseffekt beeinflussen können [12-17]. Inwieweit diese Faktoren in Studien den Behandlungseffekt in den jeweiligen Studien beeinflussen ist nicht einzuschätzen, auch weil relevante Subgruppenanalysen zur COMPLEMENT-1-Studie nicht vorliegen.

Dosierung des Brückenkomparator Chlorambucil

Das Chlorambucil-Dosierungsregime unterscheidet sich zwischen den beiden Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 deutlich. Zudem wurde Chlorambucil in der COMPLEMENT-1-Studie nicht entsprechend der Vorgaben der Fachinformation eingesetzt [9].

Ausführungen zum Chlorambucil-Dosierungsregime in der RESONATE-2-Studie finden sich in Abschnitt 2.4.1.1.

In der COMPLEMENT-1-Studie erhielten die Patienten 10 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 bis 7 eines 28-tägigen Zyklus für minimal 3 bis maximal 12 Zyklen. Im Vergleich zur RESONATE-2-Studie erhielten die Patienten in der COMPLEMENT-1-Studie demnach von Anfang an höhere Chlorambucil-Dosen. Dieses Dosierungsregime ist nicht durch die Fachinformation vorgegeben [9]. Für einen Patienten mit einer Größe von 170 cm, 70 kg Körpergewicht und einer Körperoberfläche von 1,8 m² (Berechnung nach Du Bois) ergibt sich in der COMPLEMENT-1-Studie pro Zyklus eine konstante Dosis von 129 mg [20]. In der RESONATE-2-Studie beträgt die Dosis initial 70 mg und kann maximal (nach Auftitrierung) 112 mg betragen.

Zusammengefasst zeigen die beiden Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 hinsichtlich mehrerer Patientencharakteristika eine geringe Ähnlichkeit. Darüber hinaus ist zum einen die Chlorambucil-Behandlung in der COMPLEMENT-1-Studie nicht entsprechend den Vorgaben der Fachinformation, zum anderen sind die Dosierungsregimes zwischen den beiden Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 nicht ausreichend ähnlich. Der indirekte Vergleich der Studien COMPLEMENT-1 und RESONATE-2 ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung ungeeignet.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b)

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzen von Ibrutinib für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist für diese Patienten daher nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Fragestellung 2: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib (Stand zum 06.05.2016)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 09.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 02.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 07.07.2016)

Abweichend vom pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) identifiziert.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier zu Fragestellung 2 keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, vor. Eine Darstellung der Gründe findet sich in Abschnitt 2.7.2.2. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die bisher keine Therapie erhalten haben und für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist für diese Patienten daher nicht belegt.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für diese Fragestellung keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 6 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib.

Tabelle 6: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt			
1a	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
1b	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt			
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist für keine der Fragestellungen belegt. Für die Fragestellungen 1a und 2 hat der pU in seinem Dossier keine oder keine geeigneten Daten vorgelegt. Die zur Fragestellung 1b vorgelegten Daten ermöglichen keinen validen indirekten Vergleich und erlauben somit keine abschließende Interpretation der Ergebnisse.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Fragestellung 1b), einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen (Fragestellung 2), leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt dem Vorgehen des G-BA bei der Unterteilung des Anwendungsgebiets von Ibrutinib (Erstlinientherapie) in 3 Patientenpopulationen sowie der Benennung der Vergleichstherapie für diese Patientenpopulationen. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Patientenpopulationen 1a, 1b und 2 werden vom pU als Populationen 1, 2 und 3 benannt.

Die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien sind Tabelle 4 in Abschnitt 2.2 zu entnehmen.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zu bewerten.

Der pU unterscheidet zwischen den folgenden Patientenpopulationen:

- Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie geeignet ist.
- Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist.
- Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Ibrutinib für die vom pU und G-BA genannten Patientenpopulationen in den Fragestellungen 1a, 1b und 2 bewertet (siehe Abschnitt 2.2).

Einschlusskriterien

Der pU legt jeweils Kriterien für den Einschluss von direkt vergleichenden Studien sowie indirekten Vergleichen vor. Diesen Einschlusskriterien wird gefolgt.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Fragestellungen 1a und 1b keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4 der vorliegenden Nutzenbewertung), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

Fragestellung 2: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

Der pU legt zur Fragestellung 2 eine direkt vergleichende Studie vor. Dabei handelt es sich um die randomisiert kontrollierte Studie RESONATE-2. Für eine Beschreibung der Studie siehe Abschnitt 2.4.1.1, Tabelle 10 sowie Tabelle 11 in Anhang A.

Dem Vorgehen des pU, die RESONATE-2-Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib innerhalb der Fragestellung 2 heranzuziehen wird nicht gefolgt.

Die RESONATE-2-Studie schloss Patienten ein, die nicht für eine FCR-Therapie infrage kamen. Daraus lässt sich jedoch nicht ableiten, dass diese Patienten nicht für eine alternative Chemo-Immuntherapie infrage gekommen wären. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die RESONATE-2-Studie Patienten einschloss, die für eine alternative Chemo-Immuntherapie infrage gekommen wären und somit nicht der relevanten Zielpopulation entsprechen. Die Verwendung der RESONATE-2-Studie für die Fragestellung 1b (indirekter Vergleich) als auch für die Fragestellung 2 ist daher widersprüchlich.

Um diesen Widerspruch zu adressieren definiert der pU zusätzlich eine Teilpopulation aus Patienten ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/min. Bei Vorliegen eines Hinweises auf eine Effektmofifikation durch die angegebenen Parameter zieht der pU nur die Ergebnisse der Teilpopulation anstelle der Gesamtpopulation zur Bewertung heran, ansonsten betrachtet er die Gesamtpopulation.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Das Vorliegen einer nicht statistisch signifikanten Effektmofifikation ist nicht ausreichend, um auf eine Gleichwertigkeit der Teilpopulation, die zudem lediglich 81 der 269 Patienten (30 %) umfasst, mit der Gesamtpopulation zu schließen. Des Weiteren sind die vom pU gewählten Kriterien posthoc selektiv gewählt und nicht hinreichend, um eine Population abzugrenzen, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt. Zusätzlich oder alternativ zu den Parametern Alter und Nierenfunktion hätte der pU auch Parameter zur physischen Fitness, zu Komorbiditäten, zur Knochenmarksfunktion, zu Zytopenien, zu Infektanfälligkeit oder zum Mutationsstatus als Kriterien betrachten können [8].

Schließlich bleibt festzustellen, dass alle Patienten des Vergleichsarms Chlorambucil erhielten. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) im Sinne einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität ist daher nicht umgesetzt worden. Des Weiteren sind laut Studienprotokoll Dosierungen von Kortikosteroiden zu > 20 mg Prednison (oder Äquivalent) pro Tag für länger als 7 Tage nicht erlaubt (siehe Tabelle 11 in Anhang A). Diese Einschränkung würde beispielsweise die Behandlung einer autoimmunhämolytischen Anämie limitieren, bei der Dosierungen von 1 mg/kg pro Tag über mehrere Wochen üblich sind [21].

Zusammengefasst ist die RESONATE-2-Studie nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung abzuleiten.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU für den direkten Vergleich gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Die Studienselektion des pU zu Fragestellung 2 ist nicht nachvollziehbar. Der pU listet in den Ein- und Ausschlusskriterien zur Fragestellung 2 als Vergleichstherapie BSC. Er selektiert jedoch die Studie RESONATE-2, welche Patienten im Vergleichsarm mit Chlorambucil und nicht mit BSC behandelt (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Die Selektion der RESONATE-2-Studie zu Fragestellung 2 entspricht somit nicht den angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel (Ibrutinib) gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT für Fragestellung 1a sowie 1b durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1b.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU für die indirekten Vergleiche gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Chlorambucil (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Chlorambucil (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Ibrutinib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich identifizierte keine zusätzlichen relevanten Studien.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Chlorambucil ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers. Insgesamt liegen keine geeigneten Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abschnitte 2.3 bis 2.5 der vorliegenden Nutzenbewertung).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien vor. Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studie werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Der pU legt für die Bewertung von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Fragestellung 1b) 3 indirekte Vergleiche vor.

Eine ausführliche Bewertung der indirekten Vergleiche findet sich in Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial der RESONATE-2-Studie (inklusive Extensionsstudie) als niedrig ein. Auch für die vom pU in den indirekten Vergleich eingeschlossenen offenen Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 stuft er das Verzerrungspotenzial als niedrig ein.

Der pU ordnet keine der Studien einer Evidenzstufe zu.

Da der pU für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorlegt, werden die Angaben des pU nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1a: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

Der pU trifft keine separate Aussage zum Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientenpopulation der Fragestellung 1a. Der pU legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientenpopulation der Fragestellung 1a vor. Der Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Fragestellung 1b: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Für die Patienten der Fragestellung 1b leitet der pU basierend auf 3 indirekten Vergleichen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche sind nicht valide und sind daher nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib abzuleiten (siehe

Abschnitt 2.4.1.1 der vorliegenden Nutzenbewertung). Der Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für die Patientenpopulation der Fragestellung 1b nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

Für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 leitet der pU auf Basis der Studie RESONATE-2 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Gesamtpopulation sowie die vom pU definierte Subpopulation der RESONATE-2-Studie entsprechen nicht der für diese Fragestellung relevanten Patientenpopulation. Des Weiteren wurde in dieser Studie die vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) nicht adäquat umgesetzt (siehe Abschnitt 2.7.2.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 nicht belegt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleichs zur Fragestellung 1b damit, dass keine verwertbaren direkten Vergleichsstudien zum Vergleich von Ibrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Diese Einschätzung wird geteilt (siehe Abschnitt 2.4.1).

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung CLL nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ibrutinib als erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL [22].

In Folge der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL folgende Teilpopulationen:

- Teilpopulation 1: Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt
 - Teilpopulation 1a: Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt
 - Teilpopulation 1b: Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Teilpopulation 2: Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

Die Patientengruppe, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist und die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, ist mit dem seit 2014 zugelassenen Anwendungsgebiet von Ibrutinib abgedeckt und daher nicht Gegenstand dieser Dossierbewertung.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in der Verbesserung des Gesamtüberlebens der therapienaiven Patienten bei gleichzeitig einhergehender guter Verträglichkeit der Therapie.

Gegenüber den bisherigen Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung als auch den intravenös zu verabreichenden Antikörpern verfüge Ibrutinib über verbesserte Eigenschaften als oral einzunehmendes Arzneimittel mit spezifischer Wirkung.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU beruft sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf Angaben abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der CLL [4,23,24].

In dem Dossier zu Obinutuzumab aus dem Jahr 2014 wurden 3561 Patienten mit CLL berechnet, die im Jahr 2015 unmittelbar nach der Diagnose behandlungsbedürftig waren bzw. erstmalig nach einer Beobachtungsphase behandlungsbedürftig wurden [25]. Bei

Zugrundelegung dieser Anzahl und unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,79 % resultieren laut pU 3091 Patienten mit CLL in einer Erstlinientherapie.

Die Patientengruppe mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist und die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen (laut pU: 250 GKV-Patienten), ist nicht Gegenstand des jetzigen Verfahrens und wird von der Grundgesamtheit der Patienten in der Erstlinientherapie abgezogen. Die Anzahl entnimmt der pU den Beschlüssen zu Ibrutinib aus dem Jahr 2015 und zu Idelalisib aus dem Jahr 2015 (200 bis 300 GKV-Patienten) [23,24]. Durch Abzug von 250 Patienten ergibt sich die gesamte GKV-Zielpopulation (2842 Patienten).

Für die Ermittlung der Anteile der Patienten in den Teilpopulationen operationalisiert der pU die Patienten nach ihrem Gesundheitszustand („go-go“, „slow-go“ und „no-go“). Er zieht die Daten einer Publikation von Zoellner et al. aus dem Jahr 2016 [26] heran. In einer Befragung verschiedener Behandlungszentren wurde unter anderem der Gesundheitszustand der Patienten mit CLL bei Erstdiagnose ermittelt. Danach lassen sich laut pU 58 % der Patienten in Erstlinientherapie der Patientengruppe mit dem Gesundheitszustand „go-go“ zuordnen. Dieser Anteil dient dem pU zur Abschätzung der Größe der Teilpopulation 1a: Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt. Außerdem befinden sich laut pU 26 % der Patienten in Erstlinientherapie im Zustand „slow-go“ (Teilpopulation 1b: Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt) und 7 % im Zustand „no-go“ (Teilpopulation 2: Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen). Ein nicht zuordenbarer Anteil von 9 % verteilt der pU gewichtet auf die Teilpopulationen. Daraus ergeben sich Anteile von 63,7 % für Teilpopulation 1a, 28,6 % für Teilpopulation 1b und 7,7 % für Teilpopulation 2.

Des Weiteren zieht der pU die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur CLL und deren Empfehlungen in der Erstlinientherapie heran [7]. Diese unterteilt ihre Therapieempfehlungen für Patienten nicht nur nach dem Gesundheitszustand, sondern bezieht auch Alter und Mutationsstatus ein. Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutationen, mit gutem Allgemeinzustand („go-go“) und jenseits des 65. Lebensjahres wird bevorzugt eine Therapie von Bendamustin mit Rituximab gegenüber FCR empfohlen. Der pU ordnet jedoch alle Patienten im Zustand „go-go“ der Teilpopulation 1a (Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) zu, unabhängig vom Alter. Der pU weist darauf hin, dass daher die Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1a als oberste Grenze zu verstehen ist.

Von den 2842 Patienten in der GKV-Zielpopulation werden somit maximal 1811 Patienten der Teilpopulation 1a (Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) zugeordnet. Der pU ermittelt weiterhin 812 Patienten in Teilpopulation 1b (Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt) und 219 Patienten in Teilpopulation 2 (Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen).

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU beruft sich bei der Ermittlung der Gesamtanzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf ein abgeschlossenes Nutzenbewertungsverfahren zu Obinutuzumab. Dies ist nachvollziehbar. Die damalige Anzahl der Patienten mit CLL, die im Jahr 2015 erstmalig therapiebedürftig waren bzw. wurden, wurde als plausibel bewertet [27].

Für die Ermittlung der Anteile der Patienten in den Teilpopulationen operationalisiert der pU die Patienten nach ihrem Gesundheitszustand. Er zieht dafür eine aktuelle Publikation heran, in der unter anderem der Gesundheitszustand aus einer Umfrage erhoben wurde [26]. Diese Operationalisierung kann als Annäherung für die Anteilsgewinnung der Teilpopulationen nachvollzogen werden.

Der pU diskutiert selber, dass durch die gänzliche Zuteilung der Patienten im Zustand „go-go“ zur Teilpopulation 1a (Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) die Anzahl dieser Patienten als oberste Grenze zu verstehen ist. Denn die Leitlinie der DGHO empfiehlt für Patienten ohne del(17p13) oder TP53-Mutationen, mit guten Allgemeinzustand („go-go“) und jenseits des 65. Lebensjahres bevorzugt eine andere Therapie als FCR. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1b und 2 (insgesamt 1031 Patienten) eine Untergrenze darstellt.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der aktuellen Publikation von Zoellner et al. aus dem Jahr 2016 [26] ersichtlich ist, dass die Bewertung des Gesundheitszustandes und somit die Anteilsermittlung der Patienten mit einem bestimmten Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfolgte. Die GKV-Zielpopulation umfasst jedoch nicht nur Patienten unmittelbar nach der Diagnose. Sie beinhaltet auch Patienten, bei denen sich nach der Diagnose eine Beobachtungsphase anschließt und die später erstmalig behandlungsbedürftig werden. Daher sind die Anteile der Patienten zum Gesundheitsstatus nur bedingt auf die gesamte GKV-Zielpopulation übertragbar. Für Teilpopulation 1a ist tendenziell ein geringerer Anteil zu erwarten.

Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation ist plausibel. Die Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1a in Höhe von 1811 ist, auch wenn der pU diese Anzahl als oberste Grenze annimmt, tendenziell überschätzt. Die Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen 1b und 2 in Höhe von 812 bzw. 219 ist eher unterschätzt ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet einen Anstieg der absoluten Anzahl der Patienten mit CLL aufgrund des demografischen Wandels.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ergeben sich aus der Bestimmung des G-BA folgende Teilpopulationen, denen unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet sind:

- Teilpopulation 1: Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt
 - Teilpopulation 1a (Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt): FCR
 - Teilpopulation 1b (Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt): eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
- Teilpopulation 2 (Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen): Best supportive Care

Der pU wählt für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation 1b folgende Chemo-Immuntherapien aus: Chlorambucil mit Rituximab, Bendamustin mit Rituximab, Chlorambucil mit Ofatumumab, Chlorambucil mit Obinutuzumab und Bendamustin mit Ofatumumab. Diese werden im Folgenden bewertet.

Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Ibrutinib

Laut Fachinformation soll die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden [22]“. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus.

Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Fachinformationen und eine Studie heran [4,28-30]. Die Therapie besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Die Dosierungen richten sich nach der Körperoberfläche (KOF). Fludarabin (25 mg/m^2 KOF) und Cyclophosphamid (250 mg/m^2 KOF) werden jeweils an Tag 1 bis 3 eines Zyklus intravenös verabreicht, Rituximab an Tag 0 des 1. Zyklus mit 375 mg/m^2 KOF, ab dem 2. Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m^2 KOF.

Chlorambucil und Rituximab

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Fachinformationen und eine Studie heran [4,9,31]. Der pU legt 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen zugrunde. Patienten erhalten Chlorambucil oral (0,5 mg/kg Körpergewicht) am 1. und 15. Tag eines Zyklus. Rituximab wird an Tag 0 (an Tag 1 laut Studie [31]) des 1. Zyklus mit 375 mg/m² KOF, ab dem 2. Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF verabreicht.

Bendamustin und Rituximab

Der pU verweist bei der Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas auf die Fachinformationen und auf die Leitlinie der DGHO [4,7,32]. In den Fachinformationen finden sich keine expliziten Angaben zur Dosierung von Bendamustin in der Kombinationstherapie. Die Leitlinie spricht zusammenfassend von einer dosisreduzierte Gabe von Bendamustin mit 70 mg/m² KOF für Patienten ohne del(17p13) oder TP53-Mutationen mit reduziertem Allgemeinzustand („slow-go“) in der Kombinations- und Erstlinientherapie. Zudem weist die Leitlinie unter anderem auf eine Studie hin, bei denen nicht vorbehandelte Patienten 90 mg/m² KOF Bendamustin an Tag 1 und 2 eines Zyklus in der Kombinationstherapie mit Rituximab erhalten [33]. Der pU legt eine Dosierung von 70 mg/m² KOF Bendamustin pro Gabe zugrunde. Die Bewertung erfolgt auf Grundlage dieser angesetzten Dosierung.

Der pU legt 6 Behandlungszyklen mit jeweils 28 Tagen zugrunde. Bendamustin wird an Tag 1 und 2 eines Zyklus verabreicht. Im ersten Zyklus wird Rituximab an Tag 0 in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF, in den nachfolgenden 5 Zyklen in einer Dosierung von jeweils 500 mg/m² KOF an Tag 1 appliziert.

Chlorambucil und Ofatumumab

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Fachinformationen und eine Studie heran [9,18,34]. Chlorambucil wird jeweils an den Tagen 1 bis 7 mit einer Dosierung von 10 mg/m² KOF verabreicht. Ofatumumab wird im ersten Zyklus mit 300 mg an Tag 1 und 1000 mg an Tag 8 verabreicht; in den folgenden Zyklen mit jeweils 1000 mg an Tag 1. Laut pU erfolgt die Therapie „über bis zwölf“ Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen. Für die weiteren Berechnungen legt er 12 Zyklen zugrunde. Die Fachinformation von Ofatumumab empfiehlt eine Behandlungsdauer von mindestens „3 Zyklen, bis zum besten Ansprechen oder bis zu einem Maximum von 12 Zyklen [34]“. Daraus ergibt sich eine Spanne für die Behandlungsdauer von 3 bis 12 Zyklen.

Chlorambucil und Obinutuzumab

Für die Kombinationstherapie beruft sich der pU auf die Fachinformationen und eine Studie [9,35,36]. Der pU legt 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen zugrunde. Chlorambucil wird jeweils an Tag 1 und 15 mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Obinutuzumab wird im ersten Zyklus wie folgt dosiert: 100 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2, 1000 mg an Tag 8 und 15. In den Zyklen 2 bis 6 werden jeweils 1000 mg an Tag 1 appliziert.

Bendamustin und Ofatumumab

Der pU verweist bei der Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas auf die Fachinformationen und auf die Leitlinie der DGHO [7,32,34]. Die Fachinformation von Ofatumumab führt unter 5.1 eine Studie mit nicht vorbehandelten Patienten auf, die Bendamustin in dieser Kombination mit 90 mg/m² KOF an Tag 1 und 2 eines Zyklus mit jeweils 28 Tagen erhielten. Der pU legt für Bendamustin 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen mit dieser Dosierung zugrunde. Gleichzeitig legt er für Ofatumumab eine maximale Anzahl von 12 Zyklen fest, sodass Ofatumumab in den Zyklen 7 bis 12 als Monotherapie appliziert wird. Laut Fachinformation ist Ofatumumab jedoch bei nicht vorbehandelten Patienten ausschließlich als Kombinationstherapie mit Bendamustin (oder Chlorambucil) angezeigt. Zudem empfiehlt die Fachinformation von Ofatumumab eine Behandlungsdauer von mindestens „3 Zyklen, bis zum besten Ansprechen oder bis zu einem Maximum von 12 Zyklen“. Daraus ergibt sich eine Spanne der Behandlungsdauer für die Kombination von 3 bis 12 Zyklen. Ofatumumab wird im ersten Zyklus mit 300 mg an Tag 1 und 1000 mg an Tag 8 verabreicht; in den folgenden Zyklen mit jeweils 1000 mg an Tag 1.

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Ibrutinib entspricht der Fachinformation [22]. Ibrutinib wird 1-mal täglich (420 mg entsprechen 3 Kapseln) verabreicht.

Der Verbrauch für Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin, Chlorambucil (nur in der Kombination mit Ofatumumab) und Rituximab richtet sich nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Du Bois-Formel und den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet [37].

Der Verbrauch für Chlorambucil in der Kombination mit Rituximab bzw. Obinutuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Die Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 dienen dem pU ebenfalls als Grundlage zur Berechnung des Verbrauchs [37].

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind mit Ausnahme von Chlorambucil korrekt. Bei einer Therapie mit Chlorambucil rechnet der pU generell ohne Verwurf. Er rundet bei Chlorambucil mit einer Dosierung von 10 mg/m² KOF (in Kombination mit Ofatumumab) die errechneten 18,90 mg auf 20 mg auf.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2016 (Ibrutinib 15.05.2016) wieder. Der pU berücksichtigt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Ibrutinib setzt der pU eine Packungsgröße mit 90 Hartkapseln an, obwohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 120 Stück zur

Verfügung steht. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr sind in der Größenordnung dennoch plausibel.

Für Bendamustin setzt der pU eine Packung mit 20 Flaschen mit je 25 mg Wirkstoff an. Die Lauer-Taxe führt seit 15.03.2016 einen Artikel, der in dieser Packungsgröße als erstattungsfähig gekennzeichnet ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU verzichtet auf die Darstellung der Leistungen aus dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab. Dies begründet er damit, dass diese in den Beschlüssen des G-BA ebenfalls keine Berücksichtigung finden. Er führt beispielhaft das Dossier zu Idelalisib und den entsprechenden Beschluss zu Idelalisib aus dem Jahr 2015 [24] an. Daher beschränkt sich der pU in der Darstellung auf die Kosten der Prämedikation bei den monoklonalen Antikörpern sowie der Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.

Bei den Kosten für die Prämedikation rechnet der pU tablettengenau ohne Verwurf. Für Prednisolon (als Prämedikation bei Ofatumumab und Obinutuzumab) geht er von einer oralen anstelle von einer laut Fachinformation empfohlenen intravenösen Applikation aus. Paracetamol bezieht er nicht in seine Kostenberechnungen ein.

Beispiele für fehlende Positionen nach dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab sind die Testung auf Hepatitis-B Virus bei den monoklonalen Antikörpern und die praxisklinische Betreuung bei den intravenös zu verabreichenden Zytostatika und monoklonalen Antikörpern.

Bei der Therapie mit FCR berücksichtigt der pU nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen für die Zytostatika, sondern nur für den monoklonalen Antikörper. Bei den Kombinationstherapien von Chlorambucil bzw. Bendamustin mit Ofatumumab berücksichtigt der pU keine Untergrenze für die Behandlungsdauer von 3 Zyklen sowie für Bendamustin in dieser Kombinationstherapie keine Obergrenze von 12 Zyklen. Daher können die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen bei diesen Kombinationstherapien niedriger bzw. bei der mit Bendamustin auch höher ausfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 84 557,87 € für Ibrutinib, 25 391,24 € für FCR, 23 479,88 € für Chlorambucil mit Rituximab, 30 106,05 € für Bendamustin mit Rituximab, 40 123,39 € für Chlorambucil mit Ofatumumab, 31 762,46 € für Chlorambucil mit Obinutuzumab und 46 550,98 € für Bendamustin mit Ofatumumab.

Die Arzneimittelkosten von Ibrutinib, FCR, Chlorambucil mit Rituximab und Chlorambucil mit Obinutuzumab sind in der Größenordnung plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Bendamustin mit Rituximab sind durch einen Übertragungs- bzw. Additionsfehler bei den Endberechnungen der Wirkstoffe (siehe Dossier Modul 3A S.: 77 bzw. 78) mit rund 1000,00 € überschätzt.

Die Arzneimittelkosten für Chlorambucil mit Ofatumumab beziehen sich auf die Behandlungsdauer von 12 Zyklen als Obergrenze. Es fehlen die Angaben für eine Untergrenze mit einer Behandlungsdauer von 3 Zyklen.

Der pU setzt eine unterschiedliche maximale Behandlungsdauer für Bendamustin (6 Zyklen) mit Ofatumumab (12 Zyklen) an. Die Obergrenze der Behandlungsdauer sind 12 Zyklen für beide Arzneimittel. Zudem fehlen die Angaben für eine Untergrenze mit einer Behandlungsdauer von 3 Zyklen. Daher können die Arzneimittelkosten niedriger (bei einer Behandlungsdauer von 3 Zyklen) und höher (bei einer Behandlungsdauer von 12 Zyklen für beide Arzneimittel) ausfallen.

Der pU berücksichtigt als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ausschließlich die Kosten der Prämedikation bei den monoklonalen Antikörpern. Damit berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU zugrunde gelegte Anzahl an Zyklen plausibel. Berücksichtigt man bei Chlorambucil mit Ofatumumab eine Spanne für die Behandlungsdauer ergeben sich niedrigere Kosten für eine Untergrenze. Dies gilt ebenfalls für die Therapie von Bendamustin mit Ofatumumab. Zusätzlich ergeben sich hier höhere Kosten für eine Obergrenze bei einer korrekten Anwendung beider Kombinationspartner.

In der Tabelle zu den Jahrestherapiekosten berücksichtigt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Leistungen gemäß Hilfstaxe, außer bei Bendamustin mit Ofatumumab, doppelt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht von einem Versorgungsanteil von nahezu 100 % aus und erwartet eine allmähliche Marktdurchdringung im ersten Jahr nach der Zulassung.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation (2842 Patienten) ist plausibel. Aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung ist die Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1a in Höhe von 1811 tendenziell überschätzt. Die Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen 1b und 2 in Höhe von 812 bzw. 219 ist eher unterschätzt ist.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Ibrutinib, FCR, Chlorambucil mit Rituximab und Chlorambucil mit Obinutuzumab sind in der Größenordnung plausibel. Für Bendamustin mit Rituximab sind sie mit rund 1000,00 € aufgrund eines Rechenfehlers überschätzt. Bei den Angaben zu den Arzneimittelkosten von Chlorambucil bzw. Bendamustin mit Ofatumumab fehlt die Angabe einer Untergrenze. Für Bendamustin mit Ofatumumab ergeben sich zusätzlich höhere Arzneimittelkosten für eine Obergrenze.

Der pU berücksichtigt als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ausschließlich die Kosten der Prämedikation bei den monoklonalen Antikörpern. Damit berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU zugrunde gelegte Anzahl an Zyklen plausibel. Für die Therapie von Chlorambucil bzw. Bendamustin mit Ofatumumab fehlen die Angaben der Kosten für die Untergrenze der Behandlungsdauer. Für Bendamustin mit Ofatumumab ergeben sich zusätzlich höhere Kosten für eine Obergrenze.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Ibrutinib als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL:

- die für eine Chemo-Immuntherapie infrage kommen und für eine FCR-Therapie geeignet oder ungeeignet sind
- die für eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommen und keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt			
1a	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
1b	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt			
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b	Kommentar
Ibrutinib	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^a , davon	2842	Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation ist plausibel. Aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung ist die Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1a tendenziell überschätzt. Die Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen 1b und 2 ist eher unterschätzt ist.
	Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt (Teilpopulation 1), davon		
	Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Teilpopulation 1a)	1811	
	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Teilpopulation 1b)	812	
	Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen (Teilpopulation 2)	219	
a: Erwachsene Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist und die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, sind nicht Gegenstand dieses Verfahrens. b: Angaben des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Ibrutinib		84 557,87 ^b	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Ibrutinib, FCR, Chlorambucil mit Rituximab und Chlorambucil mit Obinutuzumab sind in der Größenordnung plausibel. Für Bendamustin mit Rituximab sind sie mit rund 1000,00 € überschätzt. Bei den Angaben zu den Arzneimittelkosten von Chlorambucil bzw. Bendamustin mit Ofatumumab fehlt die Angabe einer Untergrenze. Für Bendamustin mit Ofatumumab ergeben sich zusätzlich höhere Arzneimittelkosten für eine Obergrenze.
erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt				
Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR		25 391,24 ^c	
Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	Chlorambucil + Rituximab	23 479,88 ^c	
		Bendamustin + Rituximab	30 106,05 ^c	Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU zugrunde gelegte Anzahl an Zyklen plausibel. Für die Therapie von Chlorambucil bzw. Bendamustin mit Ofatumumab fehlen die Angaben der Kosten für eine Untergrenze. Für Bendamustin mit Ofatumumab ergeben sich zusätzlich höhere Kosten für eine Obergrenze.
		Chlorambucil + Ofatumumab	40 123,39 ^c	
		Chlorambucil + Obinutuzumab	31 762,46 ^c	
		Bendamustin + Ofatumumab	46 550,98 ^d	
erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	BSC		k. A.	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

a: Angaben des pU

b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.

c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den doppelten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

BSC: Best supportive Care ; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab ; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Mit Bezug auf die aktuelle Fachinformation von IMBRUVICA® ergeben sich folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Gewährleistung eines funktionsfähigen Pharmakovigilanzsystems durch den Zulassungsinhaber JANSSEN-CILAG, International NV, einschließlich Anpassungen des Risikomanagement-Plans und deren Umsetzungen. Berücksichtigung der Fachinformationsangaben von IMBRUVICA® erforderlich.

Therapiedauerfortsetzung bis Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit. Therapieinitiierung und Überwachung durch Arzt mit onkologischer Therapieerfahrung. Einnahme einmal täglich zur gleichen Zeit mit ausreichend Wasser im Ganzen. Nicht zusammen mit Grapefruit- oder Bitterorangensaft; kontraindiziert bei Wirkstoff- oder Bestandteilüberempfindlichkeiten sowie Präparaten mit Johanniskraut. Einmal tägliche Dosierung 420 mg (3 Kapseln).

Dosisanpassungen sind zu beachten: Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren infolge erhöhter Ibrutinib-Expositionen. Bei Toxizitäten (hämatologisch und nicht hämatologisch) Unterbrechung bzw. Beendigung der Therapie mit IMBRUVICA® abhängig vom Schweregrad. Detaillierte Dosismodifikationen sowie klinische Konditionen zur Therapiewiederaufnahme s. Fachinformation. Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen erfordern Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatininspiegel-überprüfungen. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen engmaschige Toxizitätsanzeichen-überwachung. Dosisanpassungen bei leichter bzw. mäßiger Leberfunktionsstörung beachten sowie Toxizitätsanzeichen.

Keine Anwendungsempfehlung bei schwerer Leberfunktionsstörung. Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen beachten. Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig einnehmen, Nahrungsergänzungsmittel vermeiden wie Fischöl, Vitamin-E-Präparaten.

Besondere Sorgfalt bei Therapie mit Antikoagulantien. Therapieunterbrechung bei chirurgischen Eingriffen beachten. Erwägen einer Therapieunterbrechung bei Leukostase; Maßnahmen wie Überwachung, Hydratation, Leukopherese erwägen. Überwachung hinsichtlich Infektionsmanifestation, monatliche Blutbildkontrolle auf Zytopenien. Regelmäßige kardiale Untersuchungen auf Vorhofflimmern, auch bei auftretender kardialer Symptomatik. Alternativbehandlungen erwägen bei Vorhofflimmern und Antikoagulantientherapie. Risikoabwägung bei Patienten mit verkürztem QT-Intervall. Bei CYP3A4-Induktoren achten auf mangelnde Wirksamkeit von IMBRUVICA®. Überwachung auf Anzeichen von nicht-melanozytärem Hautkrebs.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beachten. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft; Unterbrechung während Stillzeit.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015; 29(7): 1602-1604.
4. Roche. MabThera i.v.: Fachinformation [online]. 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Roche. Gazyvaro: Fachinformation [online]. 05.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Gaußmann S (PEI). AW: Zulassung und Dosierung von Chlorambucil in Kombination mit anti-CD20 Antikörpern Rituximab oder Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie. E-Mail an Haag S (IQWiG). 15.08.2016.
7. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf WU, Pritzkuleit R et al. Chronische lymphatische Leukämie (CLL) [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 11.2014. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@view/pdf/20160216-144758.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-ctl.pdf>.
8. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159(5): 541-564.
9. Aspen. Leukeran 2 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
10. Baumann T, Delgado J, Santacruz R, Martinez-Trillos A, Royo C, Navarro A et al. Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model. *Haematologica* 2014; 99(10): 1599-1604.
11. Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(3): 145-162.
12. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S, McLaughlin P, Wierda WG, Ferrajoli A et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4648-4656.

13. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114(16): 3382-3391.
14. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343(24): 1750-1757.
15. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, Lin TS, Geyer S, Kolitz J et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *J Clin Oncol* 2013; 31(4): 440-447.
16. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 2014; 99(6): 1095-1100.
17. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014; 124(1): 49-62.
18. GlaxoSmithKline. A phase III, open label, randomized, multicenter trial of ofatumumab added to chlorambucil vs. chlorambucil monotherapy in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (COMPLEMENT 1): study OMB110911; clinical study report [online]. 08.2013 [Zugriff: 30.06.2016]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/OMB110911#csr>.
19. Dohner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weilguni T, Bentz M et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood* 1997; 89(7): 2516-2522.
20. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. *Nutrition* 1989; 5(5): 303-311.
21. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014; 99(10): 1547-1554.
22. Janssen. Imbruvica 140 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib [online]. 16.04.2014 [Zugriff: 16.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_BAnz.pdf.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Idelalisib [online]. 19.03.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf.
25. Roche Pharma. Obinutuzumab (Gazyvaro): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind; Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. 2014.
26. Zoellner AK, Höhler T, Fries S, Böhme A, Kiewe P, Kellermann L et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. *Ann Hematol* 2016; 95(6): 853-861.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-08 [online]. 24.10.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 252). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-08_Obinutuzumab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
28. TEVA. Fludarabinphosphat-GRY 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
29. Baxter Oncology. Endoxan: Fachinformation [online]. 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
30. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1164-1174.
31. Hoffmann-La Roche. CLL11: a study of rituximab with chlorambucil or chlorambucil alone in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (stage 1b); full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.02.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998880>.
32. Medac. Bendamustin 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
33. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(26): 3209-3216.

34. Novartis Pharma. Arzerra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
35. Roche Pharma AG. Gazyvaro: Fachinformation [online]. 05.2015. URL: www.fachinfo.de.
36. Hoffmann-La Roche. CLL11: a study of obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) with chlorambucil in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (stage 1a) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.02.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010061>.
37. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 08.06.2016]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
38. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Intervention						
PCYC-1115-CA (RESONATE-2)	RCT, offen	Erwachsene Patienten (≥ 65 Jahre) mit nicht vorbehandelter, behandlungsbedürftiger (nach IWCLL-Kriterien) CLL/SLL, ECOG-PS 0-2; Patienten zwischen 65 und 70 Jahren müssen mindestens eine der folgenden Komorbiditäten aufweisen, die gemäß Angaben in den Studienunterlagen eine Erstlinienbehandlung mit FCR ausschließen: ▪ Kreatinin-Clearance < 70 ml/min ▪ Thrombozyten-Anzahl < 100 000 /µl oder Hämoglobin < 10 g/dl ▪ klinisch ersichtliche Autoimmun-Zytopenie ▪ ECOG-PS von 1 oder 2	Ibrutinib (N = 136) Chlorambucil (N = 133)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: minimal 3, maximal 12 Zyklen, bis Progression oder Unverträglichkeit Follow-up: ▪ Nach Behandlung: Zeitraum von Therapieende bis Krankheitsprogression ▪ Nach Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Progression bis Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Studienende ▪ Nach IRC-bestätigter Krankheitsprogression Transfer in Studie PCYC-1116-CA möglich	88 Zentren in Asien, Australien, Europa, Neuseeland, Nordamerika 03/2013–05/2015 Cut-off der erhobenen Daten 28.05.2015 Weiterer Datenschnitt 29.02.2016	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Intervention						
PCYC-1116-CA (RESONATE-2)	Nicht randomisiert, offen, Erweiterungsstudie zur Ausgangsstudie PCYC-1115-CA	Randomisierte Patienten der PCYC-1115-CA-Studie mit Krankheitsprogression oder Beendigung der Ausgangsstudie	Ibrutinib (N = 136) Chlorambucil (N = 133) Patienten wurden in der Ausgangsstudie PCYC-1115-CA randomisiert	Behandlung: bis maximal 24 Monate nach Behandlungsbeginn in der Ausgangsstudie Follow-up: ▪ Nach Behandlung: Zeitraum von Therapieende bis Krankheitsprogression ▪ Nach Progression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Progression bis Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	88 Zentren in Asien, Australien, Europa, Neuseeland, Nordamerika 01/2013–laufend (geplant: 02/2018) Cut-off der erhobenen Daten für long-term Follow-up der RESONATE-2 Studie: 29.02.2016	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator						
CLL11	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), mit nicht vorbehandelter, behandlungsbedürftiger CD20-positiver CLL (gemäß IWCLL-Kriterien), klinisch relevante Komorbiditäten (CIRS score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min), Lebenserwartung > 6 Monate, Zytopenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$), welche nicht durch Grunderkrankung verursacht ist	Obinutuzumab + Chlorambucil (N = 333) Rituximab + Chlorambucil (N = 330) Chlorambucil (N = 118)	Screening: maximal 28 Tage Behandlung: maximal 6 Zyklen Follow-up Phase: ab letzter Behandlung bis Progression oder Beginn einer neuen Behandlung. Nachbeobachtung auf Überleben: nach Eintreten einer Progression / Rezidiv / Beginn einer weiteren CLL-Therapie erfolgte Nachbeobachtung bis maximal 8 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten	189 Zentren in Asien, Australien, Europa, Neuseeland, Nord- und Südamerika 12/2009–laufend (geplant: 06/2020) Datenschnitte: 07/2012: Obi + Clb vs. Clb 08/2012: Rx + Clb vs. Clb 05/2013: Obi + Clb vs. Clb; Rx + Clb vs. Clb; Obi + Clb vs. Rx + Clb	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator						
COMPLEMENT-1	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), nicht vorbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL (gemäß IWCLL-Kriterien), CLL-Immunphänotyp ^b , klinisch relevante Komorbiditäten ^c die Fludarabin-Therapie ausschließen, ECOG-PS 0–2	Ofatumumab + Chlorambucil (N = 221) Chlorambucil (N = 226)	Screening: ≤ 14 Tage Behandlung: minimal 3, maximal 12 Zyklen Follow-up Phase: ▪ Nach Behandlung: Zeitpunkt von Therapieende bis zum Tod oder 5 Jahre nach Behandlungsende (alle 3 Monate) ▪ Nach Krankheitsprogression: während der Behandlungsphase	109 Studienzentren in Asien, Europa, Nord- und Südamerika 12/2008–laufend (geplant: 06/2020) Cut-off: 03/2013	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A. b: Immunphänotyp: CD5, CD19, CD20, CD23, CD79b Expression c: Eignung für eine Fludarabin-Therapie erfolgte anhand von Alter, Komorbiditäten und weiteren nicht näher beschriebenen Faktoren. CD: Cluster of Differentiation; CIRS: Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen; Clb: Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Fludarabin; Cyclophosphamid und Rituximab; IRC: independent review committee; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patienten; Obi: Obinutuzumab; pU: pharmazeutischer Hersteller; Rx: Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompparator	Vor- und Begleitmedikation
Intervention vs. Brückenkompparator			
PCYC-1115-CA (RESONATE-2)	Ibrutinib, 420 mg, oral, 1-mal/Tag, bis Progression oder Unverträglichkeit Behandlungsunterbrechung von maximal 28 Tagen bei Unverträglichkeit ($\geq$ Grad 3)	Chlorambucil, 0,5 mg/kg an Tag 1 und 15 eines Zyklus von jeweils 28 Tagen, bei guter Verträglichkeit Aufdosierung um 0,1 mg/kg am 1. Tag jedes neuen Zyklus bis zu maximal 0,8 mg/kg, maximal 12 Zyklen Behandlungsunterbrechung von maximal 28 Tagen bei Unverträglichkeit ($\geq$ Grad 3)	Erlaubt: - Standardmedikation zur unterstützenden Behandlung - neutrophile Wachstumsfaktoren Nicht erlaubt: - andere Chemotherapie - Immuntherapie - Strahlentherapie - Kortikosteroide in Dosen äquivalent zu > 20 mg pro Tag Prednison für $\geq$ 7 Tage - erythropoetische Wachstumsfaktoren <u>für Ibrutinib:</u> - CYP3A4 / CYP3A5-Inhibitoren oder Induktoren (z. B. Grapefruit, Grapefruitsaft und Bitterorangen) - Warfarin und Vitamin-K-Antagonisten

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompparator	Vor- und Begleitmedikation
Intervention vs. Brückenkompparator			
PCYC-1116-CA (RESONATE-2)	Ibrutinib: ▪ Erstlinie: Weiterführung der aktuellen Dosis in der PCYC-1115-CA-Studie ▪ Zweitlinie: 420 mg/Tag	Alternative Therapien (u. a. auch Chlorambucil); Festlegung durch Prüfarzt festgelegt.	Erlaubt: ▪ Behandlung von tumorassoziierten Symptomen ▪ neutrophile Wachstumsfaktoren Nicht erlaubt: ▪ andere Chemotherapie ▪ Immuntherapie ▪ Strahlentherapie ▪ Kortikosteroide in Dosen äquivalent zu > 20 mg pro Tag Prednison für ≥ 7 Tage ▪ erythropoetische Wachstumsfaktoren ▪ für Ibrutinib: ▫ CYP3A4 / CYP3A5-Inhibitoren oder Induktoren (Grapefruit, Grapefruitsaft, Bitterorangen) ▫ Warfarin und Vitamin-K-Antagonisten

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit Vergleichstherapie			
CLL11	Obinutuzumab + Chlorambucil: ▪ Obinutuzumab, i. v. ▫ Zyklus 1: jeweils 1000 mg an Tag 1, 8 und 15 ▫ Zyklen 2–6: 1000 mg an Tag 1 ▫ maximal 6 Zyklen à 28 Tage, keine Bolusgabe, keine Dosisreduktion ▪ Chlorambucil siehe Brückenkomparator Rituximab + Chlorambucil: ▪ Rituximab ▫ Zyklus 1: 375 mg/m² i. v. an Tag 1 ▫ Zyklen 2–6: 500 mg/m² i. v. an Tag 1 ▫ maximal 6 Zyklen à 28 Tage, keine Dosisreduktion ▪ Chlorambucil siehe Brückenkomparator	Chlorambucil, 0,5 mg/kg, oral an Tag 1 und 15, maximal 6 Zyklen à 28 Tage	Erlaubt: ▪ nichtsteroidale Hormone (z. B. Insulin) Nicht erlaubt: ▪ andere Chemotherapie ▪ Immuntherapie ▪ Strahlentherapie ▪ systemische kontinuierliche Kortikosteroide
COMPLEMENT-1	Ofatumumab + Chlorambucil: ▪ Ofatumumab, i. v. ▫ Zyklus 1: an Tag 1 300 mg und an Tag 8 1000 mg ▫ Zyklen 2–12: 1000 mg an Tag 1 ▫ Zyklen jeweils 28 Tage ▪ Chlorambucil siehe Brückenkomparator	Chlorambucil, oral ▪ Zyklen 1–12: 10 mg/m², an den Tagen 1 bis 7 jedes Zyklus ▪ mindesten 3 Zyklen bis zum besten Ansprechen oder maximal 12 Zyklen ▪ bei Unverträglichkeit Dosisreduzierung auf 7,5 oder 5 mg/m² für Tage 1 bis 7	Nicht erlaubt: ▪ andere Chemotherapie ▪ Immuntherapie ▪ Strahlentherapie ▪ Kortikosteroide in Dosen > 100 mg pro Tag Hydrokortison
CYP: Cytochrom P450 Leberenzyme; pU: pharmazeutischer Hersteller; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie, Chromosomenanomalien; Abbrüche) – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] Median [Min; Max]	Alter < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre n (%)	Geschlecht [w / m] %	Ethnizität Kaukasier / Asiaten / Andere ^a %	Chromosomen-anomalie 11q-Deletion n (%)	Chromosomen-anomalie 17p-Deletion n (%)	IgHV nicht mutiert n / N (%)	Therapie-abbruch n (%)	Studien-abbruch n (%)
Studie mit Intervention										
RESONATE-2										
Ibr	136	73 [65; 89]	0 (0) / 136 (100)	35 / 65	88 / 7 / 5	29 (21)	k. A. ^b	58 / 135 (43)	17 (13)	5 (4)
Clb	133	72 [65; 90]	0 (0) / 133 (100)	39 / 61	94 / 3 / 3	25 (19)	k. A. ^b	60 / 133 (45)	79 (59)	19 (14)
Studien für den indirekten Vergleich										
CLL11										
Obi + Clb	333	74 [39; 89]	64 (19) / 269 (81)	39 / 61	95 / 2 / 3	33 (16)	22 (7)	129 / 205 (61 ^c)	67 (20) ^d	153 (46)
Rx + Clb	330	73 [40; 90]	73 (22) / 257 (78)	38 / 62	95 / 2 / 3	38 (19)	20 (7)	126 / 196 (64 ^c)	43 (13) ^d	183 (55)
Clb	118	72 [43; 87]	26 (22) / 92 (78)	36 / 64	92 / 5 / 3	14 (15)	10 (10)	58 / 98 (62 ^c)	40 (34) ^d	118 (100)
COMPLEMENT-1										
Ofa + Clb	221	69 [35; 92]	69 (31) / 152 (69)	36 / 64	89 / 10 / 2	40 (19)	10 (5)	114 / 201 (57)	57 (26)	25 (11)
Clb	226	70 [36; 91]	71 (31) / 155 (69)	38 / 62	89 / 10 / 1	24 (11)	17 (8)	113 / 203 (56)	81 (36)	30 (13)
a: Die Kategorie „Andere“ setzt sich zusammen aus Patienten afrikanischer oder afroamerikanischer Abstammung, Ureinwohner Nordamerikas, Hawaiianer / Pazifikinsulanern, und Anderen. b: Das Vorhandensein einer 17p-Deletion war Ausschlusskriterium der RESONATE-2-Studie. c: eigene Berechnung d: Eigene Berechnung aus den Angaben zu den Patienten, die die Therapie abgeschlossen haben. Clb: Chlorambucil; Ibr: Ibrutinib; k. A.: keine Angabe; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; IgHV: variable Region der schweren Immunglobulinkette; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; Obi: Obinutuzumab; Ofa: Ofatumumab; Rx: Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; w: weiblich; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie										

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Komorbiditäten, Schwere der Krankheit zu Studienbeginn) – RCT, indirekter Vergleich: Intervention vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie

Studie Gruppe	N	Kreatinin- Clearance [ml/min]	β_2 -Mikroglobulin $\leq 3,5 / > 3,5$ [mg/ml]	CIRS-Score	CIRS-Score $\leq 6 / > 6$	ECOG-PS 0 / 1 / 2	Rai- Krankheits- stadium 0-I / II-III / IV	Binet- Krankheits- stadium A / B / C
		MW (SD)	n (%)	MW (SD)	n (%)	%	%	%
Studie mit Intervention								
RESONATE-2								
Ibr	136	63,4 (19,8)	41 (30) / 85 (63)	5,7 (4,05)	79 (58) / 42 (31) ^a	44 / 48 / 8	2 / 54 / 44	19 / 40 / 40
Clb	133	63,9 (21,4)	33 (25) / 89 (67)	5,2 (3,79)	75 (56) / 44 (33) ^a	41 / 50 / 9	2 / 52 / 47	18 / 46 / 36
Studie für den indirekten Vergleich								
CLL11								
Obi + Clb	333	70,9 (77,6)	158 (68) / 73 (32)	8,0 (3,3) ^b	74 (22) / 259 (78)	k. A. ^c	k. A.	22 / 43 / 35
Rx + Clb	330	66,7 (25,7)	146 (65) / 80 (35)	7,7 (3,0) ^b	84 (25) / 246 (75)	k. A. ^c	k. A.	22 / 41 / 37
Clb	118	69,0 (26,9)	70 (61) / 45 (39)	7,9 (3,3) ^b	26 (22) / 92 (78)	k. A. ^c	k. A.	20 / 42 / 37
COMPLEMENT-1								
Ofa + Clb	221	73,3 (23,9)	61 (29) / 153 (71)	9,3 (4,03)	46 (21) / 175 (79) ^d	39 / 53 / 8	7 / 51 / 42	35 / 33 / 32
Clb	226	72,2 (26,1)	48 (22) / 169 (78)	8,7 (3,48)	50 (22) / 176 (78) ^d	38 / 54 / 8	9 / 51 / 39	31 / 38 / 31
a: Prozentzahlen addieren sich nicht zu 100 % auf. Für die verbleibenden Patienten ist der CIRS-Score unbekannt b: Die CLL11-Studie verwendete den CIRS-Score ohne die CIRS-Kategorie Hämatopoese, stattdessen wurde die Kategorie Hypertonie erfasst. In den Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 wurde die CIRS-Kategorie Hämatopoese verwendet. c: Median ECOG-PS über alle Gruppen war 1. d: Die CIRS-Trennwerte waren in der COMPLEMENT Studie ≤ 10 oder > 10, die Angaben beruhen auf einer eigenen Berechnung mit den Trennwerten ≤ 6 oder > 6 basierend auf MW und SD unter Normalverteilungsannahme. Clb: Chlorambucil; CIRS: cumulative Illness Rating Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Ibr: Ibrutinib; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; Obi: Obinutuzumab; Ofa: Ofatumumab; Rx: Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie								

Anhang B – Abbildung der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der RESONATE-2 Studie

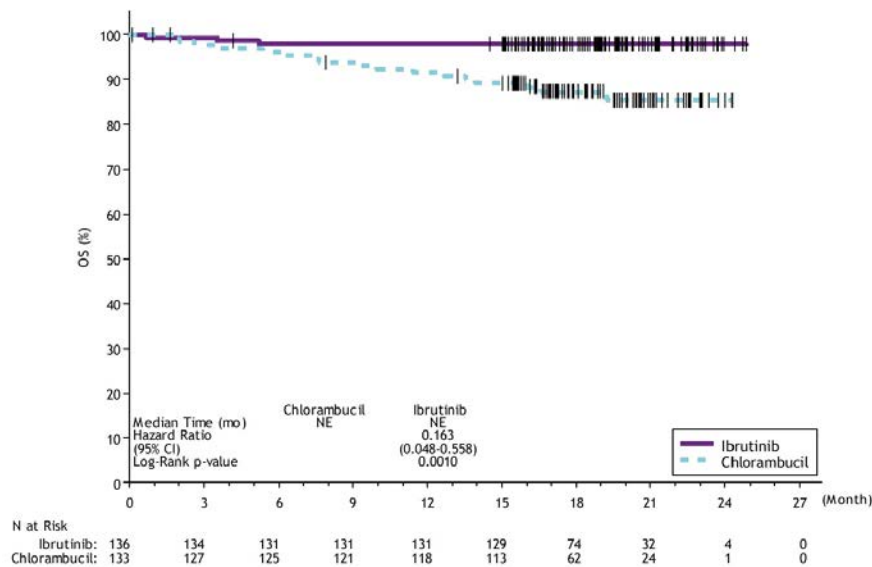


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus der RESONATE-2 Studie für den Vergleich von Ibrutinib mit Chlorambucil (Datenschnitt 28.05.2015).

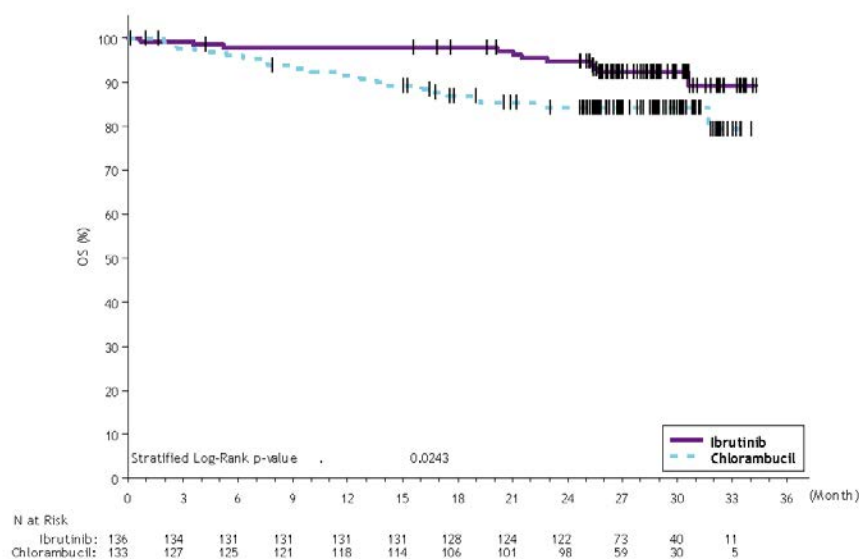


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus der RESONATE-2-Studie für den Vergleich von Ibrutinib mit Chlorambucil (Datenschnitt 29.02.2016).

Anhang C – Ergebnisse zu den vom pU eingeschlossen indirekten Vergleich

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie

Endpunktkategorie	Ibrutinib bzw. Obi + Clb bzw. Rx + Clb bzw.		Chlorambucil		Gruppenunterschied
Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Wirkstoff (Beobachtungs- dauer)					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Studie mit Ibrutinib					
RESONATE-2					
Ibrutinib (18 Monate)	136	3 (2)	133	17 (13)	0,16 [0,05; 0,56]; 0,001
Ibrutinib (28 Monate)	136	11 (8)	133	21 (16)	0,44 [0,21; 0,92]; 0,024
Studie mit Obi + Clb					
CLL11 ^a					
Obi + Clb (10–37 Monate)	238	21 ^b (9)	118	24 ^b (20)	0,41 [0,23; 0,74]; 0,002
Obi + Clb (21–48 Monate)	333	k. A.	118	k. A.	0,47 [0,29; 0,76]; 0,001
Studie mit Rx + Clb					
CLL11 ^a					
Rx + Clb (10–37 Monate)	233	35 ^b (15)	118	24 ^b (20)	0,66 [0,39; 1,11]; 0,11
Rx + Clb (21–48 Monate)	333	k. A.	118	k. A.	0,60 [0,38; 0,94]; 0,024
adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Ibrutinib (18 Monate) vs. Obi + Clb (10–37 Monate)					0,4 [0,1; 1,6]
Ibrutinib (28 Monate) vs. Obi + Clb (10–37 Monate)					1,08 [0,42; 2,76]
Ibrutinib (28 Monate) vs. Obi + Clb (21–48 Monate)					0,94 [0,39; 2,25]
Ibrutinib (18 Monate) vs. Rx + Clb (10–37 Monate)					0,25 [0,06; 0,97]
Ibrutinib (28 Monate) vs. Rx + Clb (10–37 Monate)					0,67 [0,27; 1,64]
Ibrutinib (28 Monate) vs. Rx + Clb (21–48 Monate)					0,74 [0,31; 1,74]
a: Aufgrund des zweistufigen Aufbaus der Studie CLL11 variiert die Beobachtungsdauer stark. Mittelwerte der Beobachtungszeiten zur CLL11-Studie liegen nicht vor.					
b: eigene Berechnung					
c: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [38]					
Clb: Chlorambucil; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; Obi: Obinutuzumab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; Rx: Rituximab; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie

Endpunktkategorie		Ibrutinib bzw. Obi + Clb bzw. Rx + Clb bzw.		Chlorambucil	
Endpunkt	Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Wirkstoff (Beobachtungsdauer)					
Nebenwirkungen^a					
UE (ergänzend dargestellt)					
Studie mit Ibrutinib					
RESONATE-2					
Ibrutinib (18 Monate)		135	133 (99)	132	124 (94)
Studie mit Obi + Clb					
CLL11 ^b					
Obi + Clb (10–37 Monate)		241	227 (94)	116	96 (83)
Studie mit Rx + Clb					
CLL11 ^b					
Rx + Clb (10–37 Monate)		225	205 (91)	116	96 (83)
SUE					
Studie mit Ibrutinib					
RESONATE-2					
Ibrutinib (18 Monate)		135	55 (41)	132	33 (25)
Studie mit Obi + Clb					
CLL11 ^b					
Obi + Clb (10–37 Monate)		241	99 (41)	116	44 (38)
Studie mit Rx + Clb					
CLL11 ^b					
Rx + Clb (10–37 Monate)		225	76 (34)	116	44 (38)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)					
Studie mit Ibrutinib					
RESONATE-2					
Ibrutinib (18 Monate)		135	89 (66)	132	68 (52)
Studie mit Obi + Clb					
CLL11 ^b					
Obi + Clb (10–37 Monate)		241	175 (73)	116	58 (50)
Studie mit Rx + Clb					
CLL11 ^b					
Rx + Clb (10–37 Monate)		225	125 (56)	116	58 (50)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie (Fortsetzung)

Abbruch wegen UE				
Studie mit Ibrutinib				
RESONATE				
Ibrutinib (18 Monate)	135	14 (10)	132	30 (23)
Studie mit Obi + Clb				
CLL11 ^b				
Obi + Clb (10–37 Monate)	241	33 (14)	116	16 (14)
Studie mit Rx + Clb				
CLL11 ^b				
Rx + Clb (10–37 Monate)	225	16 (7)	116	16 (14)
a: Für alle Schadenendpunkte liegt der Gesamtpopulation die Safety-Population zugrunde				
b: Aufgrund des zweistufigen Aufbaus der Studie CLL11 variiert die Beobachtungsdauer stark. Mittelwerte der Beobachtungszeiten zur CLL11-Studie liegen nicht vor.				
Clb: Chlorambucil; CTCAE: Common Terminology of Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; Obi: Obinutuzumab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; Rx: Rituximab; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Anhang D – Vergleich der Nebenwirkungen in den Chlorambucil-Monotherapie-Armen der Studien RESONATE-2 und CLL11

Tabelle 16: UE ≥ 10 % (im PT) in mindestens einem Chlorambucil-Monotherapie-Arm – RCT, indirekter Vergleich: Ibrutinib vs. Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie

Studie PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Chlorambucil N = 132 ^b	Chlorambucil N = 116 ^b
Studie	RESONATE-2 ^c	CLL11 ^c
Gesamtrate UE	124 (94)	96 (83)
Abdominalschmerz	14 (11)	6 (5)
Anaemie	27 (21)	12 (10)
Appetit vermindert	19 (14)	9 (8)
Diarrhoe	22 (17)	13 (11)
Dyspnoe	17 (13)	8 (7)
Erbrechen	27 (21)	14 (12)
Ermuedung	50 (38)	12 (10)
Fieber	19 (14)	8 (7)
Gewicht erniedrigt	16 (12)	k. A.
Husten	20 (15)	8 (7)
Infektion der oberen Atemwege	23 (17)	5 (4)
Neutropenie	30 (23)	21 (18)
Obstipation	21 (16)	12 (10)
Schwindelgefuehl	16 (12)	5 (4)
Thrombozytopenie	17 (13)	9 (8)
Uebelkeit	52 (39)	29 (25)
a: MedDRA: Version 17.1 (RESONATE-2), Version 16.0 (CLL11); PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Safety-Population c: RESONATE-2: Datenschnitt Mai 2015; CLL11: Datenschnitt Mai 2013 k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Hüttmann, Andreas	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?