

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
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.