

## **I 2 Nutzenbewertung**

### **I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

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 01.02.2016 übermittelt.

Der Wirkstoff Ibrutinib ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul I enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets chronische lymphatische Leukämie (CLL).

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit CLL:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist.

Der G-BA unterscheidet gemäß der Zulassung von Ibrutinib 2 Teilanwendungsgebiete innerhalb des Anwendungsgebiets CLL: vorbehandelte Patienten und therapie-naive Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation. Die vorbehandelten Patienten unterteilt der G-BA nochmals in 2 Teilpopulationen. Dementsprechend wird die Bewertung für insgesamt 3 Fragestellungen durchgeführt. Die Fragestellungen sowie die zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Ibrutinib im Anwendungsgebiet CLL

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Idelalisib oder <b>Best-Supportive-Care</b> <sup>b</sup>
2	Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	Idelalisib <sup>c</sup> oder <b>Best-Supportive-Care</b> <sup>b</sup>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

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

c: Im Verlauf der Nutzenbewertung wurde die Zulassung von Idelalisib geändert. Demnach ist Idelalisib in der Erstlinientherapie nur noch zugelassen zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde [1]. Dies hat jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen, da der pU Idelalisib nicht als Vergleichstherapie gewählt hat.

CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der jeweiligen Fragestellung an.

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

### **Fragestellung 1a: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist**

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, lagen keine relevanten Daten für Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt) vor.

Der pU legt für die Fragestellung 1a einen direkten sowie 3 indirekte Vergleiche vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht relevant sind.

***Direkter Vergleich***

Der pU präsentiert die Studie CLL3001 (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab [B-R] vs. Placebo + B-R), in der die Vergleichstherapie nicht patientenindividuell entschieden wurde, sondern in der alle Patienten einheitlich B-R erhielten. In keiner der Leitlinien wird B-R als bevorzugte Wahl gegenüber weiteren dort aufgeführten Therapieoptionen für die Zielpopulation genannt. Der pU belegt nicht, dass B-R für einen Großteil der Studienpopulation die geeignetste Therapie darstellte.

Zudem erfolgte die in den beiden Behandlungsgruppen eingesetzte Therapie nicht zulassungskonform, da nach Aussage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Bendamustin in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit CLL weder in Monotherapie noch im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen ist.

***Nicht adjustierter indirekter Vergleich***

Der pU legt einen nicht adjustierten indirekten Vergleich des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA (Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC) mit dem Placebo + B-R-Arm der Studie CLL3001 vor. Da die Studie CLL3001 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib für die Fragestellung 1a geeignet ist (siehe oben), ist auch der nicht adjustierte indirekte Vergleich, in den diese Studie eingeht, nicht relevant.

***Indirekter Vergleich nach Bucher***

Der pU führte einen indirekten Vergleich nach Bucher zwischen den Studien PCYC-1112-CA (Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC) und OMB114242 (Ofatumumab vs. Physician's Choice) unter Verwendung der Ofatumumab-Arme beider Studien als Brückenkomparator durch.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist aus mehreren Gründen nicht verwertbar.

Im Ofatumumab-Arm der Studie PCYC-1112-CA betrug die Behandlungsdauer maximal 24 Wochen. Im Ofatumumab-Arm der Studie OMB114242 wurden Patienten bis zu 48 Wochen lang behandelt. Wegen der maßgeblich unterschiedlichen Behandlungsdauer in den vom pU vorgelegten Datenschnitten ist somit die für einen Brückenkomparator nötige ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Ofatumumab-Armen beider Studien nicht gegeben. Darüber hinaus entspricht eine 48-wöchige Ofatumumab-Gabe nicht der Zulassung. Diese sieht eine Ofatumumab-Gabe für maximal 24 Wochen vor.

Des Weiteren unterscheiden sich die Gesamtpopulationen beider Studien insbesondere in der Anzahl der Vortherapien. Unter der Annahme, dass der weitaus überwiegende Anteil an Patienten der Studie OMB114242 mindestens doppelt-refraktär war, war dieser Anteil gemäß Definition des pU für eine Chemotherapie nicht geeignet und entsprach demnach nicht der Population der Fragestellung 1a (Chemotherapie angezeigt). Dennoch zieht der pU die Studie OMB114242 im indirekten Vergleich für die Fragestellung 1a heran. Dieser Widerspruch

wird vom pU nicht adressiert. Auch der vom pU zur Angleichung der Studienpopulationen durchgeführte Matching-adjustierte indirekte Vergleich (MAIC) löst dieses Problem nicht.

Zudem liegen in der Publikation zur Studie OMB114242 widersprüchliche Angaben zum Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind daher nicht interpretierbar.

### ***Netzwerk-Meta-Analyse***

Der pU legt eine Netzwerk-Meta-Analyse vor, die eine Sensitivitätsanalyse zum indirekten Vergleich nach Bucher (siehe oben) darstellen soll. Hierzu bindet der pU zusätzlich zu den Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 die Studie GS-1101 (Idelalisib + Ofatumumab vs. Ofatumumab) ein. Angaben zur Studie GS-1101 liegen lediglich in Form einer Posterpräsentation vor. Diese stellt keine geeignete Datengrundlage zur Bewertung der Studienergebnisse dar. Zudem führt das Einbringen der Studie GS-1101 nicht zur Aufhebung der für den indirekten Vergleich beschriebenen grundsätzlichen Nichtverwendbarkeit aufgrund fehlender Eignung der Ofatumumab-Arme als Brückenkomparator.

### **Fragestellung 1b: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist**

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, wurden keine relevanten RCT zum direkten Vergleich von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Idelalisib oder Best supportive Care [BSC]) identifiziert.

Der pU hat für die Fragestellung 1b die Studie PCYC-1112-CA eingeschlossen. Diese Studie vergleicht die Gabe von Ibrutinib mit Ofatumumab, jeweils zusätzlich zu BSC.

Die Studie PCYC-1112-CA entspricht nicht den Einschlusskriterien für die Fragestellung 1b. Der Grund hierfür ist, dass im Vergleichsarm der Studie eine Behandlung mit Ofatumumab erfolgte, sodass der Vergleichsarm nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Idelalisib oder BSC) entsprach. Es wurde dennoch geprüft, inwieweit die Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA auf die Fragestellung 1b übertragbar sind. Die Voraussetzung hierfür war, dass die in beiden Studienarmen zusätzlich zu Ibrutinib beziehungsweise Ofatumumab eingesetzte Begleitmedikation einer BSC entsprach. Die Studie stellt somit einen Vergleich von Ibrutinib + BSC gegenüber Ofatumumab + BSC dar. Auf Endpunktebene wurde der potenzielle Einfluss der zusätzlichen Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm eingeschätzt.

Der pU stellt Ergebnisse für 3 Populationen dar. Keine dieser Populationen bildet die Patientengruppe der Fragestellung 1b (Chemotherapie nicht angezeigt) vollständig ab: Die Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA umfasst eine unbekannte Anzahl an Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist. Bei der vom pU definierten Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten wird zwar davon ausgegangen, dass eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Allerdings ist ein unbekannter Anteil der relevanten Patientenpopulation nicht

berücksichtigt. Beispielsweise adressiert der pU nicht die Frage, weshalb die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion für die Fragestellung 1b nicht berücksichtigt wurden. Es wurde daher auch geprüft, ob die Ergebnisse der verschiedenen vom pU gebildeten Populationen voneinander abweichen.

### ***Studiencharakteristika***

In die Studie PCYC-1112-CA wurden erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL oder SLL eingeschlossen.

Insgesamt wurden 391 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Ibrutinib + BSC (195 Patienten) oder Ofatumumab + BSC (196 Patienten) zugeteilt.

Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten durchgeführt. Im Ofatumumab + BSC-Arm erfolgte die Behandlung mit Ofatumumab über maximal 24 Wochen.

### ***Vom pU definierte Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten***

Der pU bildet aus der Gesamtpopulation die Teilpopulation der Patienten, die auf mindestens zwei Vortherapien refraktär waren (Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten), um die Teilpopulation der Chemotherapie-ungeeigneten Patienten gemäß Fragestellung 1b abzubilden. Die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten umfasste 34 Patienten im Ibrutinib + BSC-Arm und 25 Patienten im Ofatumumab + BSC-Arm.

In der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten hatten im Ibrutinib + BSC-Arm deutlich mehr Patienten einen ECOG-PS von 0 oder eine Tumormasse < 5 cm als im Ofatumumab + BSC-Arm. Außerdem war der Anteil an Patienten mit Zytopenie im Ofatumumab + BSC-Arm höher als im Ibrutinib + BSC-Arm. Durch die Subgruppenbildung ist es somit zu einer ungleichen Verteilung von prognostisch bedeutsamen Faktoren zwischen den Gruppen gekommen.

### ***Einfluss der zusätzlichen Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm***

Die einheitliche zwingende Gabe von Ofatumumab ist nicht für alle Patienten des Vergleichsarms sinnvoller Bestandteil einer patientenindividuellen BSC. Es stellt sich die Frage, inwieweit die zusätzliche Ofatumumab-Gabe die Ergebnisse der Studie beeinflusst (im Vergleich zu einer alleinigen BSC).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird der Einfluss der zusätzlichen Ofatumumab-Gabe als gering angesehen. Zumindest würde – eine lebensverlängernde Wirkung von Ofatumumab vorausgesetzt – der Effekt zuungunsten von Ibrutinib verzerrt. Für diesen Endpunkt sind somit Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib möglich, allerdings bleibt die Größe des Effekts unklar.

Für die Endpunkte Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) ist eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib möglich. So könnten im Ofatumumab + BSC-Arm Ofatumumab-bedingte UE auftreten, die bei alleiniger BSC nicht aufgetreten wären. Dies kann mit einer negativeren Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten sowie mit vermehrtem Auftreten von Symptomen einhergehen. Insgesamt ist für die genannten Endpunkte somit ein relevanter Einfluss von Ofatumumab auf die Studienergebnisse nicht auszuschließen.

### ***Ergebnisse***

Vom Endpunkt Gesamtüberleben abgesehen sind die Ergebnisse zu allen weiteren Endpunkten für den Vergleich gegenüber BSC nicht verwertbar. Grund hierfür ist, dass für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht abschätzbar ist, inwiefern die Daten durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm beeinflusst sind.

Die Ergebnisse zu den anhand der Instrumente FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D erhobenen Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind außerdem mit den folgenden Mängeln behaftet. Zum einen fehlen Angaben zu den Rücklaufquoten der ausgefüllten Fragebogen in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten. Zum anderen fehlen Angaben des pU zu gemischten Modellen mit wiederholten Messungen (MMRM) oder sind unklar.

### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten eine statistisch signifikante Verlängerung unter Ibrutinib + BSC im Vergleich zu Ofatumumab + BSC. Es wird für diesen Endpunkt davon ausgegangen, dass der Effekt von Ibrutinib im Vergleich zu BSC durch die zusätzliche Gabe von Ofatumumab im Vergleichsarm nicht überschätzt wird. Auf dieser Grundlage liegt für Ibrutinib für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor.

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens unterscheidet sich zwischen den Populationen, für die der pU Ergebnisse liefert. Dies ist ein Hinweis darauf, dass sich die Verlängerung des Gesamtüberlebens zwischen der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten und allen weiteren Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, unterscheiden könnte. Daher ist für die Gesamtheit der Studienpatienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, für den Endpunkt Gesamtüberleben das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.

### ***Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib ist für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht auszuschließen. Der Vergleich von Ibrutinib + BSC mit Ofatumumab + BSC kann daher zu einer Unterschätzung der negativen Effekte von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) führen.

Trotz der potenziellen Unterschätzung negativer Effekte von Ibrutinib gegenüber einer BSC werden zudem noch negative Ergebnisse für die Symptomskalen Appetitlosigkeit und Diarrhö sowie für die Rollenfunktion und die Zeit bis zur Verbesserung des emotionalen Empfindens beobachtet. Es ist zwar unklar, in welcher Größenordnung diese Nachteile bei verwertbaren Analysen für alle vorbehandelten Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, bestünden. Es ist allerdings insgesamt nicht auszuschließen, dass dem positiven Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben bedeutsame negative Effekte in der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Ibrutinib + BSC im Vergleich mit Ofatumumab + BSC gegenüberstehen.

#### *Nebenwirkungen (SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm der Studie können UE auftreten, die unter alleiniger BSC gegebenenfalls nicht aufgetreten wären. Die allein auf die Gabe von Ofatumumab zurückzuführenden Anteile an den Gesamtraten der SUE und der schweren UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  sowie an den Abbrüchen wegen UE sind unbekannt. Bei Betrachtung der Ergebnisse zum Ibrutinib + BSC-Arm ist ein höherer Schaden von Ibrutinib + BSC im Vergleich zu alleiniger BSC nicht auszuschließen: Für die Endpunkte SUE und schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wies in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten jeweils mehr als die Hälfte der Patienten im Ibrutinib + BSC-Arm mindestens ein Ereignis auf; 8,8 % der Patienten hatten wegen UE abgebrochen.

Insgesamt ist ein höherer Schaden von Ibrutinib + BSC im Vergleich zu BSC nicht auszuschließen, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Abwägung positiver und negativer Effekte*

Dem Mortalitätsvorteil (Ausmaß nicht quantifizierbar) stehen ein potenziell geringerer Nutzen in der Morbidität (Nachteil für die Endpunkte Appetitlosigkeit und Diarrhö) und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Nachteil für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionales Empfinden) sowie ein potenziell höherer Schaden (schwerwiegende UE / schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC gegenüber. Ein höherer Schaden kann einen Mortalitätsvorteil aufwiegen. Damit ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, nicht belegt.

#### **Fragestellung 2: Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist**

Für Patienten der Fragestellung 2 lagen keine relevanten Daten für einen Vergleich von Ibrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Idelalisib oder BSC) vor.

Der pU zieht auch für diese Fragestellung die Studie PCYC-1112-CA heran und stellt die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion dar.

Die Studie ist für die Fragestellung 2 (Erstlinientherapie) der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Dies ergibt sich insbesondere daraus, dass in die Studie Patienten mit mindestens einer systemischen Vortherapie eingeschlossen wurden. Entsprechend erfolgte im Vergleichsarm (Ofatumumab + BSC) nach der ersten Infusion eine deutlich höhere Dosierung (Wochen 2 bis 8 und anschließend in monatlichen Abständen jeweils 2000 mg je Infusion) als gemäß Fachinformation für therapie-naive Patienten vorgesehen (an Tag 8 von Zyklus 1 und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen 1000 mg je Infusion; Zykluslänge 28 Tage).

Der pU legt keine adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen vor, die hinreichend sicher oder plausibel nachweisen, dass die Effekte patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall die unterschiedliche Vorbehandlung sowie die unterschiedliche Dosierung) beeinflusst werden.

Darüber hinaus liegen für die Ergebnisinterpretation der Studie die gleichen Probleme vor wie für die Fragestellung 1b. So entspricht die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Ofatumumab + BSC) nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Idelalisib oder BSC).

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Für die Fragestellungen 1a und 2 der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet CLL hat der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten vorgelegt.

In der Fragestellung 1b stehen dem Mortalitätsvorteil (Ausmaß nicht quantifizierbar) ein potenziell geringerer Nutzen in der Morbidität und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein potenziell höherer Schaden von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC gegenüber. Ein höherer Schaden kann einen Mortalitätsvorteil aufwiegen. Damit ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib für Patienten der Fragestellung 1b nicht belegt.

Insgesamt gibt es für alle 3 Fragestellungen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie; ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist damit für keine der 3 Patientengruppen belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib im Anwendungsgebiet CLL für die verschiedenen Fragestellungen.



Tabelle 2: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c: Im Verlauf der Nutzenbewertung wurde die Zulassung von Idelalisib geändert. Demnach ist Idelalisib in der Erstlinientherapie nur noch zugelassen zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde [1]. Dies hat jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen, da der pU Idelalisib nicht als Vergleichstherapie gewählt hat.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## II 2 Nutzenbewertung

### II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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 01.02.2016 übermittelt.

Der Wirkstoff Ibrutinib ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul II enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom (MCL).

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL.

Tabelle 1 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.</li> <li>▪ außerhalb der Zulassung: unter Beachtung von Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label-Use): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe<sup>c</sup> und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)</li> </ul>
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten für eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht in Frage kommen.  c: CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CHOP: Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Predniso(lo)n;  FCM-R: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom</p>		

Für die vorliegende Bewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) vorgenommen.

## Ergebnisse

### *Studienpool*

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT PCI-32765MCL3001 (nachfolgend als MCL3001 bezeichnet). In der Studie MCL3001 wurde Ibrutinib mit Temsirolimus verglichen. Temsirolimus ist eine von mehreren Optionen zur Umsetzung einer patientenindividuellen, optimierten Therapie. Die Studie MCL3001 ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patientenpopulation geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib für Patienten abzuleiten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt. Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib für Patienten, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt, können auf Basis dieser Studie nicht abgeleitet werden. Die Nutzenbewertung gliedert sich aufgrund der vorgelegten Daten in die 2 folgenden Teilfragestellungen:

- Fragestellung 1a: erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt
- Fragestellung 1b: erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt

Nur für die Fragestellung 1a liegen Daten vor (Studie MCL3001).

### ***Fragestellung 1a: Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt***

#### *Studiencharakteristika*

Bei der Studie MCL3001 handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Ibrutinib mit Temsirolimus, in die erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL eingeschlossen wurden, die mindestens eine Rituximab-haltige Chemotherapie erhalten haben. Die Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1) aufweisen. Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher sollten nicht eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 280 Patienten randomisiert (139 Patienten in die Ibrutinibgruppe und 141 Patienten in die Temsirolimusgruppe). Die Anwendung von Ibrutinib und Temsirolimus in der Studie entsprach den Angaben der Fachinformation. Andere MCL-Therapien waren für alle Patienten verboten.

#### *Relevante Population*

Für die Fragestellung 1a wird die Teilpopulation der Studie MCL3001 mit  $\geq 3$  Vortherapien als primär relevant angesehen (Ibrutinib n = 54, Temsirolimus n = 56), da Temsirolimus vor allem für spätere Therapielinien infrage kommt. Somit kann für diese Teilpopulation mit einer größeren Sicherheit davon ausgegangen werden, dass Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt, als für Patienten mit  $< 3$  Vortherapien. Allerdings kann Temsirolimus auch teilweise für Patienten mit  $< 3$  Vortherapien der Studie MCL3001 eine

patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher bei Hinweisen auf Effektmodifikation zwischen den Teilpopulationen mit  $< 3$  und  $\geq 3$  Vortherapien nur die Teilpopulation mit  $\geq 3$  Vortherapien, ansonsten die Gesamtpopulation betrachtet.

### *Verzerrungspotenzial*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MCL3001 als niedrig eingestuft.

Verwertbare Ergebnisse liegen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitszustand (erhoben über die visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]) und für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UE) vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird aufgrund eines hohen Anteils von Patienten mit Therapiewechsel in beiden Behandlungsgruppen als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt zum Gesundheitszustand wird aufgrund fehlender Verblindung und bedeutsamer Unterschiede bezüglich fehlender Werte zu Studienbeginn als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen (SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3/4) wird aufgrund bedeutsamer Unterschiede in der Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsgruppen als hoch eingestuft. Darüber hinaus führt für den Endpunkt Abbruch wegen UE die fehlende Verblindung zu hohem Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma [FACT-Lym]) liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies resultiert aus den bedeutsamen Unterschieden in der Beobachtungszeit und der unvollständigen sowie selektiven Ergebnisdarstellung für Responderanalysen.

### *Ergebnisse*

#### ▪ Mortalität

Für die Gesamtpopulation zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

#### ▪ Morbidität – Gesundheitszustand

Für die Gesamtpopulation liegen für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der VAS des EQ-5D, für die mittlere Veränderung ebenso wie für die Zeit bis zur Verschlechterung statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib vor. Um die Relevanz des Ergebnisses zur mittleren Veränderung zu prüfen, wurde die standardisierte

Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'  $g$  betrachtet. Hierbei lag das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Diese Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Für diesen Endpunkt ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Fragebogen FACT-Lym, liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- Nebenwirkungen

- SUE

Für die Gesamtpopulation liegt für den Endpunkt SUE ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ibrutinib vor. Dieses weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Da aber aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten die Richtung der Verzerrung eingeschätzt werden kann (zuungunsten von Ibrutinib) und gleichzeitig ein statistisch signifikanter und zudem deutlicher Effekt zugunsten von Ibrutinib vorliegt, wird von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen. Somit ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus.

- Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation für die Anzahl der Vortherapien ( $< 3$  vs.  $\geq 3$ ) vor. Daher wird für diesen Endpunkt die Teilpopulation mit  $\geq 3$  Vortherapien für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ibrutinib vor. Dieser Endpunkt ist der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zuzuordnen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich nur eine geringfügige Effektstärke. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)

Für die Gesamtpopulation liegt für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3/4) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ibrutinib vor. Analog zum Endpunkt SUE wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen. Somit ergibt sich für den Endpunkt schwere UE ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus.

***Fragestellung 1b: Patienten, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt***

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL vor, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt. Daraus ergibt sich 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 für das Anwendungsgebiet rezidiertes oder refraktäres MCL wie folgt bewertet:

***Fragestellung 1a: Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt***

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

Zusammenfassend gibt es für diese Patienten einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

***Fragestellung 1b: Patienten, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt***

Da der pU keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt, vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib für diese Patienten nicht belegt.

***Zusammenfassung***

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib im Anwendungsgebiet rezidiertes oder refraktäres MCL.

Tabelle 2: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom <sup>b</sup> ,	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.</li> <li>▪ außerhalb der Zulassung: unter Beachtung von Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label-Use): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe<sup>c</sup> und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)</li> </ul>	
a) für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
b) für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten für eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht in Frage kommen.  c: CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoïd, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie  CHOP: Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Predniso(lo)n; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;  NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

## III 2 Nutzenbewertung

### III 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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 01.02.2016 übermittelt.

Der Wirkstoff Ibrutinib ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul III enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Morbus Waldenström bei erwachsenen Patienten.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zu einer patientenindividuellen, optimierten Therapie nach Maßgabe des Arztes (grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [Off-Label-Use]) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder als Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Aus der Zulassung von Ibrutinib ergeben sich 2 Patientenpopulationen, die entsprechend getrennt voneinander zu betrachten sind. Tabelle 1 zeigt die beiden daraus resultierenden Fragestellungen für die Nutzenbewertung unter Angabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 1: Ibrutinib – Fragestellungen der Nutzenbewertung

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben	eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (Off-Label-Use) <sup>b</sup> .
2	zur Erstlinien-Therapie bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie besagt für den Off-Label-Use: „Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20-positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-Lymphome; nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)“  
CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom



Für die vorliegende Bewertung gilt die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

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

Tabelle 2: Ibrutinib – Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
1	erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben	einarmige Studie zur Ibrutinib und retrospektiv aus Krankenakten erhobene Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben für die zweckmäßige Vergleichstherapie
2	zur Erstlinien-Therapie bei erwachsenen Patienten mit, Morbus Waldenström die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	keine Daten

pU: pharmazeutischer Unternehmer

## Ergebnisse

### *Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten*

Mangels randomisierter kontrollierter Studien hat der pU einen historischen Vergleich auf Basis nicht kontrollierter Studien zu Ibrutinib bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Zu Ibrutinib schloss der pU eine einarmige Studie (PCYC-1118E, im vorliegenden Bericht als Studie 1118E bezeichnet) ein. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie legte er retrospektiv aus Krankenakten in Deutschland erhobene Daten vor.

Der vom pU vorgelegte historische Vergleich ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da er zum einen auf einer selektiven Datenauswahl beruht und die selektiv ausgewählten Daten zum anderen auch nicht valide sind. Dies ist insbesondere wie folgt begründet:

- Der pU hat für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine systematische Literaturrecherche durchgeführt, sondern lediglich eine von ihm selektiv ausgewählte Quelle vorgelegt. Dabei handelt es sich um einen Foliensatz zu einer Krankenaktenstudie, die mittels Online-Befragung europäischer Behandlungszentren durchgeführt wurde.
- Der pU betrachtet selektiv nur den Endpunkt Gesamtüberleben, nicht jedoch weitere patientenrelevante Endpunkte wie z. B. unerwünschte Ereignisse, Symptome oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Es bleibt unklar, woher die vom pU vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben stammen. Der vom pU im Dossier eingereichte Foliensatz enthält die vom pU herangezogenen Analysen nicht. Der pU hat zwar in einem Zusatzdokument Überlebenszeitkurven

vorgelegt, allerdings sind die Angaben zwischen dem Foliensatz, dem Zusatzdokument und Modul 4 C des Dossiers an mehreren Stellen diskrepant. Die Methodik der Auswertung zum Gesamtüberleben ist in keinem der Dokumente beschrieben und lässt sich somit nicht nachvollziehen. Es fehlen z. B. Angaben dazu, ob nach Prognosefaktoren adjustiert wurde und wenn ja, nach welchen, ob diese präspezifiziert waren usw.

- Aus den vom pU vorgelegten Dokumenten bleibt unklar, ob die vom pU analysierten Patienten überhaupt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.
- Der pU zieht aus der Krankenaktenanalyse ausschließlich Daten aus Deutschland heran, obwohl diese europaweit durchgeführt wurde. Dies ist im vorliegenden Fall nicht sinnvoll, da die Ibrutinib-Studie 1118E gar nicht in Deutschland, sondern in den USA durchgeführt wurde. Wenn eine Beschränkung der Daten auf Deutschland inhaltlich zwingend erforderlich wäre (z. B. wegen unterschiedlicher Basisrisiken, Versorgungspfade etc.), dann wäre auch die Ibrutinib-Studie des pU für den historischen Vergleich ungeeignet und hätte von ihm konsequenterweise ausgeschlossen werden müssen. Auf Basis der vom pU herangezogenen Daten aus Deutschland postuliert der pU einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ibrutinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Bei Betrachtung der gesamten europäischen Daten zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Ungeachtet dessen liegt der vom pU herangezogene Unterschied nicht in einer Größenordnung, dass sich daraus im Rahmen eines historischen Vergleichs eine Aussage zum Zusatznutzen ableiten ließe.

Für die Fragestellung 1 (Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben), legt der pU daher insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Zusatznutzen von Ibrutinib ist nicht belegt.

***Fragestellung 2: Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind***

Zur Erstlinien-Therapie bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, legt der pU keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Zusatznutzen von Ibrutinib ist nicht belegt.

***Laufende RCT***

Der pU weist darauf hin, dass er derzeit eine RCT (PCYC-1127-CA) zur Indikation Morbus Waldenström an nicht vorbehandelten und an vorbehandelten Patienten mit dem Vergleich von Ibrutinib plus Rituximab mit Placebo plus Rituximab durchführt. Das Studienende ist für Januar 2019 geplant.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib im Anwendungsgebiet Morbus Waldenström bei erwachsenen Patienten.

Tabelle 3: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben	eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (Off-Label-Use) <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
zur Erstlinien-Therapie bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie besagt für den Off-Label-Use: „Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20-positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-Lymphome; nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)“</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.