IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 386

Ibrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A16-04
Version: 1.0
Stand: 28.04.2016

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Ibrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
01.02.2016

Interne Auftragsnummer:
A16-04

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

Hintergrund

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. Ibrutinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2016 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.

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 ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Der Wirkstoff Ibrutinib ist für 3 verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Dokument enthält für jedes dieser Anwendungsgebiete ein Bewertungsmodul. In der nachfolgenden Tabelle werden die Anwendungsgebiete und das jeweils zugehörige Bewertungsmodul benannt.

Tabelle 1: Anwendungsgebiete und zugehörige Bewertungsmodule

Anwendungsgebiet	**Bewertungsmodul**
Chronische lymphatische Leukämie	I
Rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom	II
Morbus Waldenström	III

Jedes Bewertungsmodul gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 jedes Bewertungsmoduls sind die wesentlichen Inhalte der Bewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt den Aufbau eines Bewertungsmoduls im Detail.

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau eines Bewertungsmoduls

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 Bewertung	
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 Dossiervorlagen 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.

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.

Ibrutinib

Bewertungsmodul I

Chronische lymphatische Leukämie

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Hüttmann, Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen

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

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Stefan Kobza
- Christiane Balg
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Fabian Lotz
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Siw Waffenschmidt

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 ..... I.vi
Abbildungsverzeichnis ..... I.viii
Abkürzungsverzeichnis ..... I.ix
I 1 Hintergrund I.1
I 2 Nutzenbewertung I.2
I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung I.2
I 2.2 Fragestellung I.11
I 2.3 Fragestellung 1a: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist I.12
I 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1a) I.12
I 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1a) I.16
I 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1a) I.16
I 2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1a) I.16
I 2.4 Fragestellung 1b: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist I.17
I 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1b) I.17
I 2.4.1.1 Studienpool des pU (Fragestellung 1b) I.17
I 2.4.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 1b) I.18
I 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b) I.25
I 2.4.2.1 Betrachtete Endpunkte (Fragestellung 1b) I.25
I 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1b) I.28
I 2.4.2.3 Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA (Fragestellung 1b) I.28
I 2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 1b) I.31
I 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1b) I.32
I 2.4.4 Liste der Studien des pU (Fragestellung 1b) I.32
I 2.5 Fragestellung 2: Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist I.34
I 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2) I.34
I 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2) I.35
I 2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2) I.35
I 2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) I.35
I 2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung I.35

I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers I.37
I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....I.37
I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....I.37
I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....I.37
I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....I.39
I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....I.41
I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....I.41
I 2.7.2.3.2 Studienpool.....I.45
I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....I.46
I 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....I.46
I 2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial.....I.47
I 2.7.2.4.3 Ergebnisse.....I.47
I 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....I.54
I 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....I.54
I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....I.54
I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....I.54
I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....I.54
I 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....I.55
I 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....I.56
I 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....I.56
I 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....I.56
I 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....I.57
I 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....I.57
I 3 Kosten der Therapie.....I.58
I 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....I.58
I 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....I.58
I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf.....I.58

I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation I.58
I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... I.59
I 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..... I.59
I 3.2.1 Behandlungsdauer I.61
I 3.2.2 Verbrauch I.61
I 3.2.3 Kosten..... I.62
I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... I.62
I 3.2.5 Jahrestherapiekosten..... I.62
I 3.2.6 Versorgungsanteile I.63
I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung..... I.63
I 4 Zusammenfassung der Bewertung..... I.64
I 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet..... I.64
I 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie I.64
I 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... I.65
I 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung I.66
I 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.67
I 5 Literatur I.69
I Anhang A – Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben..... I.73
I Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen..... I.74
I Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)..... I.82

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Ibrutinib im Anwendungsgebiet CLL I.3
Tabelle 2: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens I.10
Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Ibrutinib im Anwendungsgebiet CLL I.11
Tabelle 4: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.18
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie des pU – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.20
Tabelle 7: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.23
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.24
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.27
Tabelle 10: Ergebnisse (Überlebenszeit) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.29
Tabelle 11: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens I.36
Tabelle 12: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens I.64
Tabelle 13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation I.65
Tabelle 14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient I.66
Tabelle 15: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten, Zeit bis zum Ereignis, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.74
Tabelle 16: Häufige UE (Gesamtpopulation, ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.75
Tabelle 17: Häufige SUE (Gesamtpopulation, ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.77
Tabelle 18: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Gesamtpopulation, ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.78
Tabelle 19: Häufige Abbrüche wegen UE (Gesamtpopulation, ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.79

Tabelle 20: Häufige UE (Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten, ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC.....I.80
Tabelle 21: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC.....I.81

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus der Studie PCYC-1112-CA (Gesamtpopulation, ohne Zensierung bei Behandlungswechsel, Datenschnitt 07.09.2014) – Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC I.73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
B-R	Bendamustin + Rituximab
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Clb-R	Chlorambucil + Rituximab
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FC-R	Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison (Matching-adjustierter indirekter Vergleich)
MID	Minimal important Difference (minimaler bedeutsamer Unterschied)
MMRM	Mixed Models for Repeated Measurements (gemischte Modelle mit wiederholten Messungen)
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Small lymphocytic Lymphoma (kleinzelliges B-Zell-Lymphom)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibrutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Ibrutinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / 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 bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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.

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 therapienaive 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

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
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 **Best-Supportive-Care**[b]
2	Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	Idelalisib[c] oder **Best-Supportive-Care**[b]

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 therapienaive 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**[a]	**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.	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Idelalisib oder **Best-Supportive-Care**[b]	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-immuntherapie ungeeignet ist	Idelalisib[c] oder **Best-Supportive-Care**[b]	Zusatznutzen nicht belegt

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.
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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.2 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 chronischer lymphatischer Leukämie (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 therapienaive 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 3 dargestellt.

Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Ibrutinib im Anwendungsgebiet CLL

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
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 **Best-Supportive-Care**[b]
2	Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	Idelalisib[c] oder **Best-Supportive-Care**[b]

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.

I 2.3 Fragestellung 1a: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

I 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1a)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib (Stand zum 12.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 12.11.2015)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 02.11.2015)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.12.2015)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 12.02.2016)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum Vergleich von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Fragestellung 1a RCT sowohl zu einem direkten als auch zu indirekten Vergleichen einschließt.

Direkter Vergleich

Die Studie CLL3001 [2] ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (B-R) mit Placebo + B-R. In beiden Behandlungsarmen waren Begleittherapien erlaubt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL oder kleinzelligem B-Zell-Lymphom (SLL) mit mindestens einer systemischen Vortherapie. Es wurden 578 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, jeweils 289 Patienten in den Ibrutinib + B-R-Arm und den Placebo + B-R-Arm.

Die Studie CLL3001 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die Vergleichstherapie für die Patienten in der Studie nicht patientenindividuell entschieden wurde, sondern alle Patienten einheitlich B-R erhielten. Die Kombination aus B-R kann für einen Teil der Patienten in der Studie zwar eine Option darstellen, jedoch führen die Leitlinien [3-5] B-R als eine von mehreren Therapieoptionen für die Zielpopulation auf. In keiner der

Leitlinien wird B-R als bevorzugte Wahl gegenüber weiteren dort aufgeführten Therapieoptionen für die Zielpopulation genannt. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [3] ist die Gabe von B-R auf die Behandlung von Patienten mit Spätrezidiven beschränkt und stellt auch dort nur eine von verschiedenen anderen Optionen dar. Der pU belegt nicht, dass B-R für einen Großteil der Studienpopulation die geeignetste Therapie darstellte. Auch diskutiert der pU nicht, inwieweit andere, prinzipiell zur Auswahl stehende Therapieoptionen unter klinischen Aspekten nicht vorzuziehen waren. Diese weiteren Therapieoptionen waren im Vergleichsarm ausgeschlossen.

Zudem erfolgte die in den beiden Behandlungsgruppen eingesetzte Therapie nicht zulassungskonform. Nach Aussage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [6] ist Bendamustin in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit CLL weder in Monotherapie noch im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen. Somit entspricht weder der Vergleichsarm (Placebo + B-R) noch der Interventionsarm (Ibrutinib + B-R) den Zulassungsvoraussetzungen.

Insgesamt erlaubt die Studie CLL3001 keinen Vergleich von Ibrutinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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) [7] 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 [8] zwischen den Studien PCYC-1112-CA (Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC) und OMB114242 (Ofatumumab vs. Physician’s Choice) [9] unter Verwendung der Ofatumumab-Arme beider Studien als Brückenkomparator durch.

Die Studie PCYC-1112-CA wurde vom pU auch für die Fragestellung 1b herangezogen. Das Design und die Patientencharakteristika dieser Studie sind daher in Abschnitt I 2.4.1.2 beschrieben.

Die Studie OMB114242 ist eine offene RCT zum Vergleich von Ofatumumab mit einer patientenindividuell festgelegten Therapie (Physician’s Choice). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Fludarabin-refraktärer CLL und mindestens 2 Vortherapien. Es wurden 122 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, 79 Patienten in den Ofatumumab-Arm und 43 Patienten in den Physician’s-Choice-Arm. Im Ofatumumab-Arm der Studie OMB114242 wurden Patienten, die nach einer Behandlung über 24 Wochen keine Krankheitsprogression aufwiesen, infolge einer zweiten Randomisierung entweder bis zu weitere 24

Wochen behandelt oder ohne weitere Ofatumumab-Gabe weiterbeobachtet. Die Patienten wurden bis zum Studienaustritt oder bis zum Studienende (60 Monate) nachbeobachtet.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nach Bucher ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aus mehreren Gründen nicht verwertbar. Diese werden im Folgenden erläutert.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die für einen Brückenkomparator nötige ausreichende Ähnlichkeit ist zwischen den Ofatumumab-Armen beider Studien nicht gegeben. Ein maßgeblicher Grund hierfür ist die unterschiedliche Behandlungsdauer: Die maximale Behandlungsdauer im Ofatumumab-Arm der Studie PCYC-1112-CA betrug 24 Wochen. Im Ofatumumab-Arm der Studie OMB114242 wurden 24 von 79 (etwa 30 %) Patienten aufgrund der oben beschriebenen zweiten Randomisierung bis zu 48 Wochen mit Ofatumumab behandelt.

Der pU liefert zur Studie OMB114242 nur den Datenschnitt nach 48 Wochen, zu dem bereits 21 von 79 (etwa 27 %) Patienten des Ofatumumab-Arms die Behandlung nach Woche 24 entweder bis Woche 48 oder bis Krankheitsprogression oder Tod fortgesetzt hatten. Daten zum Zeitpunkt nach 24 Wochen, also bis zum Zeitpunkt der zweiten Randomisierung, legt der pU nicht vor. Auch sind aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeiträume die Ergebnisse beider Studien – beispielsweise zu Nebenwirkungen – nicht vergleichbar. Zeitadjustierte Analysen liegen nicht vor.

Darüber hinaus entspricht eine 48-wöchige Ofatumumab-Gabe nicht der Zulassung. Diese sieht eine Ofatumumab-Gabe für maximal 24 Wochen vor [10].

Weiterhin liegen in der Publikation zur Studie OMB114242 nicht eindeutige Angaben zum Endpunkt Gesamtüberleben vor. So sind der Publikation für den Ofatumumab-Arm 10 (Flussdiagramm), 24 (Text) oder maximal 23 (Kaplan-Meier-Analyse) Todesfälle vor der 2. Randomisierung zu entnehmen [9].

Vortherapien und Eignung für eine Chemotherapie

Die Gesamtpopulationen beider Studien unterscheiden sich insbesondere in der Anzahl der Vortherapien (Median [Minimum; Maximum] PCYC-1112-CA: 2 [1; 13] im Ofatumumab-Arm, 3 [1; 12] im Ibrutinib-Arm; OMB114242: 4 [2; 16] im Ofatumumab-Arm, 3 [2; 11] im Physician's-Choice-Arm). Unter der Annahme, dass die Patienten in der Regel refraktär auf Vortherapien waren, war der weitaus überwiegende Anteil an Patienten der Studie OMB114242 mindestens doppelt-refraktär. Gemäß Definition des pU sind doppelt-refraktäre Patienten für eine Chemotherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt I 2.4.1.2) und entsprechen 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.

Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC)

Der pU führt auch einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) über eine sogenannte MAIC-Population durch, in der er nach eigener Aussage nur die den Einschlusskriterien der Studie OMB114242 entsprechenden Patienten berücksichtigt. Für diese Population erfolgt eine neue Gewichtung. Der pU legt nicht dar, welche Patientencharakteristika für die Gewichtung verwendet werden und welche Gewichte er aus der Studie OMB114242 ableitet. Damit bleibt unklar, ob und hinsichtlich welcher Eigenschaften die MAIC-Population mit der Population der Studie OMB114242 vergleichbar ist. Davon abgesehen können Unterschiede zwischen den Populationen der Studien weiterhin bestehen, wenn sie durch nicht erhobene oder nicht berichtete Charakteristika zwangsläufig unberücksichtigt bleiben. So ist unklar, ob sich die Patienten in prognostischen Faktoren wie der Art der Vorbehandlung in den Ofatumumab-Armen oder den erlaubten oder nicht erlaubten Begleitbehandlungen unterscheiden, da hierzu auf Basis des Dossiers keine Angaben für die Studie OMB114242 vorliegen.

Es ist zu beachten, dass eine MAIC-Analyse nicht das Problem lösen kann, dass in der Studie OMB114242 Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie nicht geeignet war (siehe oben) und die somit nicht der Population der Fragestellung 1a entsprechen.

Zusammenfassende Einschätzung

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nach Bucher ist aus den oben genannten Punkten nicht verwertbar. Auf eine Prüfung weiterer Aspekte zur Verwertbarkeit des indirekten Vergleichs wurde verzichtet.

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 [11] ein. Die Studie GS-1101 ist eine offene noch laufende RCT der Phase 3 und vergleicht Idelalisib + Ofatumumab mit Ofatumumab. Eingeschlossen wurden 261 erwachsene Patienten mit rezidivierter CLL.

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.

Die vom pU vorgelegte Netzwerk-Meta-Analyse wird daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib nicht herangezogen.

Zusammenfassung

Insgesamt wurden für die Fragestellung 1a keine relevanten direkten oder indirekten Vergleiche von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

I 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1a)

Der pU hat für Fragestellung 1a keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1a)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1a)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für die Fragestellung 1a keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

I 2.4 Fragestellung 1b: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

I 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1b)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib (Stand zum 12.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 12.11.2015)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 02.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 12.02.2016)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine relevanten RCT zum direkten Vergleich von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Idelalisib oder Best supportive Care [BSC]) identifiziert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Fragestellung 1b die Studie PCYC-1112-CA für den direkten Vergleich einschließt. Diese Studie vergleicht die Gabe von Ibrutinib mit Ofatumumab.

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.

I 2.4.1.1 Studienpool des pU (Fragestellung 1b)

In der Nutzenbewertung wurde die in den folgenden Tabellen aufgeführte Studie betrachtet.

Tabelle 4: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie[a] (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PCYC-1112-CA	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt I 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die Studie PCYC-1112-CA.

Im Folgenden werden die Studiencharakteristika sowie die Ergebnisse (sofern verwertbare Auswertungen vorlagen) dargestellt und beschrieben. Die Darstellung erfolgt dabei für die vom pU definierte Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten, da angenommen wird, dass diese eine bessere Näherung an die relevante Patientenpopulation der Fragestellung 1b darstellt als die Gesamtpopulation.

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; der pU weist selbst darauf hin, dass gegebenenfalls weitere Patienten der Gesamtpopulation für eine Chemotherapie nicht geeignet waren. Jedoch 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. Gegebenenfalls relevante Abweichungen zwischen den Effektschätzern für die genannten Populationen führten dazu, dass die Ergebnisse der vom pU definierten Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten gegebenenfalls relevant von den Ergebnissen aller Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, abweichen. In diesem Fall war das Ausmaß des Effekts für die Patienten gemäß Fragestellung 1b nicht quantifizierbar.

I 2.4.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 1b)

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die vom pU zur Nutzenbewertung eingeschlossene Studie.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie des pU – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
PCYC-1112-CA	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL oder SLL, aktiver Erkrankung, mindestens einer systemischen Vortherapie, nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet, ECOG-PS ≤ 1, nachweisbarem Befall der Lymphknoten (mindestens ein Lymphknoten > 1,5 cm)	Ibrutinib + BSC (N = 195) Ofatumumab + BSC (N = 196) Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten[b]: Ibrutinib + BSC (n = 34) Ofatumumab + BSC (n = 25)	Screening: ≤ 28 Tage vor erster Gabe der Studienmedikation Behandlungsdauer: bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten; im Ofatumumab-Arm maximal 24 Wochen[c] Nachbeobachtung: bis Tod, Loss to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	67 Studienzentren in Australien, Frankreich, Italien, Irland, Österreich, Polen, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 06/2012–laufend Datenschnitte: 18.12.2013[d] 06.10.2014	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Diese Teilpopulation wird vom pU als Chemotherapie-ungeeignet definiert. Weitere Patienten der Gesamtpopulation, die aus anderen Gründen als Chemotherapie-ungeeignet gelten können, bleiben dabei unberücksichtigt. Diese Teilpopulation stellt daher nicht die vollständige relevante Teilpopulation aller Chemotherapie-ungeeigneten Patienten der Studie PCYC-1112-CA dar.
c: nach bestätigter Krankheitsprogression Möglichkeit des Behandlungswechsels zu Ibrutinib + BSC
d: Angegeben ist das Datum der Datenbankextraktion. Der klinische Datenschnitt war am 06.11.2013.

BSC: Best supportive Care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges B-Zell-Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
PCYC-1112-CA	Ibrutinib 420 mg/Tag oral[a]	Ofatumumab i. v.[a] ▪ Woche 1: 300 mg als Initialdosis ▪ Wochen 2 – 8: 2000 mg wöchentlich ▪ Wochen 12 – 24: 2000 mg alle 4 Wochen	Erlaubte Begleitmedikation: ▪ Antiemetika ▪ Standard-Medikation zur unterstützenden Behandlung ▪ Wachstumsfaktoren (Filgrastim und Pegfilgratim) ▪ Patienten mit TLS-Risiko: harnsäuresenkende Therapie (Allopurinol oder Febuxostat) Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ Chemotherapie ▪ Immuntherapie ▪ Kortikosteroide (> 20 mg/Tag Prednison entsprechend) ▪ Radiotherapie

a: bei Toxizität bis Grad ≤ 3 Unterbrechung der Behandlung bis Grad ≤ 1 erreicht; falls Grad ≤ 1 bis Tag 28 nicht erreicht: Abbruch der Behandlung; bei Grad 4 Abbruch der Behandlung

BSC: Best supportive Care; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlyse-Syndrom; vs.: versus

Studiendesign

Die Studie PCYC-1112-CA ist eine randomisierte, offene Zulassungsstudie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL oder SLL, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten hatten, die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet waren und die einen nachweisbaren Befall der Lymphknoten zeigten.

Insgesamt wurden 391 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Ibrutinib + BSC (195 Patienten) oder Ofatumumab + BSC (196 Patienten) zugeteilt. Zusätzlich war für alle Patienten eine supportive Therapie erlaubt. Hiervon ausgeschlossen waren Chemotherapie, Immuntherapie, Kortikosteroide (> 20 mg/Tag Prednison entsprechend) und Radiotherapie. Die Patienten mussten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher wurden nicht eingeschlossen.

Die Stratifizierung der Patienten erfolgte basierend auf den beiden Faktoren Refraktärität auf ein Purinanalogon- und Anti-CD20-enthaltendes Chemoimmuntherapie-Regime sowie Vorliegen einer 17p-Deletion.

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. Nach bestätigter Krankheitsprogression hatten

Patienten des Ofatumumab + BSC-Arms die Möglichkeit des Behandlungswechsels zu Ibrutinib + BSC. Zum 1. Datenschnitt (18.12.2013) hatten in der Gesamtpopulation 57 (29,1 %) und zum 2. Datenschnitt (06.10.2014) 123 (62,8 %) von 196 Patienten des Ofatumumab + BSC-Arms in den Ibrutinib + BSC-Arm gewechselt. Für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten liegen keine entsprechenden Angaben vor.

Einschätzung der Studie für die Berücksichtigung zur Ableitung eines Zusatznutzens

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. Der pU weist darauf hin, dass gegebenenfalls für weitere Patienten der Gesamtpopulation der Studie eine Chemotherapie nicht geeignet war.

Die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten stellt nicht die vollständige relevante Patientenpopulation für die Fragestellung 1b dar (siehe auch Abschnitt I 2.7.2.4.1).

Zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm

Einfluss auf die Ergebnisse

Die in der Studie PCYC-1112-CA eingesetzte Vergleichstherapie (Ofatumumab + BSC) entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Idelalisib oder BSC). Aus Sicht des pU kommt für die Population der Fragestellung 1b grundsätzlich eine Behandlung mit Ofatumumab in Frage. Mit Verweis auf die vom pU eingeschlossene Studie PCYC-1112-CA argumentiert der pU, dass die Vergleichstherapie aufgrund der supportiven Therapie, die zusätzlich zu Ofatumumab eingesetzt wurde, als BSC anzusehen sei und keine Mindertherapie darstelle.

Die Studie ist nicht darauf ausgerichtet, die Gabe von Ibrutinib mit einer alleinigen BSC zu vergleichen. Eine einheitliche zwingende Gabe von Ofatumumab ist nicht für alle Patienten des Vergleichsarms sinnvoller Bestandteil einer patientenindividuellen BSC. Es stellt sich jedoch die Frage, inwieweit die zusätzliche Ofatumumab-Gabe die Ergebnisse der Studie beeinflusst (im Vergleich zu einer alleinigen BSC). Die Richtung des Einflusses kann sich zwischen den Endpunkten unterscheiden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird der Einfluss der zusätzlichen Ofatumumab-Gabe eher 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 die Abschätzung eines Einflusses hingegen komplexer. Für diese Endpunkte können weder positive noch negative Effekte von Ofatumumab im Vergleichsarm der Studie ausgeschlossen werden. Eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib ist möglich. So könnten im Ofatumumab + BSC-Arm Ofatumumab-bedingte UE (insbesondere schwerwiegende und schwere mit CTCAE-Grad ≥ 3) auftreten, die bei alleiniger BSC nicht aufgetreten wären. Das vermehrte Auftreten von UE kann mit einer negativeren Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten sowie mit vermehrtem Auftreten von Symptomen einhergehen. Die zusätzliche Ofatumumab-Gabe kann sich allerdings auch positiv auf die Morbiditätsendpunkte auswirken. Insgesamt ist für die genannten Endpunkte somit ein relevanter Einfluss von Ofatumumab auf die Studienergebnisse nicht auszuschließen.

Außerdem ist zu beachten, dass sich die BSC – wenn sie mit Ofatumumab kombiniert wird – aus anderen Komponenten oder deren Dosierungen zusammensetzen kann als eine alleinige BSC.

Diese Überlegungen werden bei der Betrachtung der Studie sowie der Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Für die einzelnen Endpunkte wird in Abschnitt I 2.4.2.3 jeweils beschrieben, inwieweit auf Basis der vorliegenden Daten in dieser Studie Aussagen zum Zusatznutzen möglich sind.

Ergänzender Hinweis zur Zulassungsbeschränkung von Ofatumumab

Ofatumumab ist gemäß den Angaben in der Fachinformation [10] bei Patienten mit refraktärer CLL nur angezeigt, wenn sie sowohl auf Fludarabin als auch auf Alemtuzumab refraktär sind. In der Gesamtpopulation hatten nur 33 von 196 (etwa 17 %) Patienten des Ofatumumab + BSC-Arms Alemtuzumab als vorige Therapie erhalten. Mindestens 163 (83 %) Patienten des Ofatumumab + BSC-Arms erfüllten somit die Zulassungsvoraussetzung einer Refraktärität auf sowohl Fludarabin als auch Alemtuzumab nicht. Zur Anzahl der nicht zulassungsgemäß behandelten Patienten in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten liegen keine entsprechenden Angaben vor.

Hierbei ist zu beachten, dass Alemtuzumab in Deutschland keine Zulassung mehr hat und somit im deutschen Versorgungsalltag einen geringen Stellenwert besitzt. Der pU weist im Dossier selbst darauf hin, dass Alemtuzumab außerhalb eines Härtefallprogramms zur Behandlung der CLL nicht mehr frei verfügbar ist.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 7 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 7: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
PCYC-1112-CA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Studienende, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	nach Ende der Behandlung bis zur Progression oder Studienende
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	nach Ende der Behandlung bis zur Progression oder Studienende
Fatigue (FACIT-Fatigue)	nach Ende der Behandlung bis zur Progression oder Studienende
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
erhoben mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	nach Ende der Behandlung bis zur Progression oder Studienende
Nebenwirkungen	
alle UE-Endpunkte	bis 30 Tage nach der letzten Behandlung

BSC: Best supportive Care; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die geplante Nachbeobachtung der Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte bis zum Tod, Studienende, der Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up. Für die anderen Endpunkte war geplant, die Patienten nach Ende der Studienbehandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Studienende zu beobachten – bis auf UE, für die die Patienten bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung beobachtet werden sollten.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten in der Studie PCYC-1112-CA.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie **Charakteristika** **Kategorie**	**Ibrutinib + BSC**	**Ofatumumab + BSC**
Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten	**N = 34**	**N = 25**
Alter [Jahre], M [Min; Max]	66 [44; 79]	64 [37; 78]
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	36 / 64
Ethnie, %		
weiß	76	88
schwarz	9	8
asiatisch / multipel	6[a]	0[a]
unbekannt	9	4
Zeit seit Diagnose [Monate], M [Min; Max]	92 [15; 316]	97 [9; 260]
Histologie bei Diagnose, n (%)		
CLL	32 (94,1)	22 (88,0)
SLL	2 (5,9)	3 (12,0)
Rai-Stadium bei Screening, n (%)		
0	1 (2,9)	0 (0)
I	12 (35,3)	10 (40,0)
II	5 (14,7)	2 (8,0)
III	1 (2,9)	2 (8,0)
IV	15 (44,1)	11 (44,0)
ECOG-PS, n (%)		
0	20 (58,8)	5 (20,0)
1	14 (41,2)	20 (80,0)
Tumormasse, n (%)		
< 5 cm	16 (47,1)	7 (28,0)
≥ 5 cm	18 (52,9)	18 (72,0)
Chromosomenanomalie del11q, n (%)	12 (35,3)	5 (20,0)
Chromosomenanomalie del17p, n (%)	9 (26,5)	7 (28,0)
Zytopenie gesamt, n (%)	20 (58,8)	19 (76,0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

a: eigene Berechnung

BSC: Best supportive Care; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angaben; M: Median; Max: Maximum; Min: Minimum; m: männlich; N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges B-Zell-Lymphom; w: weiblich; vs.: versus

In der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten der Studie PCYC-1112-CA waren die Charakterisierungsmerkmale zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgewogen.

Die Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt. Etwa zwei Drittel der Patienten waren Männer. Die Diagnosestellung war für die Patienten des Ibrutinib + BSC-Arms vor 92 und für die Patienten des Ofatumumab + BSC-Arms vor 97 Monaten erfolgt. In beiden Behandlungsgruppen wiesen die Patienten beim Screening überwiegend ein Rai-Stadium von I oder IV auf.

Im Ibrutinib + BSC-Arm hatte ein deutlich größerer Anteil an Patienten einen ECOG-PS von 0 (etwa 59 %) als im Ofatumumab + BSC-Arm (20 %). Darüber hinaus war im Ofatumumab + BSC-Arm der Anteil an Patienten mit einer Tumormasse ≥ 5 cm deutlich höher (72 %) als der der Patienten mit einer Tumormasse < 5 cm (28 %). Im Ibrutinib + BSC-Arm hingegen waren die Anteile an Patienten in den beiden Kategorien ähnlich (etwa 53 % versus etwa 47 %). Der Anteil an Patienten mit Zytopenie war im Ofatumumab + BSC-Arm höher (76 %) als im Ibrutinib + BSC-Arm (etwa 59 %). Durch die Subgruppenbildung ist es somit zu einer ungleichen Verteilung von prognostisch bedeutsamen Faktoren zwischen den Gruppen gekommen.

Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen lagen für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten nicht vor.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten liegen weder zur Behandlungsdauer noch zur Nachbeobachtungszeit Daten vor.

I 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b)

I 2.4.2.1 Betrachtete Endpunkte (Fragestellung 1b)

In der Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, gemessen über die Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30)
  - Gesundheitszustand, gemessen über die European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)
  - Fatigue, gemessen über die Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(FACIT)-Fatigue

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen über die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UE (SUE)
  - Abbruch wegen UE
  - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der betrachteten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 A weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt I 2.7.2.4.3). Die Begründung zur Auswahl der betrachteten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung befindet sich in Abschnitt I 2.7.2.4.3.

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in der betrachteten Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie	**Endpunkte**							
	Gesamtüberleben	**Symptomatik (EORTC QLQ-C30)[a]**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Fatigue (FACIT-Fatigue)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)[b]**	**SUE**	**Abbruch wegen UE**	**schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
PCYC-1112-CA								
Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten	ja	nein[c, d]	nein[c, d]	nein[c, d]	nein[c, d]	nein[c]	nein[c]	nein[c]

a: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3
b: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3
c: keine für den Vergleich gegenüber BSC verwertbaren Daten vorhanden, da nicht abschätzbar ist, inwiefern die Daten durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm beeinflusst sind
d: keine verwertbaren Daten vorhanden wegen fehlender Angaben zu Rücklaufquoten
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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 (für eine Erläuterung zur Einschätzung der Verwertbarkeit der Daten siehe Abschnitt I 2.4.2.3).

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. Es fehlen Angaben zu den Rücklaufquoten der ausgefüllten Fragebogen in der vom pU definierten Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten. Unklar ist, welcher Zeitraum für die Berechnungen anhand gemischter Modelle mit wiederholten Messungen (MMRM) genutzt wurde. Weiterhin gibt es Diskrepanzen in den MMRM-Angaben, die vom pU nicht erklärt werden. Beispielsweise ist in Modul 4 A für die Gesamtpopulation die Anzahl an Patienten, für die Ergebnisse zur EQ-5D VAS zu

Studienbeginn vorliegen, für den Ofatumumab + BSC-Arm mit 147 angegeben, während in die MMRM-Berechnungen zur Berechnung der Veränderung gegenüber Studienbeginn für 158 Patienten Ergebnisse späterer Auswertungszeitpunkte eingingen. Des Weiteren ist der Mittelwert der EQ-5D VAS zu Studienbeginn bei der MMRM-Berechnung in Modul 4 A mit 71,5 (Ibrutinib + BSC-Arm) und 71,1 (Ofatumumab + BSC-Arm) und im Studienbericht mit 65,8 (Ibrutinib + BSC-Arm) und 65,9 (Ofatumumab + BSC-Arm) deutlich niedriger angegeben.

I 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1b)

Eine dezidierte Bewertung des Verzerrungspotenzials (sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene) ist in der vorliegenden Situation (Abweichung des Vergleichsarms (Ofatumumab + BSC) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie [BSC]) nicht sinnvoll.

Das Vorgehen des pU weicht insofern ab, als er das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet und auf Basis seiner Einschätzung Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitet.

I 2.4.2.3 Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA (Fragestellung 1b)

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ibrutinib + BSC mit Ofatumumab + BSC bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL zusammen. Für die Teilpopulationen der doppelt-refraktären Patienten sowie der Patienten mit 17p-Deletion legte der pU keine Kaplan-Meier-Kurven vor. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation befinden sich in I Anhang A.

Tabelle 10: Ergebnisse (Überlebenszeit) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie **Endpunkt** **Population**	**Ibrutinib + BSC**		**Ofatumumab + BSC**		**Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC**
	N	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
PCYC-1112-CA					
Mortalität					
Gesamtüberleben (Datenschnitt 06.10.2014)					
Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten	34	n. e. k. A.	25	n. e. k. A.	0,19 [0,06; 0,62]; 0,002[b]
Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion[c]	63	n. e. k. A.	64	n. e. k. A.	0,49 [0,23; 1,01]; 0,0496[d]
Gesamtpopulation[c]	195	n. e. k. A.	196	n. e. k. A.	0,52 [0,32; 0,84]; 0,007[e]
Morbidität	keine verwertbaren Daten[f, g]				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine verwertbaren Daten[f, g]				
Nebenwirkungen	keine verwertbaren Daten[f]				

a: Log-Rank-Test
b: Ergebnis bei Zensierung bei Behandlungswechsel: HR [95 %-KI]: 0,11 [0,03; 0,39]; p < 0,001
c: ergänzend dargestellt; die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten umfasst nicht alle Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist
d: Ergebnis bei Zensierung bei Behandlungswechsel: HR [95 %-KI]: 0,42 [0,20; 0,91]; p = 0,023
e: Ergebnis bei Zensierung bei Behandlungswechsel: HR [95 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,80]; p = 0,005
f: da nicht abschätzbar ist, inwiefern die Daten für den relevanten Vergleich (Ibrutinib vs. BSC) durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm beeinflusst sind
g: wegen fehlender Angaben zu Rücklaufquoten der Fragebogen und zum Auswertungszeitraum der Analyse für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten

BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Im Folgenden wird für die einzelnen Endpunkte jeweils eingeschätzt, inwieweit die Ergebnisse trotz der genannten Probleme (Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die zusätzliche Gabe von Ofatumumab; nicht vollständig berücksichtigte Patientenpopulation für die Fragestellung 1b) auf die Fragestellung 1b übertragbar sind.

Mortalität

Gesamtüberleben

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. Der pU beansprucht für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Für das Gesamtüberleben unterscheidet sich die geschätzte Effektstärke zwischen den Populationen. So ist die Verringerung des Sterberisikos in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten deutlich größer (Hazard Ratio [HR] [95 %-KI]: 0,19 [0,06; 0,62]; p = 0,002) als in der Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,23; 1,01]; p = 0,0496) und in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,32; 0,84]; p = 0,007). 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. Auf Basis der Ergebnisse für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten ist daher für die Gesamtheit der Studienpatienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, für den Endpunkt Gesamtüberleben das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.

Weitere Endpunkte

Für die weiteren Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen lagen keine verwertbaren Daten für den Vergleich gegenüber BSC vor. Maßgeblich ist hierbei, dass je nach Endpunkt sowohl positive als auch negative Effekte von Ofatumumab auf die Ergebnisse für den Vergleichsarm der Studie nicht ausgeschlossen werden können. Eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib ist für diese Endpunkte durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm nicht auszuschließen.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib ist für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht auszuschließen. So verursacht die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit UE, die unter alleiniger BSC nicht auftreten würden. Damit einhergehend ist eine Verschlechterung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Patienten des Vergleichsarms vorstellbar. 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 in der Studie PCYC-1112-CA beobachtet. So lag beispielsweise bei einem minimalen bedeutsamen Unterschied (MID) von 10 Punkten für die Gesamtpopulation im Ibrutinib + BSC-Arm im Vergleich zum Ofatumumab + BSC-Arm eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zum Anstieg in den Symptomskalen Appetitlosigkeit (HR [95 %-KI]: 1,69 [1,06; 2,68]; p = 0,027) und Diarrhö (HR [95 %-KI]: 1,77 [1,17; 2,67];

p = 0,007) vor. Bei einer MID von 15 Punkten lag eine Verschlechterung der Rollenfunktion bei 50 % der doppelt-refraktären Patienten im Ibrutinib + BSC-Arm gegenüber 24 % im Ofatumumab + BSC-Arm vor. Darüber hinaus wurde für diese Patienten bei einem MID von 20 Punkten eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verbesserung des emotionalen Empfindens im Ibrutinib + BSC-Arm gegenüber dem Ofatumumab + BSC-Arm beobachtet (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,06; 0,85]; p = 0,028).

Es ist zwar unklar, in welcher Größenordnung diese Nachteile bei verwertbaren Analysen (zu den Problemen siehe Abschnitt I 2.4.2.1) 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.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als er die Daten zu den oben genannten Endpunkten in seine Bewertung einbezieht, auf deren Basis er dann aber weder einen geringeren Nutzen noch einen Zusatznutzen von Ibrutinib ableitet.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 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 ≥ 3 wies in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten im Ibrutinib + BSC-Arm jeweils mehr als die Hälfte der Patienten mindestens ein Ereignis auf; 8,8 % der Patienten hatten wegen UE abgebrochen (siehe Tabelle 15 in I Anhang B).

Insgesamt ist ein höherer Schaden von Ibrutinib + BSC im Vergleich zu BSC nicht auszuschließen, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als er die Daten zu den Endpunkten SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in seine Bewertung einbezieht und auf deren Basis keinen höheren oder geringeren Schaden ableitet.

I 2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 1b)

Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen in Vergleichen von Ibrutinib + BSC gegenüber Ofatumumab + BSC waren nicht verwertbar. Ein Grund hierfür war, dass wegen des unbekannten Einflusses von Ofatumumab keine Aussagen über Effektmodifikationen für Vergleiche gegenüber alleiniger BSC abgeleitet werden konnten. Daher wurden Subgruppenanalysen nicht betrachtet.

I 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1b)

Die in Abschnitt I 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ibrutinib.

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 ≥ 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten mindestens einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.4.4 Liste der Studien des pU (Fragestellung 1b)

PCYC-1112-CA

Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014; 371(3): 213-223.

Janssen-Cilag. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton´s Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor ibrutinib versus ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: study PCYC-1112-CA; Nachberechnungen [unveröffentlicht]. 2015.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor ibrutinib versus ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 19.02.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000694-23.

Pharmacyclics. A phase 3 study of ibrutinib (PCI-32765) versus ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.09.2015 [Zugriff: 19.02.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578707.

Pharmacyclics. A phase 3 study of ibrutinib (PCI-32765) versus ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.09.2015 [Zugriff: 19.02.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01578707.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton´s Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor ibrutinib versus ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: study PCYC-1112-CA; clinical study report; appendix I: protocol and amendments [unveröffentlicht]. 2012.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton´s Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor ibrutinib versus ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: study PCYC-1112-CA; protocol [unveröffentlicht]. 2012.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton´s Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor ibrutinib versus ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: study PCYC-1112-CA; clinical study report; appendix 9: statistical methods and supplemental reports [unveröffentlicht]. 2013.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor ibrutinib versus ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: study PCYC-1112-CA; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton´s Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor ibrutinib versus ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: study PCYC-1112-CA; Nachberechnungen: Shift Table of Disease-related Symptoms [unveröffentlicht]. 2014.

Pharmacyclics. A phase 3 study of ibrutinib (PCI-32765) versus ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RESONATE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.09.2015 [Zugriff: 04.11.2015]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578707.

I 2.5 Fragestellung 2: Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist

I 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib (Stand zum 12.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 12.11.2015)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 02.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 12.02.2016)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten RCT zum Vergleich von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Fragestellung 2 die Studie PCYC-1112-CA heranzieht. Angaben zum Studiendesign sind Abschnitt I 2.4.1.2 zu entnehmen. Der pU 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 therapienaive Patienten vorgesehen (an Tag 8 von Zyklus 1 und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen 1000 mg je Infusion; Zykluslänge 28 Tage).

Der pU merkt mit Verweis auf den Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP)-Report der European Medicines Agency (EMA) zu Ibrutinib an, dass die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit einer 17p-Deletion auf die Zielpopulation der Fragestellung 2 übertragen werden könnten. Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse muss in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher oder plausibel nachgewiesen werden, dass die Effekte patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall die unterschiedliche Vorbehandlung sowie die unterschiedliche Dosierung) beeinflusst werden. Ein solcher Nachweis findet sich weder in dem genannten Dokument der EMA, noch legt der pU diesen vor.

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). Vom Endpunkt Gesamtüberleben abgesehen ist für die weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht abschätzbar, inwiefern die Daten durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm beeinflusst werden. Weitere Informationen hierzu sind Abschnitt I 2.4.2.3 zu entnehmen.

Insgesamt ist die Studie PCYC-1112-CA daher im Rahmen der Fragestellung 2 für die Nutzenbewertung nicht relevant.

I 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU hat für die Fragestellung 2 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Der pU leitet auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen oder erheblichen (diskrepante Angaben in Modul 4 A) Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für die Fragestellung 2 keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

I 2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 11 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib.

Tabelle 11: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung		**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**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.	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Idelalisib oder **Best-Supportive-Care**[b]	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-immuntherapie ungeeignet ist	Idelalisib[c] oder **Best-Supportive-Care**[b]	Zusatznutzen nicht belegt

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.
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

Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist für keine der 3 Fragestellungen belegt: Für die Fragestellungen 1a und 2 der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet CLL hat der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten vorgelegt. Die vom pU für die Fragestellung 1b vorgelegte Studie ermöglichte keine Abwägung positiver und negativer Effekte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser sieht für die Fragestellung 1a einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Fragestellungen 1b und 2 jeweils einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

I 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.

Vorbehandelte Patienten mit CLL (Fragestellungen 1a und 1b)

Der pU benennt für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1a), als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU benennt für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Fragestellung 1b), Idelalisib oder BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL und Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation (Fragestellung 2)

Der pU benennt für die Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, Idelalisib[2] oder BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

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

I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist. Die Bewertung des pU soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen und auf Basis von RCT beziehungsweise auf Basis der besten verfügbaren Evidenz ohne Vorgabe einer Mindestdauer erfolgen.

[2] 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.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

Vergleichstherapie

Der pU gibt für alle 3 Fragestellungen an, dass neben Studien, die im Vergleichsarm die jeweilige vom G-BA genannte zweckmäßige Vergleichstherapie verwendeten, auch Studien eingeschlossen werden konnten, die eine in der Indikation grundsätzlich zugelassene Therapie im Vergleichsarm enthielten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich Studien relevant, die eine Bewertung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Wurde eine in der Indikation grundsätzlich zugelassene Therapie im Vergleichsarm einer Studie eingesetzt, wurde somit geprüft, ob sie eine Bewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt.

Für die Fragestellungen 1b und 2 benennt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie Idelalisib oder BSC. Als BSC versteht der G-BA die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dem pU zufolge komme daher für die Populationen der Fragestellungen 1b und 2 grundsätzlich eine Behandlung mit Ofatumumab in Frage. Es sei davon auszugehen, dass in der Studie PCYC-1112-CA die Vergleichstherapie (Ofatumumab + BSC) aufgrund der zusätzlich eingesetzten supportiven Therapie in den Rahmen einer BSC falle und keine Mindertherapie darstelle.

Eine einheitliche zwingende Gabe von Ofatumumab ist nicht für alle Patienten des Vergleichsarms sinnvoller Bestandteil einer patientenindividuellen BSC. Für die vom pU vorgelegte Evidenz ist zu prüfen, inwieweit die Ergebnisse dennoch auf die Fragestellungen 1b und 2 übertragbar sind. Hierbei ist auch abzuwägen, inwieweit die Ergebnisse bei zusätzlicher Gabe von Ofatumumab zu einer BSC mit denjenigen einer alleinigen Gabe von BSC vergleichbar sind, da sich die BSC-Komponenten zwischen beiden Therapiesituationen unterscheiden können.

Endpunkte

Die Bewertung des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erfolgen.

Der pU nennt aus den angeführten Endpunktkategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergab sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Die in den Einschlusskriterien genannten Endpunkte wurden daher auf Patientenrelevanz geprüft. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss patientenrelevanter Endpunkte ist Abschnitt I 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Studientyp

Der pU gibt an, den Zusatznutzen von Ibrutinib auf Basis von RCT zu bewerten. Sofern keine RCT identifiziert werden, soll auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich RCT zum Vergleich von Ibrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant. Studien niedrigerer Evidenzstufe oder Analysen, die auf solchen basieren, werden daraufhin überprüft, ob sie die Voraussetzungen für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen erfüllen [12].

I 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 2 keine Studienergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wurden, werden in diesem Abschnitt – sofern nicht anders angegeben – nur die Ausführungen des pU zur Fragestellung 1b kommentiert.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT und nicht randomisierte Studien.

Der Methodik für die endpunktübergreifende Bewertung wird im Wesentlichen gefolgt. Neben den Kriterien zur Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung und ergebnisgesteuerten Berichterstattung führt der pU noch zusätzliche an (Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses, Vergleichbarkeit der Gruppen). Diese zusätzlichen Kriterien sind vermutlich unter „sonstige Aspekte“ zusammengefasst worden.

Bei der endpunktspezifischen Bewertung werden, abgesehen vom Aspekt der Verblindung, die weiteren Kriterien nicht ausreichend erklärt. Beispielsweise bleibt unklar, welche Aspekte der pU unter dem Begriff „Analyse der Daten“ bewerten will. Insgesamt ist die Methodik damit unvollständig und ungenau beschrieben. Demgegenüber erfolgt die tatsächliche Bewertung der Endpunkte gemäß der vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Beschreibung des Studiendesigns der RCT gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 inklusive Patientenflussdiagramm) vorzunehmen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Der pU gibt an, die Evidenzlage der einarmigen Studie PCYC-1102-CA anhand der Items 2 bis 22 des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design(TREND)-Statements 2004 zu erläutern. Übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU wurde diese Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Daher entfällt die Kommentierung zur Erläuterung der Evidenzlage dieser Studie.

Patientencharakteristika

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation.

Endpunkte

Der pU nennt die von ihm für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte und beschreibt, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt I 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da der pU für Fragestellung 1b nur eine Studie herangezogen hat, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Modul 4 A enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Da das PFS in der vorliegenden Operationalisierung kein patientenrelevanter

Endpunkt ist und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten für den Vergleich gegenüber BSC vorliegen, werden die zugehörigen Sensitivitätsanalysen nicht kommentiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liefert der pU zwei Analysen: In der Hauptanalyse werden die Patienten, die die Behandlung von Ofatumumab + BSC zu Ibrutinib + BSC wechseln, zensiert. In einer Sensitivitätsanalyse werden diese Patienten nicht zensiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird primär die Sensitivitätsanalyse betrachtet, da darin auch die Zeit nach dem Behandlungswechsel berücksichtigt wird.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die in Modul 4 A präsentierten Subgruppenanalysen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Indirekte Vergleiche legt der pU nur zur Fragestellung 1a vor (zur Relevanz siehe Abschnitt I 2.3.1). Dazu sucht der pU nach Studien mit ausschließlich den Brückenkomparatoren Ofatumumab und B-R, da diese die Vergleichstherapien in den vom pU gesponserten Studien PCYC-1112-CA beziehungsweise CLL3001 darstellen.

Die Identifikation geeigneter Brückenkomparatoren sollte auf Basis aller RCT erfolgen, deren Population, Interventionsarm und Endpunkte der jeweiligen Fragestellung entsprechen. Die Suche in verschiedenen Studienregistern (ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen) ergab jedoch keine weiteren Studien mit Ibrutinib im Vergleich zu anderen Brückenkomparatoren. Daher hat die Einschränkung des pU auf die Brückenkomparatoren Ofatumumab sowie B-R keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

I 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

I 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.

Direkte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Für die Fragestellung 1b entspricht die Studie PCYC-1112-CA wegen der Abweichung des Vergleichsarms (Ofatumumab + BSC) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) nicht den Einschlusskriterien. Es wurde jedoch geprüft, ob ihre Ergebnisse auf die Fragestellung 1b übertragbar waren. Es war daher auch zu prüfen, ob weitere Studien existieren, die Patienten gemäß Fragestellung 1b einschließen und eine zulassungskonforme Behandlung mit Ibrutinib gegenüber weiteren (von der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichenden) Behandlungen vergleichen. Solche Studien wurden bei der Suche nach weiteren Brückenkomparatoren (siehe Abschnitt I 2.7.2.2) nicht gefunden.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für die Fragestellung 2 die Studie CLL12 [13] zum direkten Vergleich von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU gibt einerseits an, diese Studie für Fragestellung 2 eingeschlossen zu haben (Modul 4 A, Anhang 4-D1). Andererseits gibt er an anderer Stelle (Modul 4 A, Anhang 4-C1) für alle 3 Fragestellungen an, die Studie ausgeschlossen zu haben, wobei er als Ausschlussgrund das Einschlusskriterium „unbehandelte CLL Teilnehmer“ als verletzt ansieht. Dieser Ausschlussgrund ist jedoch unzutreffend, da es sich gemäß Registereintrag [14] bei der Population der Studie CLL12 um therapienaive CLL-Patienten handelt. Es ist nicht auszuschließen, dass die Teilpopulation mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation der Zielpopulation von Fragestellung 2 entspricht.

Für die Studie CLL12 ist unklar, ob sie alle weiteren der Fragestellung 2 entsprechenden Kriterien – beispielsweise die Behandlung mit BSC im Vergleichsarm – erfüllt. Die Unklarheit besteht dadurch, dass der pU, obwohl er gemäß Registereintrag an der Studie CLL12 beteiligt ist, keine darüber hinausgehenden Informationen zu dieser Studie liefert. Der Ausschluss dieser Studie hat jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen, da gemäß Registereintrag die Zwischenanalyse für 36 Monate nach Studienbeginn (31.03.2014) geplant ist und demnach noch keine Daten zu dieser Studie vorliegen. Somit ist die Studie CLL12 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Insgesamt gibt es für alle 3 Fragestellungen keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

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

Der pU gibt an, die Treffer der Suchen in Studienregistern nach bestimmten Feldeinträgen selektiert zu haben. Beispielsweise wurden Treffer ausgeschlossen, die in ClinicalTrials.gov nicht den Eintrag „Randomized“ im Feld „Study Design“ beinhalteten (Modul 4 A, Abschnitt 4.2.3.4). Allerdings schreibt ClinicalTrials.gov nicht verpflichtend vor, dass die Zuteilung in den Studien („Allocation“) in den Registereinträgen beschrieben werden muss [15]. Studien zeigen zudem, dass die Dokumentation in Registereinträgen zum Teil unvollständig ist und Fehler beinhaltet [16]. Diesem Vorgehen wird daher nicht gefolgt, da solche zusätzlichen formalen Selektionskriterien nicht geeignet sind.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Studienselektion in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zu direkten Vergleichen auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU zwei separate bibliografische Recherchen zu Ofatumumab sowie zu B-R durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU zwei separate Suchen in Studienregistern zu Ofatumumab sowie zu B-R durchgeführt.

Die Suchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Für beide Suchen ergaben sich erhebliche Abweichungen bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen. Beispielhaft werden diese Abweichungen an einer Suche in einem Register dargestellt; die Aussagen treffen aber auf alle dokumentierten Registersuchen für die indirekten Vergleiche zu:

Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU in ClinicalTrials.gov ergab für die Suche nach Ofatumumab 97 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 17 Treffern. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum vom 07.11.2015 (Suche des pU) bis 04.02.2016 (eigene Suche) nur 1 neuen Treffer ergab.

Studienselektion

Der pU gibt an, die Treffer der Suchen in Studienregistern nach bestimmten Feldeinträgen selektiert zu haben. Beispielsweise wurden Treffer ausgeschlossen, die in ClinicalTrials.gov nicht den Eintrag „Randomized“ im Feld „Study Design“ beinhalteten (Modul 4 A, Abschnitt 4.2.3.4). Allerdings schreibt ClinicalTrials.gov nicht verpflichtend vor, dass die Zuteilung in den Studien („Allocation“) in den Registereinträgen beschrieben werden muss [15]. Studien zeigen zudem, dass die Dokumentation in Registereinträgen zum Teil unvollständig ist und Fehler beinhaltet [16]. Diesem Vorgehen wird daher nicht gefolgt, da solche zusätzlichen formalen Selektionskriterien nicht geeignet sind.

Zusammenfassung

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

Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich zu Ofatumumab und zu B-R auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der Grund hierfür sind Mängel bei der Suche und Studienselektion in Studienregistern.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keiner der vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche für die vorliegende Nutzenbewertung relevant war.

Weitere Untersuchungen

Unter den weiteren Untersuchungen stellt der pU die 2 von ihm durchgeführten einarmigen Studien PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA deskriptiv dar. Diese Studien werden – in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU – nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Daher wird die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen nicht weiter betrachtet.

I 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, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Unter den weiteren Untersuchungen stellt der pU ausschließlich die 2 von ihm durchgeführten einarmigen Studien PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA deskriptiv dar (siehe Abschnitt I 2.7.2.7).

Fragestellung 1a: Patienten mit refraktärer oder rezidivierender CLL, Chemotherapie angezeigt

Der pU schließt für die Fragestellung 1a 4 RCT in seine Bewertung ein. Es handelt sich dabei um die Studien CLL3001, PCYC-1112-CA, OMB114242 und GS-1101.

Eine Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studien und die Begründung, weshalb sie als nicht relevant angesehen werden, befinden sich in Abschnitt I 2.3.1.

Fragestellung 1b: Patienten mit refraktärer oder rezidivierender CLL, Chemotherapie nicht angezeigt

Der pU schließt für die Fragestellung 1b die Studie PCYC-1112-CA in seine Bewertung ein. Die Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA entspricht nicht der für die Fragestellung 1b relevanten Patientenpopulation, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Aus diesem Grund definiert der pU die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten, die auf mindestens zwei Vortherapien refraktär waren. Für diese Patienten, für die nach Angabe des pU keine weitere Chemotherapie infrage kommt, stellt der pU die Ergebnisse gesondert dar. Die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten deckt die Population der Fragestellung 1b nicht vollständig ab; der pU weist darauf hin, dass gegebenenfalls für weitere Patienten der Studie eine Chemotherapie nicht geeignet war. Daher zieht der pU für die Bewertung auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie heran.

In der Studie PCYC-1112-CA waren in beiden Behandlungsarmen Begleittherapien im Sinne einer BSC erlaubt. Allerdings weicht die in der Studie PCYC-1112-CA eingesetzte Vergleichstherapie (Ofatumumab + BSC) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Idelalisib oder BSC) ab.

Die Studie PCYC-1112-CA entspricht aus diesen Gründen nicht den Einschlusskriterien für die Fragestellung 1b. Für die Studie wurde dennoch geprüft, inwieweit die Ergebnisse trotz der oben genannten Probleme auf die Fragestellung 1b übertragbar sind. Die Ergebnisse der Studie werden daher in der Nutzenbewertung dargestellt. Hierfür werden maßgeblich die Daten der vom pU definierten Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten präsentiert, da

angenommen wird, dass diese Teilpopulation eine bessere Näherung an die Population der Fragestellung 1b darstellt als die Gesamtpopulation.

Fragestellung 2: Erstlinientherapie von Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, ungeeignet für Chemoimmuntherapie

Der pU schließt für die Fragestellung 2 die oben genannte Studie PCYC-1112-CA in seine Bewertung ein. Diese Studie ist für die Fragestellung 2 nicht relevant, da in die Studie nur vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden und die Dosierung von Ofatumumab im Vergleichsarm nicht derjenigen für Patienten in der Erstlinientherapie entsprach. Zudem weicht die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Ofatumumab + BSC) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Idelalisib oder BSC) ab.

Eine ausführlichere Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studie und die Begründung, weshalb sie nicht relevant ist, befindet sich in Abschnitt I 2.5.1.

I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da für die Fragestellungen 1a und 2 keine Studienergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wurden, werden in diesem Abschnitt nur die Ausführungen des pU zur Fragestellung 1b kommentiert.

I 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der von ihm eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Das Design und die Patientenpopulationen der für die Fragestellung 1b betrachteten Studie PCYC-1112-CA sind in Abschnitt I 2.4.1.2 beschrieben.

Wie in Abschnitt I 2.4.1.2 beschrieben, bildet der pU die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten und definiert diese als Chemotherapie-ungeeignet. Der pU begründet jedoch nicht, weshalb er ausschließlich das Kriterium der doppelten Refraktärität wählt, um Patienten als Chemotherapie-ungeeignet zu definieren. In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.1) gibt der pU an, dass nicht auszuschließen sei, dass weitere Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA ebenfalls Chemotherapie-ungeeignet waren. Der pU diskutiert jedoch keine weiteren Merkmale, anhand derer weitere Patienten hätten identifiziert werden können, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Beispielsweise adressiert der pU nicht die Frage, weshalb Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation in der Teilpopulation nicht berücksichtigt wurden.

Insgesamt stellt die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten nicht die vollständige relevante Patientenpopulation für die Fragestellung 1b dar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Angaben des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Der pU gibt an, dass die Studie PCYC-1112-CA in Studienzentren in den USA, Europa und Australien durchgeführt wurde. Weiterhin verweist der pU auf die vom G-BA durchgeführte Nutzenbewertung von Ibrutinib [17]. Aus dieser Bewertung geht jedoch nicht hervor, inwiefern die Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA auf die relevante Patientenpopulation der Fragestellung 1b (Chemotherapie nicht angezeigt) übertragbar seien. Zusätzlich legt der pU eine Auswertung von Daten einer deutschen Krankenkasse zu 4198 CLL-Patienten [18] vor, deren mittleres Alter demjenigen der Gesamtpopulation aller Patienten mit CLL entspreche.

Die vom pU vorgelegten Angaben sind nicht ausreichend zur Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA auf den deutschen Versorgungskontext. Auch lässt der pU unerwähnt, inwiefern die Ergebnisse der Gesamtpopulation beziehungsweise der vom pU definierten Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten auf die Zielpopulation aller vorbehandelten Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Fragestellung 1b), übertragbar sind.

I 2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der Studie des pU, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht kommentiert, da es in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht regelhaft bewertet wurde (siehe Abschnitt I 2.4.1.2).

I 2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller in Modul 4 A beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, welche Endpunkte und gegebenenfalls Operationalisierungen in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet und – falls vom Vorgehen des pU abweichend – ausgeschlossen wurden.

Mortalität

- Gesamtüberleben: betrachtet

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Definiert wurde das Gesamtüberleben in der Studie PCYC-1112-CA als die Zeitspanne vom Tag der Randomisierung bis zum Tod. Hierbei wurde primär die Sensitivitätsanalyse, in der die Patienten beim Behandlungswechsel nicht zensiert wurden, betrachtet (siehe Abschnitt I 2.7.2.2).

Der pU stellt in Modul 4 A des Dossiers die medianen Überlebenszeiten dar. Für die Gruppenvergleiche präsentiert er HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Model. Der pU präsentiert die Ergebnisse zu 2 Datenschnitten: Den Angaben des pU zufolge handelt es sich beim Datenschnitt zum 18.12.2013 um den Datenschnitt zu 9 Monaten und zum 07.09.2014 um den Datenschnitt zu 18 Monaten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Analyse zum Datenschnitt zum 07.09.2014 betrachtet, da sie einen größeren Zeitraum seit Studienbeginn abdeckt.

Mortalität / Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Das PFS wird in der Studie PCYC-1112-CA definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Eine Krankheitsprogression wurde gemäß International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008-Kriterien [19] definiert und durch den Prüfarzt oder ein unabhängiges Review Committee bestimmt.

Da die Beurteilung der Progression nach IWCLL 2008-Kriterien in der Studie PCYC-1112-CA nahezu ausschließlich auf Basis bildgebender Verfahren und Laborparameter erfolgte und nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik, ist das PFS in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant. Das PFS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung allenfalls als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Da der pU das PFS nicht als Surrogatendpunkt ansieht, legt er keine Validierungsstudien vor.

Morbidität

- Ansprechen: nicht eingeschlossen

Das Ansprechen wird in der Studie PCYC-1112-CA definiert als Gesamtansprechrate gemäß IWCLL 2008-Kriterien und durch den Prüfarzt oder ein unabhängiges Review Committee bestimmt.

Da die Beurteilung des Ansprechens nach IWCLL 2008-Kriterien in der Studie PCYC-1112-CA nahezu ausschließlich auf Basis von Laborparametern erfolgte und keine separate Auswertung zu vom Patienten wahrnehmbarer Symptomatik vorliegt, ist das Ansprechen in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant. Das Ansprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung allenfalls als Surrogatparameter unklarer Validität

eingestuft. Da der pU das Ansprechen nicht als Surrogatendpunkt ansieht, legt er keine Validierungsstudien vor.

- Symptomatik, gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Version 3): betrachtet, keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vorhanden

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) [20,21]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Der pU stellt in Modul 4 A die Mittelwertdifferenzen (Hedges' g; MMRM-Analysen) dar sowie Responderanalysen jeweils für die Zeit bis zu einem Anstieg oder einer Verbesserung von ≥ 10, 15 oder 20 Punkten im Vergleich zum Wert nach Studienbeginn.

Für den EORTC QLQ-C30 liegen keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vor, da nicht abschätzbar ist, inwieweit die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm der Studie die Ergebnisse dieses Endpunkts beeinflusst. Zusätzlich sind die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 mangels fehlender Angaben zu Rücklaufquoten in der vom pU definierten Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten nicht verwertbar.

- Gesundheitszustand, gemessen über die EQ-5D VAS: betrachtet, keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vorhanden

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Der pU stellt in Modul 4 A die Mittelwertdifferenzen (Hedges' g; MMRM-Analysen) dar sowie Responderanalysen jeweils für eine relevante Verbesserung und eine relevante Verschlechterung von ≥ 7, 8 oder 12 Punkten im Vergleich zum Wert nach Studienbeginn.

Für die VAS liegen keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vor, da nicht abschätzbar ist, inwieweit die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm der Studie die Ergebnisse dieses Endpunkts beeinflusst. Zusätzlich sind die Ergebnisse zur VAS mangels fehlender Angaben zu Rücklaufquoten in der vom pU definierten Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten sowie wegen diskrepanter Angaben innerhalb von Modul 4 A sowie zwischen Modul 4 A und dem Studienbericht (siehe Abschnitt I 2.4.2.1) nicht verwertbar.

- Hämatologische Verbesserung: nicht eingeschlossen

Der pU definiert die hämatologische Verbesserung als anhaltend, wenn sie über einen Zeitraum von ≥ 56 Tagen ohne Bluttransfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren besteht. Gemessen wurde die hämatologische Verbesserung anhand der Thrombozytenzahl sowie der Hämoglobin-Werte und der Werte zur absoluten Anzahl neutrophiler Granulozyten.

Der pU begründet die Patientenrelevanz der Transfusionsunabhängigkeit insbesondere mit einer Publikation von Szende 2009 [22], in der Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom nach ihrer Einschätzung zur Wertigkeit einer Transfusionsunabhängigkeit im Vergleich zu einer reduzierten Transfusionsabhängigkeit oder einer Transfusionsabhängigkeit befragt wurden. Es ist unklar, ob die Einschätzungen der Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom auf Patienten mit CLL übertragbar sind. Darüber hinaus ist zu beachten, dass in der Publikation von Szende 2009 die Mehrzahl der befragten Patienten bereits Transfusionen erhalten hatte (87 %), während in der Studie PCYC-1112-CA ein deutlich geringerer Anteil an Patienten in der Gesamtpopulation Transfusionen erhalten hat; für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten liefert der pU keine Angaben.

Die hämatologische Verbesserung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Die Validität einer Surrogateigenschaft dieses Endpunkts wurde vom pU nicht belegt.

- Fatigue, gemessen über die FACIT-Fatigue: betrachtet, keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vorhanden

Die Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue Scale (FACIT-Fatigue) ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Krebspatienten entwickelt wurde [23]. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue abfragen. Die Fragen werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala gemessen (0 = überhaupt nicht müde; 4 = sehr müde). Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Instruments werden in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.

Der pU stellt in Modul 4 A die Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) sowie Responderanalysen (post hoc durchgeführt) jeweils für eine relevante Verbesserung und eine relevante Verschlechterung dar. Für die Responderanalysen zieht der pU (mit Verweis auf Cella 2002 [24]) als Schwellenwert für einen MID eine Veränderung um mindestens 4 Punkte heran. Als Sensitivitätsanalysen stellt der pU zusätzlich die Ergebnisse für die MID-Schwellenwerte von 3 und 6 Punkten dar. In der vom pU vorgelegten Studie Cella 2002 wurde mittels ankerbasierter und verteilungsbasierter Verfahren ein MID von 3 Punkten für die FACIT-Fatigue identifiziert.

Für die FACIT-Fatigue liegen keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vor, da nicht abschätzbar ist, inwieweit die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm der

Studie die Ergebnisse dieses Endpunkts beeinflusst. Zusätzlich sind die Ergebnisse zur FACIT-Fatigue mangels fehlender Angaben zu Rücklaufquoten in der betrachteten Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten nicht verwertbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über die Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Version 3): betrachtet, keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vorhanden

Die Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus aus dem EORTC QLQ-C30 (Beschreibung siehe oben) ordnet der pU unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Für den EORTC QLQ-C30 liegen keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vor, da nicht abschätzbar ist, inwiefern die Daten für den relevanten Vergleich (Ibrutinib vs. BSC) durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm beeinflusst sind. Zusätzlich sind die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 mangels fehlender Angaben zu Rücklaufquoten in der betrachteten Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten nicht verwertbar.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D-Nutzwerts: nicht eingeschlossen

Neben der unter Morbidität aufgeführten VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen mit jeweils 5 Antwortkategorien. Abweichend vom pU werden diese 5 Fragen in der vorliegenden Nutzenbewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und nicht der Morbidität zugeordnet.

Der pU zieht den Nutzwert des EQ-5D heran. Der Nutzwert ergibt sich aus den 5 Einzeldomänen Beweglichkeit / Mobilität, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeit, Schmerzen / körperliche Beschwerden sowie Angst / Niedergeschlagenheit. Jeder einzelnen Domäne ordnen Patienten mittels einer Bewertungsskala eine von 5 Ausprägungen funktionaler Beeinträchtigung zu, woraus dann ein gewichteter Nutzwert berechnet wird.

Die Auswertungen zum EQ-5D-Nutzwert sind nicht für die Nutzenbewertung verwertbar, weil die Gewichtung des Nutzwerts nach Angaben des pU unter Verwendung von deutschen Populationsgewichten ermittelt wurde. Es geht aus diesen Angaben nicht hervor, dass die Gewichtung auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten beruht. Somit wird der Nutzwert nicht als patientenrelevant angesehen.

Nebenwirkungen

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für alle in der Studie PCYC-1112-CA erhobenen UE keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vor. Der Grund hierfür ist, dass nicht abschätzbar ist, inwieweit die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm der Studie die Ergebnisse zu UE beeinflusst.

- Gesamtrate UE (Zeit bis zum ersten Ereignis): nicht eingeschlossen

Die Gesamtrate der UE wird zudem deswegen nicht eingeschlossen, weil in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

- Gesamtrate SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis): betrachtet, keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vorhanden
- Abbruch wegen UE (Zeit bis zum Ereignis): betrachtet, keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vorhanden
- UE, die zum Tod führen (Zeit bis zum Ereignis): nicht eingeschlossen

UE, die zum Tod führen, werden nicht eingeschlossen, da sie bereits durch die betrachteten Endpunkte Gesamtüberleben sowie Gesamtrate SUE berücksichtigt sind.

- schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): betrachtet, keine verwertbaren Daten für den Vergleich mit BSC vorhanden
- schwere SUE (CTCAE-Grad ≥ 3): nicht eingeschlossen

Schwere SUE des CTCAE-Grads ≥ 3 werden nicht eingeschlossen, da sie bereits in dem betrachteten Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 enthalten sind.

- Spezifische UE
  - Fatigue, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und Anorexie: nicht eingeschlossen

Der pU bezeichnet die Endpunkte Fatigue, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und Anorexie als krankheitsbedingte Symptome und ordnet sie der Morbidität zu. Für die genannten Endpunkte liefert der pU Auswertungen zur Zeit bis zur Verbesserung / Verschlechterung um mindestens 1 CTCAE-Grad sowie mindestens 2 CTCAE-Grade nach Screeningzeitpunkt.

Der Bezeichnung „krankheitsbezogene Endpunkte“ sowie der Einordnung in die Endpunktkategorie Morbidität wird nicht gefolgt: Die Auswertungen zu den genannten Endpunkten basieren auf CTCAE-Kriterien und können ebenso Nebenwirkungen der Interventionen sein. Eine klare Trennung ist somit nicht möglich.

Der pU legt keine Begründung für die Auswahl dieser spezifischen Endpunkte vor. Es ist daher fraglich, inwieweit diese selektive Darstellung eine vollständige Darstellung spezifischer UE gewährleistet. Aus den Studienunterlagen geht allerdings hervor, dass zu Studienbeginn bei 3 Patienten der Gesamtpopulation schwere UE mit CTCAE-Grad 3 aufgetreten sind. Somit ist sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten die Anzahl der Patienten mit schweren UE mit CTCAE-Grad 3 zu Studienbeginn ausreichend niedrig, um das Auftreten schwerer UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 auf Basis der Zeit bis zum Ereignis beurteilen zu können.

- schwere Blutungen und intrakranielle Blutungen: nicht eingeschlossen

Der pU stellt Ergebnisse zu schweren Blutungen und zu intrakraniellen Blutungen (klassifiziert nach CTCAE-Version 4.0) als UE von besonderem Interesse dar. Für die beiden Endpunkte legt der pU Auswertungen zur Anzahl der Patienten mit Ereignis sowie zeitadjustierte Auswertungen vor.

Eine Begründung für die Selektion dieser beiden UE ist Modul 4 A nicht zu entnehmen. Laut Studienbericht sind schwere Blutungen und intrakranielle Blutungen als UE von besonderem Interesse definiert. Durch die selektive Darstellung dieser beiden UE zu Blutungen ist eine vollständige Darstellung spezifischer UE allerdings nicht gewährleistet.

Vorgehen zur Auswahl spezifischer UE für die vorliegende Nutzenbewertung

Um für die Studie PCYC-1112-CA Informationen zum Auftreten spezifischer UE zu geben, sollte die Auswahl solcher UE zum einen auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Dieses Vorgehen war lediglich für die Gesamtpopulation der Studie möglich. In I Anhang B werden ergänzend für die Gesamtpopulation alle häufigen UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einem der beiden Behandlungsarme auftraten (Tabelle 16). Zusätzlich sind alle SUE (Tabelle 17) und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3; Tabelle 18) mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % sowie Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % (Tabelle 19) in I Anhang B dargestellt.

Für die vom pU definierte Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten ist eine entsprechende Darstellung der häufigen UE nicht möglich. Grund dafür ist, dass der pU für diese Teilpopulation lediglich Ergebnisse zu einer Auswahl an UE vorlegt. So bleibt beispielsweise für das UE Kontusion, für das in der Gesamtpopulation ein auffälliger Unterschied beobachtet wurde, somit unklar, ob dieser Unterschied auch auf die vom pU definierte Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten zutrifft. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich für die Teilpopulation auffällige Unterschiede in den spezifischen UE zeigen, die in der Gesamtpopulation nicht auffällig sind. In I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend die vom pU für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten selektiv vorgelegten häufigen UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einem Behandlungsarm auftraten (Tabelle 20). Für einen Teil der selektiv ausgewählten UE berichtet der pU die Häufigkeiten von SUE und schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Tabelle 21).

In der Gesamtschau ist aufgrund der unvollständigen Darstellung der häufigen UE für die vom pU definierte Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten eine adäquate Identifikation auffälliger Unterschiede für spezifische UE zwischen den Behandlungsarmen nicht möglich. Es ist möglich, dass auf Basis einer vollständigen Datenbasis spezifische UE

für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten identifiziert würden, für die Ibrutinib + BSC einen höheren Schaden aufweist als Ofatumumab + BSC. Jedoch können auch bei Vorliegen einer vollständigen Datenbasis die spezifischen UE nicht abschließend interpretiert werden, da die übergeordnete Problematik des unklaren Einflusses der zusätzlichen Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm bestehen bleibt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auf die Betrachtung von Subgruppen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet (siehe Abschnitt I 2.4.2.4). Eine Kommentierung der Auswahl des pU hinsichtlich der relevanten Effektmodifikatoren entfällt daher an dieser Stelle.

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

Da die Ergebnisse zu indirekten Vergleichen nicht verwertbar sind (siehe Abschnitt I 2.3.1), werden sie nicht kommentiert.

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

In Modul 4 A wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen.

I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU stellt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3) die einarmigen Studien PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA dar. Da diese Studien – übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU – für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wurden, werden die Ausführungen des pU zu diesen Studien nicht weiter kommentiert.

I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

Da für die Fragestellungen 1a und 2 keine Studienergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wurden, werden in diesem Abschnitt nur die Ausführungen des pU zur Fragestellung 1b kommentiert.

I 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 klassifiziert die Studie PCYC-1112-CA als Studie der Evidenzstufe 1b. Aus Sicht des pU ist die Studie aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention sowie der Studiendauer geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beurteilen. Zudem weist der pU auf das aus seiner Sicht

niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Validierung der Erhebungsinstrumente hin. Auf die Kommentierung des Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da es in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertet wurde (siehe Abschnitt I 2.4.1.2).

Der Einschätzung des pU zur Evidenzstufe der Studie selbst wird gefolgt. Die Studienergebnisse wurden jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung nur im Falle verwertbarer Daten betrachtet. Für eine detaillierte Begründung siehe die Abschnitte I 2.4.2.1 und I 2.7.2.4.1.

I 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.

Der pU beansprucht für die Fragestellung 1b einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib. Der vom pU beanspruchte Zusatznutzen beruht auf der Abwägung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zum PFS, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu UE.

Abweichungen vom Vorgehen des pU und den für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten ergeben sich aus vorangegangenen Kommentaren (siehe Abschnitt I 2.7.2.4).

Die Behandlung im Vergleichsarm der Studie PCYC-1112-CA (Ofatumumab + BSC) weicht deutlich von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) ab. Der pU argumentiert, diese Abweichung stelle eine Übertherapie gegenüber BSC dar, sodass davon auszugehen sei, dass der wahre Überlebensvorteil von Ibrutinib deutlich über erheblich liege. Dieser Argumentation des pU wird in Hinblick auf die Zielpopulation der Fragestellung 1b nicht gefolgt. Grund hierfür ist einerseits, dass die Gesamtpopulation eine unbekannte Anzahl an Patienten umfasst, die nicht der Zielpopulation entsprechen, und andererseits, dass die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten einen unbekannten Anteil an weiteren Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, nicht umfasst (siehe auch Abschnitt I 2.7.2.4.1).

Für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten diskutiert der pU keine möglichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Allgemeinzustands der Patienten (siehe Abschnitt I 2.4.1.2).

Insgesamt ist es wegen der genannten Einschränkungen möglich, dass der Überlebensvorteil für die Zielpopulation der Fragestellung 1b geringer ist als vom pU beansprucht.

Unter Ibrutinib + BSC sind Nachteile für die Endpunkte Appetitlosigkeit, Diarrhö, Rollenfunktion und emotionales Empfinden nicht auszuschließen. Zudem ist ein häufiges Auftreten von schwerwiegenden / schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 zu verzeichnen. Somit ist ein

geringerer Nutzen und ein höherer Schaden von Ibrutinib gegenüber BSC für diese Endpunkte nicht auszuschließen (siehe Abschnitt I 2.4.2.3). Dies weicht von der Beurteilung des pU ab, demzufolge positive Ergebnisse in der Mortalität und Morbidität vorlägen und nicht durch eine eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität oder durch UE eingeschränkt würden.

In der Gesamtschau stehen einem mit hoher Unsicherheit verbundenen 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 mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, nicht belegt. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib beansprucht.

Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib für die Fragestellung 1b ist Abschnitt I 2.4.3 zu entnehmen.

I 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

I 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 gibt für die Fragestellung 1b an, eine Netzwerk-Meta-Analyse über den Brückenkomparator Ofatumumab zwischen der Studie PCYC-1112-CA und den Studien GS-1101 und OMB114242 durchgeführt zu haben. Diese Angabe ist insofern nicht nachvollziehbar, als der pU die genannte Netzwerk-Meta-Analyse in Modul 4 A (Abschnitt 4.2: Methodik) des Dossiers in Zusammenhang mit Fragestellung 1a nennt und in Modul 4 A entsprechend auch die Ergebnisse lediglich für Fragestellung 1a (und nicht für Fragestellung 1b) präsentiert. Es wird daher davon ausgegangen, dass sich diese Aussage des pU auf Fragestellung 1a bezieht und wird daher nicht weiter kommentiert.

Da die genannte Netzwerk-Meta-Analyse für keine der 3 Fragestellungen relevant ist, ergeben sich aus den oben aufgeführten Angaben des pU keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU gibt an, die einarmigen Studien PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA der Vollständigkeit halber dargestellt zu haben. Da diese Studien – in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU – nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen wurden, ergeben sich daraus keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

I 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.

I 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt I 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

I 3 Kosten der Therapie

I 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, 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.

I 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CLL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation besteht laut Fach- und Gebrauchsinformation aus erwachsenen Patienten mit CLL [25]:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Indikation 1), oder
- mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist und bei denen Ibrutinib als Erstlinientherapie angewendet wird (Indikation 2).

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Indikation 1), folgende Teilpopulationen (1a und 1b):

- Teilpopulation 1a: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist
- Teilpopulation 1b: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass sich Ibrutinib durch einen neuen Wirkmechanismus auszeichne und eine neue Option für die Versorgung von Patienten mit CLL-Patienten darstelle. Mit einer spezifischen Wirkung und als oral einzunehmendes Arzneimittel verfüge es über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisherigen Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den intravenös zu verabreichenden Immuntherapien. Es solle das Gesamtüberleben der Patienten bei einer guten Verträglichkeit der Therapie verbessern und Patienten mit einer 17p-Deletion eine Therapieoption bieten.

I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten für die Zielpopulation sowohl in der Indikation 1 als auch 2 auf die Zahl in den Beschlüssen des G-BA zu Idelalisib und Ibrutinib [26,27]. Demnach beziffert der pU die Zielpopulation der erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Indikation 1) mit 2000 bis 7500 GKV-Patienten und diejenigen mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist und bei denen Ibrutinib als Erstlinientherapie angewendet wird (Indikation 2), mit 200 bis 300 GKV-Patienten.

Anschließend ermittelt er die Anteile der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL (Indikation 1), für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1a) beziehungsweise nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b). Dazu zieht er 3 verschiedene Quellen heran, die die Behandlungslinien von Patienten mit CLL in einem bestimmten Beobachtungszeitraum auswerten [28-30]. Diese Quellen enthalten Daten beziehungsweise Auswertungen des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien, der GermanOncology und der Deutschen CLL-Studiengruppe. Der pU ermittelt den Anteil der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1a) über den Anteil der Patienten mit mindestens einer Vortherapie, die eine Chemotherapie erhalten haben. Den Anteil der Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b), ermittelt er über den Anteil der Patienten mit mindestens einer Vortherapie, die keine Chemotherapie erhalten haben. Daraus berechnet der pU einen Anteil von 75 % der Patienten in Teilpopulation 1a (laut pU: 1502 bis 5635 GKV-Patienten) und 25 % der Patienten in Teilpopulation 1b (laut pU: 497 bis 1865 GKV-Patienten).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Spanne zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus den Beschlüssen des G-BA im Jahr 2015 ist nachvollziehbar, obwohl die damaligen Bewertungen auf Unsicherheiten hinweisen. Die Anteilsberechnung der Teilpopulationen 1a und 1b ist ebenfalls mit Unsicherheit verbunden. Zum Beispiel werden in der Quelle des Tumorregisters ausschließlich 2. und 3. Therapielinien ausgewertet, obwohl bei einem Teil der Patienten mit CLL auch höhere Behandlungslinien zu erwarten sind. Zum anderen rechnet der pU bei den Daten der GermanOncology die Therapien mit der Bezeichnung „Sonstige“ gänzlich der Patientengruppe zu, die keine Chemotherapie erhalten haben, obwohl diese Therapien teils eine Chemotherapie enthalten. Daher ist die Anteilsberechnung von 75 % in Teilpopulation 1a beziehungsweise 25 % in Teilpopulation 1b als Annäherung zu verstehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

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

I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

I 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, 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.

Aus der Bestimmung des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Indikation 1),

folgende Teilpopulationen (1a und 1b), denen unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet sind:

- Teilpopulation 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
- Teilpopulation 1b (Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist): Idelalisib oder BSC

Für die Teilpopulation 1a stellt der pU die Kosten für 5 verschiedene Regime dar:

1) Idelalisib und Rituximab
2) Bendamustin und Rituximab (B-R)
3) Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FC-R)
4) Chlorambucil und Rituximab (Clb-R)
5) Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison und Rituximab (R-CHOP)

Der G-BA bestimmt unter anderem Idelalisib als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b). In diesem Zusammenhang wird Idelalisib nicht als Chemotherapie im engeren Sinne angesehen und kann somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation 1a herangezogen werden.

Es werden beispielhaft die Therapieschemata FC-R und Clb-R bewertet.

Für die Indikation 2 (Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist) legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Idelalisib oder BSC fest. 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 nicht geeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde [1]. Daher wird von einer Bewertung von Idelalisib in der Indikation 2 abgesehen.

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

I 3.2.1 Behandlungsdauer

Ibrutinib

Laut Fachinformation soll die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden“ [25]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus. Dies ist plausibel, da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist.

Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FC-R)

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Studie von Hallek 2010 heran [31]. Die Therapie besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Fludarabin (25 mg/m^2) und Cyclophosphamid (250 mg/m^2) werden jeweils an Tag 1 bis 3 eines Zyklus intravenös verabreicht, Rituximab an Tag 0 (laut pU Tag 1) des 1. Zyklus mit 375 mg/m^2, ab dem 2. Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m^2.

Chlorambucil und Rituximab (Clb-R)

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Studie von Goede 2014 heran [32]. Die Therapie besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Patienten erhalten Chlorambucil oral (0,5 mg/kg) am 1. und 15. Tag eines Zyklus. Rituximab wird an Tag 1 eines Zyklus verabreicht (375 mg/m^2 im ersten Zyklus, 500 mg/m^2 ab dem 2. Zyklus).

Idelalisib in Kombination mit Rituximab

Laut Fach- und Gebrauchsinformation soll die Behandlung mit Idelalisib „fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht vertretbare Toxizität auftritt“ [33]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus. Dies ist plausibel, da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist.

Der pU gibt an, dass die Gabe von Rituximab zusätzlich in 8 Behandlungszyklen erfolgt. Im ersten Zyklus werde Rituximab intravenös in einer Dosierung von 375 mg/m^2, ab dem 2. Zyklus von 500 mg/m^2 verabreicht.

I 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ibrutinib und Idelalisib entsprechen den Fachinformationen [25,33]. Ibrutinib wird einmal täglich (420 mg entsprechen 3 Kapseln) verabreicht. Die empfohlene Dosis von Idelalisib beträgt 2-mal täglich 150 mg.

Der Verbrauch für die Arzneimittel mit intravenöser Verabreichung (Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid) richten sich nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Dubois-Formel und den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet [34]. Der Verbrauch für Chlorambucil 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 [34].

I 3.2.3 Kosten

Die Preise sämtlicher Arzneimittel entnimmt der pU der Lauer-Taxe ohne Angabe eines Abfragedatums. Die Preise entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2016.

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. Dennoch sind die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in der Größenordnung plausibel.

Für das Regime FC-R geht der pU von einer Packung mit 25 mg Fludarabin aus. Die von ihm gewählte Packung enthält jedoch die erforderlichen 50 mg des Wirkstoffs. Dadurch entsprechen die Angaben des pU dem Doppelten der tatsächlichen Arzneimittelkosten für Fludarabin. Zudem steht für Cyclophosphamid eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 6 Einheiten je 500 mg Wirkstoff statt mit einer Einheit zur Verfügung.

I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen onkologische Grundpauschalen, Zusatzpauschalen und Pauschalen aus Onkologievereinbarungen.

Die Anzahl der Tage, an denen eine Infusion verabreicht und damit eine praxisklinische Betreuung notwendig wird, erhöht sich bei dem Therapieregime FC-R um einen Tag, wenn man berücksichtigt, dass Rituximab im ersten Zyklus an Tag 0 verabreicht wird.

Die Fachinformation von Rituximab empfiehlt die Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Analgetikum/Antipyretikum [35]. Die Kosten für das Analgetikum/Antipyretikum führt der pU nicht auf. Er berücksichtigt hingegen Kosten für Prednisolon als Prämedikation, die sich nicht als regelhafte Leistung aus der Fachinformation von Rituximab entnehmen lässt.

Es lassen sich nicht alle Kosten für bestimmte Blutparameter nachvollziehen. Der pU führt Kosten für eine antiemetische Prophylaxe bei dem Regime FC-R auf.

Aus der im Verlauf der Nutzenbewertung aktualisierten Fachinformation von Idelalisib resultieren weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [1].

Der pU berechnet korrekt sämtliche Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen für monoklonale Antiköper und Zytostatika nach Hilfstaxe.

I 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 85 035,48 € für Ibrutinib, mit 24 318,52 € für Clb-R sowie mit 96 051,86 € für Idelalisib und Rituximab. Die Arzneimittelkosten und anfallenden Kosten gemäß Hilfstaxe sind in der Größenordnung

plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 31 506,62 € für FC-R, davon entfallen 26 680,12 € auf die Arzneimittelkosten für FC-R. Bei Berücksichtigung der oben erläuterten Packungsgrößen für Fludarabin und Cyclophosphamid ergeben sich für FC-R Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 24 537,74 €. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

I 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU verweist auf eine in der Fachinformation angegebene Abbruchquote von 4 % [25], deren Übertragung jedoch auf die reelle Versorgungssituation mit Unsicherheit behaftet sei. Zudem erwartet der pU, dass ein Anteil von 99 % der Zielpopulation ambulant beziehungsweise sowohl ambulant als auch stationär und 1 % ausschließlich stationär behandelt wird.

I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe zur Zielpopulation ist mit Unsicherheit verbunden.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Jahr für Ibrutinib, Clb-R sowie Idelalisib und Rituximab sind plausibel. Für FC-R werden die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, größtenteils nachvollziehbar. Aus der im Verlauf der Nutzenbewertung aktualisierten Fachinformation von Idelalisib resultieren weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [1]. Die Angaben des pU zu den anfallenden Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

I 4 Zusammenfassung der Bewertung

I 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet chronische lymphatische Leukämie (CLL) bei erwachsenen Patienten:

- 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.

I 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 12 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 12: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung		**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**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.	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Idelalisib oder **Best-Supportive-Care**[b]	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-immuntherapie ungeeignet ist	Idelalisib[c] oder **Best-Supportive-Care**[b]	Zusatznutzen nicht belegt

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.
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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Ibrutinib	1. Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, davon:	2000 bis 7500	Die vom pU angegebene Größe zur Zielpopulation ist mit Unsicherheit verbunden. Die Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1a und 1b ist als Annäherung zu verstehen.
	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1a)	1502 bis 5635	
	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b)	497 bis 1865	
	2. Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Erstlinientherapie indiziert und eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	200 bis 300	
a: Angaben des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

I 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in €[a]**	**Kommentar**
Ibrutinib		Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Erstlinien-therapie indiziert und eine Chemo-immuntherapie ungeeignet ist	85 035,48[b]	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ibrutinib, Clb-R und Idelalisib sind in der Größen-ordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Arznei-mittelkosten für FC-R stellen eine Überschätzung dar. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 24 537,74 € (laut pU: 26 680,12 €). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar. Aus der im Verlauf der Nutzen-bewertung aktualisierten Fachinformation von Idelalisib resultieren weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [1]. Die Angaben des pU zu den gegebenenfalls anfallenden Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	Clb-R	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	24 318,52[c]	
	FC-R		31 506,62[c]	
Idelalisib (in Kombination mit Rituximab)		Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemo-therapie nicht angezeigt ist	96 051,86[c]	
Best supportive Care		Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemo-therapie nicht angezeigt ist und Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Erstlinientherapie indiziert und eine Chemoimmun-therapie ungeeignet ist	patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

a: Angaben des pU
b: Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
c: Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten gemäß Hilfstaxe
Clb-R: Chlorambucil + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FC-R: Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

I 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:

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat. Folgende Indikationen sind zugelassen: Zur Behandlung erwachsener Patienten mit a) rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell- Lymphom (MCL), b) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei Nicht-Eignung einer Chemo-Immuntherapie, c) Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie, bei Nicht-Eignung einer Chemo-Immuntherapie. Die empfohlene einmal tägliche Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström und der chronischen lymphatischen Leukämie beträgt 420 mg (drei Kapseln), und des Mantelzell-Lymphoms 560 mg (vier Kapseln).

IMBRUVICA® soll einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Kapseln weder öffnen, verkleinern noch zerkauen. IMBRUVICA® nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft einnehmen.

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition. Die Dosis von IMBRUVICA® bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen und/oder starken CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich (eine Kapsel) reduzieren oder bis zu sieben Tage unterbrechen.

Bei Nicht-Einnahme einer Dosis zur vorgesehenen Zeit, Nachholen so bald wie möglich am selben Tag. Fortsetzung des üblichen Einnahmeschemas am nächsten Tag. Keine zusätzliche Einnahme zusätzlicher Kapseln, einnehmen am Folgetag, um versäumte Dosis nachzuholen.

Bei Toxizität (hämatologisch und nicht hämatologisch) Unterbrechung der Therapie abhängig u. a. vom Schweregrad. Detaillierte indikationsspezifische Dosisanpassungen einschließlich klinischer Konditionen zur Therapiewiederaufnahme sind der Fachinformation zu entnehmen. Bei leichten bis mäßige Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung; Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatininspiegelüberprüfungen. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen engmaschige Toxizitätsanzeichenüberwachung. Bei

leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung Empfehlungen für niedrigeren Dosierungen beachten, einschließlich Beachtung von Toxizitätsanzeichen. Nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung anwenden.

Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen beachten. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, Vitamin-E-Präparaten vermeiden. 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 Blutbildkontolle 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. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft. Unterbrechung während Stillzeit."

I 5 Literatur

1. Gilead. Zydelig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2016. URL: http://www.fachinfo.de.

2. Hallek M, Kay NE, Osterborg A, Chanan-Khan AA, Mahler M, Salman M et al. The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Future Oncol 2015; 11(1): 51-59.

3. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf WU, Pritzukleit R et al. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 11.2014 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html.

4. National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgin's lymphomas: version 4.2014 [online]. In: NCCN Guidelines. 22.08.2014 [Zugriff: 04.04.2016]. URL: http://www.nccn.org.

5. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5): v78-v84.

6. Beinlich P (BfArM). AW: Nachfrage zum Zulassungsstatus von Ibrutinib (Imbruciva). E-Mail an Haag S (IQWiG). 15.03.2016.

7. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014; 371(3): 213-223.

8. 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.

9. Osterborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson PO, Grosicki S, Mazur G et al. Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 19.01.2016 [Epub ahead of print].

10. Novartis Pharma. Arzerra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 05.04.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

11. Gilead Sciences. A phase 3, randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (GS-1101) in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukemia [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001236-65.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

13. Langerbeins P, Bahlo J, Rhein C, Cramer P, Pflug N, Fischer K et al. The CLL12 trial protocol: a placebo-controlled double-blind phase III study of ibrutinib in the treatment of early-stage chronic lymphocytic leukemia patients with risk of early disease progression. Future Oncol 2015; 11(13): 1895-1903.

14. University of Cologne. A placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter, three arm phase III trial to compare the efficacy and safety of ibrutinib vs. placebo in previously untreated binet stage A CLL patients with risk of early disease progression [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003211-22.

15. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions (DRAFT) [online]. 12.2015 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html.

16. European Network for Health Technology Assessment. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness [online]. 07.2015 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/2015-07-13_Guideline_Information_Retrieval_final.pdf.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Ibrutinib [online]. 02.02.2015 [Zugriff: 06.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_Ibrutinib_CLL.pdf.

18. Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyögg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 32.

19. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111(12): 5446-5456.

20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.

21. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf.

22. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health Qual Life Outcomes 2009; 7: 81.

23. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the functional assessment of cancer therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage 1997; 13(2): 63-74.

24. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the functional assessment of cancer therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage 2002; 24(6): 547-561.

25. Janssen. Imbruvica 140mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2015. URL: http://www.fachinfo.de.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 22.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 267). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-11 [online]. 27.01.2015 [Zugriff: 10.02.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 272). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-11_Ibrutinib_Bewertung-35a-Abs-1-Satz10-SGB-V.pdf.

28. IOmedico. Tumorregister Lymphatische Neoplasien: Sonderauswertung CLL September 2015 [unveröffentlicht]. 2015.

29. German Oncology. Ergebnisse der Datenauswertungen zur Behandlung von Patienten mit B-CLL und Mantelzelllymphom im Zeitraum 2008: 04/2015; Analyse der Versorgungsdaten aus dem Grunddatenprojekt der GermanOncology [unveröffentlicht]. 2015.

30. Deutsche CLL Studiengruppe. GCLLSG Registry: status October 12th 2015 [unveröffentlicht]. 2015.

31. 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.

32. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014; 370(12): 1101-1110.

33. Gilead. Zydelig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2015. URL: http://www.fachinfo.de.

34. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. 2015 [Zugriff: 21.12.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html.

35. Roche. MabThera i.v.: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 25.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

I Anhang A – Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben

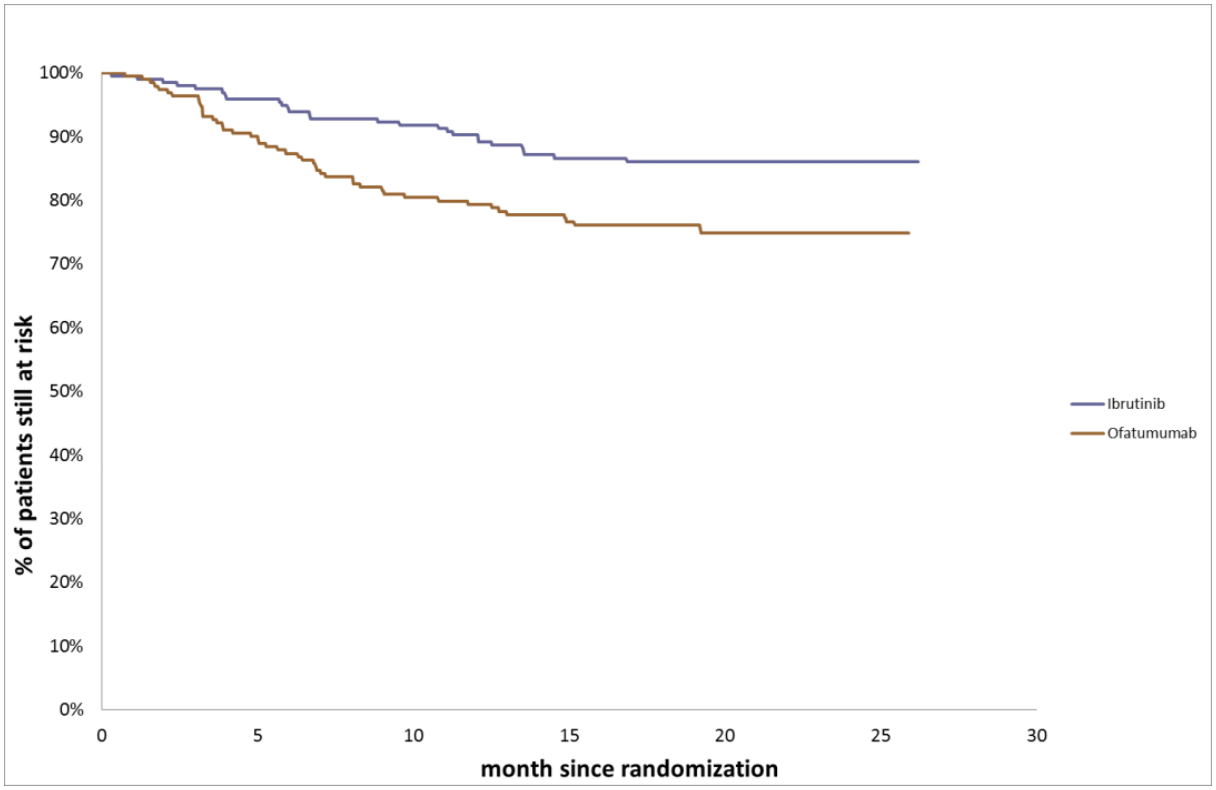

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus der Studie PCYC-1112-CA (Gesamtpopulation, ohne Zensierung bei Behandlungswechsel, Datenschnitt 07.09.2014) – Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

I Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 15: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten, Zeit bis zum Ereignis, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie **Endpunkt**	**Ibrutinib + BSC**		**Ofatumumab + BSC**	
	N	**Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**
PCYC-1112-CA				
Nebenwirkungen				
SUE	34	k. A. [k. A.] 18 (52,9)	24	k. A. [k. A.] 10 (41,7)
Abbruch wegen UE	34	k. A. [k. A.] 3 (8,8)	24	k. A. [k. A.] 3 (12,4)
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	34	k. A. [k. A.] 23 (67,6)	24	k. A. [k. A.] 13 (54,2)

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 16: Häufige UE (Gesamtpopulation, ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib + BSC** **N = 195**	**Ofatumumab + BSC** **N = 191**
PCYC-1112-CA		
Gesamtrate UE	194 (99,5)	187 (97,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	98 (50,3)	67 (35,1)
Anämie	44 (22,6)	33 (17,3)
Neutropenie	42 (21,5)	28 (14,7)
Thrombozytopenie	33 (16,9)	22 (11,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	153 (78,5)	105 (55,0)
Diarrhoe	93 (47,7)	34 (17,8)
Übelkeit	51 (26,2)	35 (18,3)
Obstipation	30 (15,4)	18 (9,4)
Erbrechen	28 (14,4)	12 (6,3)
Stomatitis	21 (10,8)	4 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	113 (57,9)	104 (54,5)
Ermüdung	54 (27,7)	57 (29,8)
Fieber	46 (23,6)	28 (14,7)
Ödem peripher	22 (11,3)	15 (7,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	137 (70,3)	104 (54,5)
Infektion der oberen Atemwege	31 (15,9)	20 (10,5)
Sinusitis	21 (10,8)	12 (6,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43 (22,1)	66 (34,0)
Kontusion	21 (10,8)	6 (3,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0,0)	53 (27,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	93 (47,7)	68 (35,6)
Arthralgie	34 (17,4)	13 (6,8)
Muskelspasmen	25 (12,8)	16 (8,4)
Rückenschmerzen	22 (11,3)	12 (6,3)
Schmerz im einer Extremität	20 (10,3)	8 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	64 (32,8)	58 (30,4)
Kopfschmerzen	27 (13,8)	11 (5,8)
Schwindelgefühl	22 (11,3)	10 (5,2)
periphere sensorische Neuropathie	8 (4,1)	24 (12,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Häufige UE (Gesamtpopulation, ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC (Fortsetzung)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib + BSC** **N = 195**	**Ofatumumab + BSC** **N = 191**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	93 (47,7)	83 (43,5)
Husten	38 (19,5)	44 (23,0)
Dispnoe	23 (11,8)	20 (10,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	108 (55,4)	88 (46,1)
Petechien	27 (13,8)	2 (1,0)
nächtliche Schweissausbrüche	10 (5,1)	24 (12,6)

a: MedDRA-Version: 16.1

BSC: Best supportive Care; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 17: Häufige SUE (Gesamtpopulation, ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib + BSC** **N = 195**	**Ofatumumab + BSC** **N = 191**
PCYC-1112-CA		
Gesamtrate SUE	81 (41,5)	58 (30,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (4,1)	11 (5,8)
febrile Neutropenie	3 (1,5)	4 (2,1)
Anämie	2 (1,0)	4 (2,1)
Herzerkrankungen	13 (6,7)	6 (3,1)
Vorhofflimmern	6 (3,1)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (6,2)	4 (2,1)
Fieber	6 (3,1)	4 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (23,6)	39 (20,4)
Pneumonie	17 (8,7)	12 (6,3)
Lungeninfektion	5 (2,6)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	4 (2,1)	2 (1,0)
Harnwegsinfektion	4 (2,1)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,5)	4 (2,1)

a: MedDRA-Version: 16.1

BSC: Best supportive Care; 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; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 18: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Gesamtpopulation, ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib + BSC** **N = 195**	**Ofatumumab + BSC** **N = 191**
PCYC-1112-CA		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	111 (56,9)	90 (47,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.
Neutropenie	32 (16,4)	26 (13,6)
Anämie	9 (4,6)	15 (7,9)
Thrombozytopenie	11 (5,6)	8 (4,2)
Leukozytose	6 (3,1)	0 (0,0)
febrile Neutropenie	4 (2,1)	5 (2,6)
Lymphozytose	4 (2,1)	2 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	k. A.
Diarrhoe	8 (4,1)	3 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.
Ermüdung	4 (2,1)	3 (1,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	k. A.	k. A.
Pneumonie	16 (8,2)	11 (5,8)
Harnwegsinfektion	7 (3,6)	1 (0,5)
Lungeninfektion	5 (2,6)	0 (0,0)
Zellulitis	4 (2,1)	1 (0,5)
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,5)	4 (2,1)
Atemwegsinfektion	0 (0,0)	4 (2,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	k. A.	k. A.
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0,0)	6 (3,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	k. A.
Dispnoe	4 (2,1)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	k. A.	k. A.
Vorhofflimmern	6 (3,1)	0 (0,0)
Gefässerkrankungen	k. A.	k. A.
Hypertonie	4 (2,1)	1 (0,5)

a: MedDRA-Version: 16.1

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 19: Häufige Abbrüche wegen UE (Gesamtpopulation, ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib + BSC** **N = 195**	**Ofatumumab + BSC** **N = 191**
PCYC-1112-CA		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	16 (8,2)	16 (8,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	k. A.	k. A.
Pneumonie	4 (2,1)	4 (2,1)
Sepsis	2 (1,0)	0 (0)

a: MedDRA-Version: 16.1

BSC: Best supportive Care; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 20: Häufige UE (Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten, ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib + BSC** **N = 34**	**Ofatumumab + BSC** **N = 24**
PCYC-1112-CA		
Gesamtrate UE	34 (100)	23 (95,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.
Neutropenie	11 (32,4)	3 (12,5)
Thrombozytopenie	9 (26,5)	3 (12,5)
Anämie	8 (23,5)	5 (20,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	k. A.
Diarrhoe	20 (58,8)	5 (20,8)
Erbrechen	10 (29,4)	1 (4,2)
Übelkeit	8 (23,5)	7 (29,2)
Obstipation	4 (11,8)	2 (8,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.
Ermüdung	7 (20,6)	11 (45,8)
Fieber	14 (41,2)	7 (29,2)
Ödem peripher	5 (14,7)	4 (16,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (76,5)	13 (54,2)
Pneumonie	7 (20,6)	1 (4,2)
Sinusitis	8 (23,5)	2 (8,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	k. A.	k. A.
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	4 (16,7)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	k. A.	k. A.
Arthralgie	7 (20,6)	2 (8,3)
Muskelspasmen	7 (20,6)	1 (4,2)
Rückenschmerzen	9 (26,5)	1 (4,2)
Schmerz in einer Extremität	4 (11,8)	3 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	k. A.
Kopfschmerzen	3 (8,8)	4 (16,7)
Schwindelgefühl	3 (8,8)	3 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	k. A.
Husten	7 (20,6)	7 (29,2)
Dispnoe	2 (5,9)	3 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	k. A.	k. A.
Petechien	5 (14,7)	1 (4,2)
nächtliche Schweissausbrüche	2 (5,9)	3 (12,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Häufige UE (Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten, ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version: 16.1

BSC: Best supportive Care; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 21: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten, Datenschnitt 18.12.2013) – RCT direkter Vergleich: Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)[a]**	
SOC[b] **PT[b]**	**Ibrutinib + BSC** **N = 195**	**Ofatumumab + BSC** **N = 191**
PCYC-1112-CA		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	23 (67,6)	13 (54,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.
Neutropenie	8 (23,5)	3 (12,5)
Anämie	3 (8,8)	2 (8,3)
Thrombozytopenie	1 (2,9)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	12 (35,3)	7 (29,2)
Pneumonie	6 (17,6)	1 (4,2)

a: Der pU liefert Ergebnisse nur für diejenigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, die – unabhängig vom CTCAE-Grad – mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % auftreten.
b: MedDRA-Version: 16.1

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

I Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / 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 Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / 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 bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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 darüber hinaus 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 darüber hinaus 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 Einrichtung[3], die Sie vertreten, 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 darüber hinaus 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?

[3] 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 Einrichtung[3], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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?

Ibrutinib

Bewertungsmodul II

Rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Hüttmann, Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen

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

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Simone Johner
- Christiane Balg
- Katharina Biester
- Dorothea Gechter
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Fabian Lotz
- Miriam Luhnen
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Ibrutinib, Lymphom – Mantelzell, Nutzenbewertung

Keywords: Ibrutinib, Lymphoma – Mantle-Cell, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... II.vi
Abkürzungsverzeichnis ..... II.viii
II 1 Hintergrund II.1
II 2 Nutzenbewertung II.2
II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung II.2
II 2.2 Fragestellung II.8
II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool II.8
II 2.3.1 Eingeschlossene Studien II.9
II 2.4 Fragestellung 1a: Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt II.10
II 2.4.1 Studiencharakteristika II.10
II 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen II.18
II 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte II.18
II 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial II.20
II 2.4.2.3 Ergebnisse II.22
II 2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren II.26
II 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens II.27
II 2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene II.27
II 2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen II.29
II 2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien II.30
II 2.5 Fragestellung 1b: Patienten, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt II.31
II 2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen II.31
II 2.5.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens II.31
II 2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien II.31
II 2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung II.32
II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers II.33
II 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1) II.33
II 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B) II.34
II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien II.34
II 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse II.34

II 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung II.37
II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung II.37
II 2.7.2.3.2 Studienpool II.38
II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel II.39
II 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population II.39
II 2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial II.39
II 2.7.2.4.3 Ergebnisse II.42
II 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien II.50
II 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien II.50
II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen II.50
II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens II.50
II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise II.50
II 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht II.51
II 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte II.52
II 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche II.52
II 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen II.52
II 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen II.52
II 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten II.52
II 3 Kosten der Therapie II.53
II 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) II.53
II 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation II.53
II 3.1.2 Therapeutischer Bedarf II.53
II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation II.53
Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten II.55
II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.55
II 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) II.55
II 3.2.1 Behandlungsdauer II.56

II 3.2.2 Verbrauch II.57
II 3.2.3 Kosten II.57
II 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen II.57
II 3.2.5 Jahrestherapiekosten II.58
II 3.2.6 Versorgungsanteile II.58
II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung II.58
II 4 Zusammenfassung der Bewertung II.60
II 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet II.60
II 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie II.60
II 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen II.61
II 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung II.62
II 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung II.62
II 5 Literatur II.65
II Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen II.69
II Anhang B – Folgetherapien in der Studie MCL3001 ..... II.75
II Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) ... II.76

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib II.2
Tabelle 2: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens II.7
Tabelle 3: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib II.8
Tabelle 4: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus..... II.9
Tabelle 5: Ibrutinib – Teilfragestellungen und vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung II.10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a) II.12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a) II.14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.15
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a) II.17
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.20
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.21
Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.23
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.28
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.29
Tabelle 17: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens II.32
Tabelle 18: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verbesserung) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a) II.45
Tabelle 19: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens II.60
Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation II.61
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient II.62
Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.69
Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.71

Tabelle 24: Abbruch wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a) II.72
Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.73
Tabelle 26: Antineoplastische Folgetherapien (bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)..... II.75

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Predniso(lo)n
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom-Subskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IPCW	Inverse Probability Censoring Weights
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
MCL	Mantelzell-Lymphom
MID	Minimally important Difference
MMRM	Mixed Model repeated Measures (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-FCM	Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
sMIPI	simplified MCL International Prognostic Index
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TOI	Trial Outcome Index
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

II 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibrutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Ibrutinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des 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 rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom (MCL).

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / 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 bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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.

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 rezidiviertes 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 rezidiviertem 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

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
1	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom[b]	▪ eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus. ▪ 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[c] und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

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, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CHOP: Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Predniso(lo)n; FCM-R: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

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 rezidiviertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt
- Fragestellung 1b: erwachsene Patienten mit rezidiviertem 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 rezidiviertem 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 ≥ 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 ≥ 3 Vortherapien nur die Teilpopulation mit ≥ 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. ≥ 3) vor. Daher wird für diesen Endpunkt die Teilpopulation mit ≥ 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 rezidiviertem 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 rezidiviertes 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 rezidiviertem 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 rezidiviertes oder refraktäres MCL.

Tabelle 2: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom[b],	▪ eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus. ▪ 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[c] und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)	
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

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, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie
CHOP: Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Predniso(lo)n; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

II 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

Tabelle 3 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 3: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
1	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom[b]	▪ eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus. ▪ 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[c] und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)
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, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CHOP: Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Predniso(lo)n; FCM-R: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom		

Für die vorliegende Bewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der sich zwar zunächst der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie anschließt, diese dann aber auf die Behandlungsoptionen Temsirolimus und die Kombination von Rituximab mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (R-FCM) einschränkt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) vorgenommen.

II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib (Stand zum 12.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (Stand zum 12.11.2015)

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (Stand zum 02.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 12.02.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

II 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in den folgenden Tabellen aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 4: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie[a] (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PCI-32765MCL3001[b]	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit der Kurzbezeichnung MCL3001 genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT PCI-32765MCL3001 (im vorliegenden Bericht als MCL3001 bezeichnet) und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. In der Studie MCL3001 wurde Ibrutinib mit Temsirolimus verglichen. Temsirolimus ist für die Behandlung von Patienten mit einem MCL zugelassen [1]. Somit ist Temsirolimus eine von mehreren Optionen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die eine patienten-individuelle, optimierte Therapie darstellt. 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 (siehe auch Abschnitt II 2.4). 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 Ergebnisdarstellung und Ableitung des Zusatznutzens gliedert sich nachfolgend entsprechend in 2 Teilfragestellungen. Diese sind in Tabelle 5 zusammen mit den jeweils vom pU vorgelegten Daten dargestellt.

Tabelle 5: Ibrutinib – Teilfragestellungen und vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung

Fragestellung	Population	vorgelegte Daten
1a	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt	RCT (MCL3001)
1b	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt	keine Daten
MCL: Mantelzell-Lymphom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Abschnitt II 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie zur Fragestellung 1a.

II 2.4 Fragestellung 1a: Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt

II 2.4.1 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
MCL3001	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, mindestens einer vorherigen Rituximab-haltigen Chemotherapie, ECOG PS ≤ 1, mindestens einem messbaren Lymphknotenbefall nach Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	Ibrutinib (N = 139) Temsirolimus (N = 141) davon Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien[b]: Ibrutinib (n = 54) Temsirolimus (n = 56)	Screening: ≤ 30 Tage vor erster Gabe der Studienmedikation Behandlung: bis Krankheits-progression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten[c] Beobachtung: bis Progression, Tod oder Studienende	98 Studienzentren in 21 Ländern: Brasilien, Europa, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Südkorea, Taiwan 12/2012 – laufend klinischer Datenschnitt: 04/2015[d]	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: nach IWRS
c: Patienten in der Temsirolimusgruppe hatten nach bestätigter Krankheitsprogression und bei Erfüllung weiterer spezifischer Kriterien die Möglichkeit auf Ibrutinib-Behandlung zu wechseln („Cross-over"). Des Weiteren war den Patienten aus beiden Gruppen erlaubt nach Progression (ohne Berücksichtigung weiterer Kriterien) und Entscheidung des Arztes eine Folgetherapie zur Behandlung des MCL zu beginnen.
d: geplant nach ca. 178 PFS-Ereignissen
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IWRS: interactive web response system; MCL: Mantelzell-Lymphom; n: relevante Teil-population; N: Anzahl randomisierter Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
MCL3001	Ibrutinib 560 mg (4 Kapseln à 140 mg) täglich, p.o.[a]	Temsirolimus i.v. über 30–60 min[a]: ▪ Zyklus 1: 175 mg am Tag 1, 8 und 15 ▪ ab Zyklus 2: 75 mg am Tag 1, 8 und 15	Vorbehandlung: mindestens 1 vorherige Rituximab-haltige Chemotherapie Erlaubte Begleitmedikation: ▪ Standard-Medikation zur unterstützenden Behandlung (z. B. Antiemetika, Loperamid) Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ jegliche Chemotherapie, Immuntherapie, experimentelle Therapie und Radiotherapie, systemische Kortikosteroide (>20 mg/Tag Prednison entsprechend)[b]

a: Dosismodifikationen gemäß Fachinformation waren in der Studie erlaubt.
b: Kortikosteroide > 10 Tage waren verboten, sofern nicht vom medizinischen Monitor genehmigt.
i.v.: intravenös; p.o.: oral; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Studiendesign

Bei der Studie MCL3001 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Ibrutinib mit Temsirolimus. Die Studie MCL3001 war multizentrisch angelegt und wurde in 98 Zentren in 21 Ländern, von denen ca. 80 % in Europa lagen, durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die mindestens eine Rituximab-haltige Chemotherapie erhalten haben, eingeschlossen. 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 Randomisierung wurde stratifiziert nach der Anzahl der Vortherapien (1 oder 2 vs. ≥ 3 Vortherapien) und vereinfachtem MCL International Prognostic Index (sMIPI; geringes Risiko [0 bis 3] vs. intermediäres Risiko [4 bis 5] vs. hohes Risiko [6 bis 11]).

Die Patienten in der Ibrutinibgruppe erhielten einmal täglich 560 mg (4 Kapseln) Ibrutinib. Die Anwendung entsprach den Angaben der Fachinformation [2].

Die Patienten in der Temsirolimusgruppe erhielten für 3 Wochen einmal pro Woche 175 mg Temsirolimus, gefolgt von wöchentlichen Dosen von 75 mg, jeweils infundiert über 30 bis 60 Minuten. Die Anwendung entsprach den Angaben der Fachinformation [1].

Alle Patienten durften zusätzlich unterstützende Medikamente zur Behandlung krankheitsassoziierter Symptome, wie Übelkeit, erhalten. Andere Anti-MCL-Therapien (Chemo-, Immun-, Radio-, experimentelle Therapien) waren für alle Patienten verboten.

Die Behandlung mit Ibrutinib oder Temsirolimus sollte in beiden Studienarmen bis zum Auftreten von Krankheitsprogression (gemessen über die Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [3]) oder nicht akzeptabler Toxizitäten erfolgen.

Nach bestätigter Progression und der Erfüllung weiterer Kriterien (z. B. definierter hämatologischer und biochemischer Grenzwerte) war den Patienten der Temsirolimusgruppe ein Therapiewechsel auf Ibrutinib erlaubt („Cross-over“). Die Patienten beider Studienarme durften nach Progression und nach Maßgabe des Arztes auf weitere Therapieoptionen wechseln. Insgesamt wechselten während der Studie in der Ibrutinibgruppe 31,7 % der Patienten auf eine Folgetherapie, in der Temsirolimusgruppe 58,2 % (siehe Tabelle 26). Von diesen Patienten in der Temsirolimusgruppe wechselten 32 (23 % der Gesamtpopulation) auf Ibrutinib. Unklar bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, die auf in Deutschland für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Behandlungen gewechselt haben. Beispielsweise erhielten 15,1 % der Patienten der Ibrutinibgruppe und 25,5 % derer der Temsirolimusgruppe Rituximab, davon ein Großteil offenbar nicht als R-FCM (siehe Tabelle 26).

Relevante Population für die Fragestellung 1a

Für die vorliegende Fragestellung (Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt) wird die Teilpopulation der Studie MCL3001 mit ≥ 3 Vortherapien als primär relevant für die Nutzenbewertung angesehen. Dies ist – übereinstimmend mit den Ausführungen des pU – darin begründet, dass Temsirolimus vor allem für spätere Therapielinien infrage kommt [4,5]. 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. Hierzu liegen in den Studienunterlagen allerdings keine Informationen vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher bei Hinweisen auf Effektmodifikation zwischen den Teilpopulationen mit < 3 und ≥ 3 Vortherapien nur die Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien, ansonsten die Gesamtpopulation betrachtet. Der pU liefert zusätzlich zu den Analysen der Gesamtpopulation der Studie MCL3001 zu allen von ihm präsentierten Endpunkten die Ergebnisse der Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung und Datenschnitt

Primärer Endpunkt der Studie MCL3001 war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
MCL3001	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Studienende
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod oder Studienende
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)	bis Progression, bis Tod oder bis zum klinischen Datenschnitt
Nebenwirkungen	
UE / SUE / Abbruch wegen UE / UE CTCAE-Grad ≥ 3	bis 30 Tage nach der letzten Behandlung oder bis zum Start einer Folgetherapie

CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL Five-Dimension; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Daten aller Patienten zum Gesamtüberleben und zum Gesundheitszustand wurden auch nach Beendigung der Studienmedikation und möglichem Therapiewechsel in der Auswertung berücksichtigt. Die Endpunkte zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden nur bis Progression bzw. 30 Tage nach der letzten Behandlung oder Start einer Folgetherapie erfasst.

Die Studie MCL3001 war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Der klinische Datenschnitt, der Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung ist, war nach ca. 178 PFS-Ereignissen geplant. Nach dem klinischen Datenschnitt sollte die Studie noch fortgeführt werden, bis 80 % der randomisierten Patienten verstorben waren oder bis 3 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten oder bis der Sponsor die Studie beendete.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie **Population** **Charakteristika** **Kategorie**	**Ibrutinib**	**Temsirolimus**
MCL3001		
Gesamtpopulation	N[a] = 139	N[a] = 141
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (8,7)	67 (9,8)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	23 / 77
Ethnie, n (%)		
weiß	115 (82,7)	129 (91,5)
asiatisch	16 (11,5)	5 (3,5)
andere	3 (2,2)	4 (2,8)
unbekannt / nicht berichtet	5 (3,6)	3 (2,1)
Anzahl Vortherapien[b], n (%)		
1-2	85 (61,2)[c]	85 (60,3)[c]
≥ 3	54 (38,8)	56 (39,7)
Behandlungsindikation, n (%)		
rezidivierte Erkrankung[d]	103 (74,1)	94 (66,7)
refraktäre Erkrankung[e]	36 (25,9)	47 (33,3)
ECOG-PS, n (%)		
0	67 (48,2)	67 (47,5)
1	71 (51,1)	72 (51,1)
2	1 (0,7)	2 (1,4)
Zeit seit Diagnose [Monate], MW (SD)	50,0 (42,7)	51,2 (33,6)
MCL-Stadium, n (%)		
I	3 (2,2)	2 (1,4)
II	7 (5,0)	5 (3,5)
III	17 (12,2)	14 (9,9)
IV	112 (80,6)	120 (85,1)
sMIPI, n (%)		
niedriges Risiko (1–3)	44 (31,7)	42 (29,8)
intermediäres Risiko (4–5)	65 (46,8)	69 (48,9)
hohes Risiko (6–11)	30 (21,6)	30 (21,3)
Histologie bei Diagnose, n (%)		
blastoid	16 (11,5)	17 (12,1)
diffus	56 (40,3)	61 (43,3)
nodular	38 (27,3)	40 (28,4)
andere	9 (6,5)	5 (3,5)
unbekannt	20 (14,4)	18 (12,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a) (Fortsetzung)

Studie **Population** **Charakteristika** **Kategorie**	**Ibrutinib**	**Temsirolimus**
MCL3001		
Gesamtpopulation	N[a] = 139	N[a] = 141
Therapieabbruch, n (%)	74 (53,2)[f]	124 (87,9)[g]
Studienabbruch, n (%)	66 (47,5)[h]	78 (55,3)[i]
Teilpopulation (≥ 3 Vortherapien)	n = 54	n = 56
zu allen oben genannten Charakteristika	k. A.	

a: Anzahl randomisierter Patienten
b: nach IWRS
c: Prozentzahl selbst berechnet
d: definiert als Rezidiv oder Progress nach mindestens partiellem Ansprechen auf die letzte Therapie vor Studieneintritt
e: definiert als das Fehlen eines partiellen Ansprechens auf die letzte Therapie vor Studieneintritt
f: Darin enthalten sind 6 (4,3 %) Todesfälle.
g: Darin enthalten sind 8 (5,7 %) Todesfälle.
h: Darin enthalten sind 59 (42,4 %) Todesfälle.
i: Darin enthalten sind 63 (44,7 %) Todesfälle.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IWRS: Interactive Web Response System; k. A.: keine Angaben; MCL: Mantelzell-Lymphom; sMIPI: Simplified MCL International Prognostic Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

Die Patienten der Studie MCL3001 waren im Mittel 67 Jahre alt. Etwa 83 % (Ibrutinibgruppe) und ca. 92 % (Temsirolimusgruppe) der Patienten waren weiß und die Mehrzahl waren Männer.

Zu Studienbeginn waren die Patienten im Mittel seit etwa 50 Monaten (ca. 4 Jahren) erkrankt. Etwa 40 % der Patienten hatten bereits mehr als 2 Vortherapien. Fast alle Patienten hatten gemäß Einschlusskriterien einen ECOG-PS 0 oder 1, das MCL-Stadium wurde bei den meisten der Patienten mit IV angegeben.

Der Anteil an Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, lag in der Ibrutinibgruppe bei ca. 53 % und in der Temsirolimusgruppe bei ca. 88 %. Die Studie abgebrochen hat etwa die Hälfte der Patienten.

Für die primär relevante Teilpopulation (Patienten ≥ 3 Vortherapien) liegen keine Informationen zu Patientencharakteristika vor.

Dauer von Behandlung und Nachbeobachtung

Tabelle 10 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie **Population** **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Ibrutinib**	**Temsirolimus**
MCL3001		
Gesamtpopulation	N = 139	N = 141
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	14,4 [0,0; 28,2]	3,0 [0,0; 27,0][a]
Mittelwert (SD)	13,3 (8,3)	6,0 (6,8)[a]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	20,4 [0,2; 28,2]	19,7 [0,0; 27,7]
Mittelwert (SD)	15,2 (7,6)	12,9 (8,2)
Gesundheitszustand		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Teilpopulation (≥ 3 Vortherapien)	n = 54	n = 56
Zu allen oben genannten Angaben zum Studienverlauf	k. A.	

a: Bezogen auf n = 139, da 2 der auf die Temsirolimusgruppe randomisierten Patienten nie die Studienmedikation erhalten haben.
k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Die medianen und mittleren Behandlungsdauern unterschieden sich deutlich zwischen den beiden Studienarmen mit einer kürzeren Behandlungsdauer unter Temsirolimus.

Trotz der unterschiedlichen Behandlungsdauern waren die Beobachtungsdauern für den Endpunkt Gesamtüberleben vergleichbar. Für die anderen Endpunkte liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Aus der geplanten Nachbeobachtungsdauer für den Endpunkt Gesundheitszustand (siehe Tabelle 8) lässt sich jedoch ableiten, dass diese – wie für den Endpunkt Gesamtüberleben – zwischen beiden Gruppen ähnlich war. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen hingegen unterschieden sich die Beobachtungsdauern wahrscheinlich deutlich.

Für die Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien liegen keine Informationen zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern vor.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MCL3001	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MCL3001 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign und die unterschiedlichen Behandlungsdauern bzw. unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen ergeben, sind im Abschnitt II 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

II 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

II 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt II 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Gesundheitszustand gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen über den Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)

- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Abbruch wegen UE
  - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3/4)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4B) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt II 2.7.2.4.3).

Wie bereits oben beschrieben wird, sofern keine Hinweise auf Effektmodifikation zwischen den Teilpopulationen mit < 3 und ≥ 3 Vortherapien vorliegen, die Gesamtpopulation der Studie MCL3001 für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Beurteilung von möglichen Effektmodifikationen zwischen den entsprechenden Teilpopulationen erfolgt endpunktspezifisch auf Basis des Interaktionstests. Bei einem p-Wert von $< 0,2$ wird endpunktbezogen die Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien betrachtet.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen, ebenso wie die zugehörigen Ergebnisse der Interaktionstests für das Subgruppenmerkmal < 3 vs. ≥ 3 Vortherapien.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie	Endpunkte					
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)[a]	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)
MCL3001						
verwertbare Daten	ja	ja	nein[b]	ja	ja	ja
p-Wert Interaktion[c]	0,784	0,698[d] / 0,472[e]	–	0,819	0,153	0,431

a: Der FACT-Lym setzt sich zusammen aus der FACT-LymS und dem FACT-G.
b: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte II 2.7.2.4.2 und II 2.7.2.4.3.
c: Interaktions-p-Werte für die Subgruppen: Anzahl der Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3 Vortherapien nach IWRS); bezogen auf die für die Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen.
d: Interaktions-p-Wert für die MID 7 (Zeit bis zur Verschlechterung), für den Schwellenwert 12 lagen keine Angaben vor
e: Interaktions-p-Wert für die MMRM-Analyse

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL Five-Dimension; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FACT-Lym: FACT-Lymphoma; FACT-LymS: FACT-Lym Subskala; IWRS: interactive web response system; MID: minimally important difference; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies resultiert aus den bedeutsamen Unterschieden in der Beobachtungszeit und der unvollständigen sowie selektiven Ergebnisdarstellung für Responderanalysen (siehe auch II 2.7.2.4.2 und II 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt in der Studie MCL3001 ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Anzahl der Vortherapien vor. Somit wird für diesen Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung die Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien herangezogen.

II 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte und Auswertungen.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)
MCL3001	N	H[a]	H[b]	-[c]	H[d]	H[d, e]	H[d]

a: hoher Anteil von Patienten mit Therapiewechsel (31,7 % [Ibrutinibgruppe] vs. 58,2 % [Temsirolimusgruppe])
b: fehlende Verblindung sowie bedeutsamer Unterschied bezüglich fehlender Werte zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen (6,5 % [Ibrutinib] vs. 14,9 % [Temsirolimus]). Auf die MMRM-Analysen kann sich außerdem der hohe Anteil von Patienten mit Therapiewechsel (31,7 % vs. 58,2 %) verzerrend auswirken.
c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte II 2.7.2.4.2 und II 2.7.2.4.3
d: bedeutsame Unterschiede in der Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsgruppen (mediane Behandlungsdauer 14,4 [Ibrutinib] vs. 3,0 [Temsirolimus] Monate zzgl. max. 30 Tage Nachbeobachtung)
e: fehlende Verblindung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; H: hoch; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird aufgrund eines hohen Anteils von Patienten mit Therapiewechsel in beiden Behandlungsgruppen als hoch bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial als niedrig einstuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird aufgrund fehlender Verblindung und bedeutsamer Unterschiede bezüglich fehlender Werte zu Studienbeginn als hoch bewertet. Auf die Ergebnisse der mittleren Veränderung (MMRM-Analysen [mixed model repeated measures]) können sich außerdem die hohen Anteile von Patienten mit Therapiewechsel verzerrend auswirken. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial als niedrig einstuft.

Da für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen, entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch einstuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen (SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE [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. Dies weicht von der Argumentation des pU ab, der zwar auch für alle UE-Endpunkte übergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial ableitet, dabei jedoch nicht die unterschiedlichen Beobachtungszeiten als Grund anführt.

II 2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ibrutinib mit Temsirolimus bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie **Endpunkt** **Population**	**Ibrutinib**			**Temsirolimus**			**Ibrutinib vs. Temsirolimus**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**		**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**		**HR [95 %-KI][a]; p-Wert**
MCL3011							
Mortalität							
Gesamtüberleben [Monate]							
Gesamtpopulation	139	n. e. [18,6; n. e.] 59 (42,4)		141	21,3 [13,0; n. e.] 63 (44,7)		0,76 [0,53; 1,09]; p = 0,132
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Zeit bis zur Verschlechterung							
MID 7 Punkte [Wochen]							
Gesamtpopulation	139	48 [k. A.] 63 (45,3)		141	9,1 [k. A.] 78 (55,3)		0,47 [0,33; 0,68]; p < 0,001
Schwellenwert 12 Punkte [Wochen]							
Gesamtpopulation	139	n. e. 40 (28,8)		141	15 [k. A.] 64 (45,4)		0,38 [0,25; 0,57]; p < 0,001
		Werte Studienbeginn MW (SD)	**Änderung Studienende MW[b] (SD)**	**N**	**Werte Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung Studienende MW[b] (SD)**	**Effekt [95 %-KI]; p-Wert**
Mittlere Veränderung							
Gesamtpopulation	132	71,7 (16,9)	6,0 (1,0)	125	64,8 (19,4)	-1,8 (1,2)	7,83 [5,10; 10,55]; p < 0,001 Hedges' g: 0,63 [0,38; 0,88]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-Lym	keine verwertbaren Daten[c]						

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a) (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Population	Ibrutinib N	Ibrutinib Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Temsirolimus N	Temsirolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Ibrutinib vs. Temsirolimus HR [95 %-KI][a]; p-Wert
MCL3011					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt) [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	1,3 [k. A.] 138 (99,3)	139	0,9 [k. A.] 138 (99,3)	-
SUE [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	60,7 [k. A.] 67 (48,2)	139	17,9 [k. A.] 80 (57,6)	0,53 [0,38; 0,74]; p < 0,001
Abbruch wegen UE [Wochen]					
					Interaktion: *p = 0,153*[d]
Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien	54	n. e. 10 (18,5)	56	n. e. 14 (25,0)	0,40 [0,17; 0,92]; p = 0,031
Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)[e] [Wochen]					
Gesamtpopulation	139	48,0 [k. A.] 71 (51,1)	139	2,9 [k. A.] 105 (75,5)	0,28 [0,20; 0,39]; p < 0,001

a: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard Modell mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren
b: MMRM-Auswertung der Patienten, für die mindestens 1 Wert nach Studienbeginn vorlag
c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte II 2.7.2.4.2 und II 2.7.2.4.3
d: Interaktions-p-Wert für < 3 Vortherapien vs. ≥ 3 Vortherapien (nach IWRS)
e: Überlebenszeitanalysen zu CTCAE Grad ≥ 3 lagen nicht vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; HR: Hazard Ratio; IWRS: interactive web response system; KI: Konfidenzintervall; MID: minimally important difference; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Mortalität

Gesamtüberleben

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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Gesamtpopulation zeigen sich für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der VAS des EQ-5D, für die Zeit bis zur Verschlechterung ebenso wie für die mittlere Veränderung statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung (Responderanalysen) liegt dieses statistisch signifikante Ergebnis sowohl für die validierte Minimally Important Difference (MID) von 7 als auch für den Schwellenwert von 12 vor. Für die Interpretation der Ergebnisse besteht eine Unsicherheit, da der Schwellenwert 12 keine validierte MID ist. Für die EQ-5D VAS stellen die Schwellenwerte 7 bis 10 den Bereich einer validierten MID dar [6]. Weitere Analysen, zumindest zum Schwellenwert 10, liegen nicht vor. Aufgrund gleichgerichteter und darüber hinaus deutlicher Effekte kann auch für die nicht verwendete MID 10 mit ausreichender Sicherheit von einem deutlichen Effekt ausgegangen werden (siehe II 2.7.2.4.3).

Um die Relevanz des Ergebnisses der mittleren Veränderung (MMRM-Analyse) zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt somit insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet und dessen Aussage sowohl die EQ-5D VAS als auch den EQ-5D Nutzwert umfasst.

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. Aufgrund des bedeutsamen Unterschieds in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen weist das Ergebnis für diesen Endpunkt 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 dennoch von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen. Somit ergibt sich für

den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der keinen Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial durch Ibrutinib ableitet und seine Aussage für alle UE-Endpunkte übergreifend trifft.

Abbruch wegen UE

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

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle von ihm eingeschlossen UE-Endpunkte übergreifend keinen Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial durch Ibrutinib ableitet.

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. Aufgrund des bedeutsamen Unterschieds in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen weist das Ergebnis für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Da aber die Richtung der Verzerrung eingeschätzt werden kann (zuungunsten von Ibrutinib) und gleichzeitig ein statistisch signifikanter und zudem deutlicher Effekt zugunsten von Ibrutinib vorliegt, wird dennoch 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.

Diese Einschätzung weicht insofern von der des pU ab, der keinen Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial durch Ibrutinib ableitet und seine Aussage für alle UE-Endpunkte übergreifend trifft.

II 2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Aufgrund der deutlichen Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen und darüber hinaus möglichen Wechselwirkungen zwischen der Anzahl an Vortherapien und Subgruppenmerkmalen sind Subgruppenanalysen

der Studie MCL3001 nicht sinnvoll interpretierbar. Sie werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet.

II 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt II 2.4.2.3 präsentierte Datenlage ergibt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus für den Endpunkt Gesundheitszustand sowie einen Hinweis auf einen geringeren Schaden jeweils für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3/4). Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Endpunktkategorie auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde dabei der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da kein Nachweis für eine schwerwiegende Veränderung für die in der Studie MCL3001 eingeschlossenen Patienten vorlag. Der Endpunkt Abbruch wegen UE wurde der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da für die Teilpopulation ≥ 3 Vortherapien keine Informationen über den Anteil an zugrunde liegenden schweren Ereignissen vorlagen.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ibrutinib vs. Temsirolimus** **Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Veränderung** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 21,3 Monate HR: 0,76 [0,53; 1,09]; p = 0,132	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	*Zeit bis zur Verschlechterung* *MID 7:* 48 vs. 9,1 Wochen HR: 0,47 [0,33; 0,68]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt *Schwellenwert 12:* n. e. vs. 15 Wochen HR: 0,38 [0,25; 0,57]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt mittlere Veränderung: 6,0 vs. -1,8 MD: 7,83 [5,10; 10,55]; p < 0,001 Hedges'g: 0,63 [0,38; 0,88][c] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-Lym	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	60,7 vs. 17,9 Wochen HR: 0,53 [0,38; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	n. e. vs. n. e. HR: 0,40 [0,17; 0,92]; p = 0,031[d]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,9 < KI_o < 1$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt[e]
Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)	48,0 vs. 2,9 Wochen HR: 0,28 [0,20; 0,39]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a) (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c: Zusatznutzen angenommen bei oberen bzw. unteren KI-Grenzen < -0,2 oder > 0,2
d: beruht auf Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien aufgrund eines Hinweises auf Interaktion für < 3 vs. ≥ 3 Vortherapien (gemäß IWRS)
e: Ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; HR: Hazard Ration; IWRS: interactive web response system; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MID: minimally important difference; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

II 2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Morbidität (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen) ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUE: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	–
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Für die Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt, bestehen auf der Seite der positiven Effekte für den 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 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

II 2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

MCL3001

Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2016; 387(10020): 770-778.

Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M et al. Supplement to: "Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2016; 387(10020): 770-778" [online]. [Zugriff: 06.04.2016]. URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615006674.

Janssen Research & Development. Study of ibrutinib (a Bruton's tyrosine kinase inhibitor), versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma who have received at least one prior therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.01.2016 [Zugriff: 19.02.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646021.

Janssen Research & Development. A randomized, controlled, open-label, multicenter phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor, ibrutinib, versus temsirolimus in subjects with relapsed or refractory mantle cell lymphoma who have received at least one prior therapy: study MCL3001; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2015.

Janssen Research & Development. A randomized, controlled, open-label, multicenter phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor, ibrutinib, versus temsirolimus in subjects with relapsed or refractory mantle cell lymphoma who have received at least one prior therapy: study MCL3001; clinical protocol amendment INT-3 [unveröffentlicht]. 2015.

Janssen Research & Development. A randomized, controlled, open-label, multicenter phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) Inhibitor, ibrutinib, versus temsirolimus in subjects with relapsed or refractory mantle cell lymphoma who have received at least one prior therapy; study MCL3001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Janssen Research & Development. A randomized, controlled, open-label, multicenter phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor, ibrutinib, versus temsirolimus in subjects with relapsed or refractory mantle cell lymphoma who have received at least one prior therapy: study MCL3001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Janssen-Cilag International. A randomized, controlled, open-label, multicenter phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor, ibrutinib, versus temsirolimus in subjects with relapsed or refractory mantle cell lymphoma who have received at least one prior therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.02.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000601-74.

II 2.5 Fragestellung 1b: Patienten, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt

II 2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit rezidiviertem 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.

II 2.5.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

II 2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für diese Fragestellung keine Daten vorliegen.

II 2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom[b],	▪ eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus. ▪ 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[c] und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)	
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

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, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie
CHOP: Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Predniso(lo)n; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus sowie außerhalb der Zulassung R-FCM (gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [8]) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU verweist darauf, dass für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut G-BA davon ausgegangen wurde, dass die Patienten für eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht in Frage kommen. Zudem könne gemäß G-BA auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung für einen einzelnen, aufgrund des Zulassungsstatus infrage kommenden, Wirkstoff abgeleitet werden. Der pU folgt damit zunächst der Festlegung des G-BA. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht der pU jedoch nur für Temsirolimus und R-FCM als gegeben an. Für alle anderen Arzneimittel, welche der G-BA in seinem Beratungsgespräch mit dem pU genannt habe, existiere keine geeignete Evidenz für die Behandlung des MCL oder könne auf Basis der Leitlinien oder der Fachinformationen keine Grundlage zur Behandlung des MCL gefunden werden. So kämen Wirkstoffe mit einer Zulassung für indolente Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (z. B. Chlorambucil [9], Bendamustin [10]) oder für hochmaligne NHL (Doxorubicin [11]) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, da das MCL typischerweise einen intermediären Krankheitsverlauf zeige. Auch die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison / Prednisolon betrachtet der pU nicht, da sie in Kombination mit Doxorubicin (CHOP-Regime) gegeben würden, das nicht zur Behandlung des intermediären NHL zugelassen ist [11].

Es ist richtig, dass Temsirolimus und R-FCM für einen Teil der Patienten die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellen kann. Der Argumentation des pU zur Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Temsirolimus und R-FCM wird allerdings nicht gefolgt. Grundsätzlich stehen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Aus der Fachinformation zu Cyclophosphamid [12] geht z. B eindeutig hervor, dass das „CHOP-Protokoll“ für NHL vom intermediären Malignitätsgrad zugelassen ist. Auch der Einsatz von z. B. Bendamustin zur Behandlung des MCL ist nicht grundsätzlich auszuschließen, da trotz des in der Regel intermediären Verlaufs bei einem Teil der Patienten ein indolenter Verlauf zu beobachten ist [5]. Welche Therapie adäquat ist, muss grundsätzlich patientenindividuell geprüft werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung gilt die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (ohne entsprechende Einschränkung auf Temsirolimus oder R-FCM als einzige Optionen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

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

II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL im Vergleich zu einer Therapie mit Temsirolimus zu bewerten. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCT oder einarmigen Studien durchgeführt werden.

Der pU ergänzt, dass neben der oben genannten Gesamtpopulation auch Patienten mit mindestens 3 Vortherapien zu betrachten sind, weil dies den Leitlinien-Empfehlungen für den Einsatz von Temsirolimus entspreche. Er formuliert hierfür aber keine gesonderte Fragestellung (siehe hierzu auch Abschnitt II 2.7.2.3.2).

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt. Einschränkungen oder Ergänzungen werden nachfolgend beschrieben.

Vergleichstherapie

Der pU formuliert sowohl in seiner Fragestellung als auch in seinen Einschlusskriterien ausschließlich Temsirolimus als Vergleichstherapie, aber nicht mehr R-FCM. Dies ist inkonsequent zu seinen Ausführungen zur möglichen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Modul 3B (siehe auch Abschnitt II 2.7.1). Der pU begründet sein Vorgehen nicht.

Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA. Da das Vorgehen des pU nicht zum Ausschluss von Studien führt, bleibt es für die Studienauswahl ohne Konsequenzen.

Studiendesign

Der pU beschreibt in seiner Fragestellung, dass neben RCT auch einarmige Studien Grundlage für die Nutzenbewertung sein sollten. Aus seinen Einschlusskriterien geht jedoch hervor, dass auf einarmige Studien nur dann zurückgegriffen werden soll, wenn keine RCT identifiziert werden können.

Diesem Vorgehen wird gefolgt.

II 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 4B (Abschnitte 4.2.4,

4.2.5) des Dossiers. Da der pU keine nicht randomisierten Studien in seine Nutzenbewertung einschließt, wird nachfolgend ausschließlich seine Methodik bezüglich RCT kommentiert.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT.

Der Methodik für die endpunktübergreifende Bewertung kann im Wesentlichen gefolgt werden. Neben den Kriterien Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung und ergebnisgesteuerter Berichterstattung führt der pU noch zusätzliche Kriterien an (Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses, Vergleichbarkeit der Gruppen). Diese zusätzlichen Kriterien sind vom pU vermutlich unter dem Kriterium „sonstige Aspekte“ zusammengefasst worden.

Bei der endpunktspezifischen Bewertung werden die Kriterien, abgesehen vom Aspekt der Verblindung, nicht ausreichend erklärt. Beispielsweise bleibt unklar, ob der pU unter dem Begriff „Analyse der Daten“ die Umsetzung des ITT-Prinzips gemeint hat. Demgegenüber erfolgt die tatsächliche Bewertung der Endpunkte offenbar gemäß der vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, eingeschlossene RCT gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14, inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Patienten der eingeschlossenen RCT anhand der folgenden Merkmale zu charakterisieren: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Herkunft, Anzahl Vortherapien, sMIPI, Tumormasse, ECOG-PS und refraktäre Erkrankung. In seinen Ergebnistabellen zu den Patientencharakteristika stellt der pU darüber hinaus die Merkmale Zeit seit Diagnosestellung, Histologie bei Diagnose und MCL-Stadium (in Modul 4B als „RAI-Stadium“ bezeichnet) bei Screening dar. Diese Merkmale sind für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung werden zusätzlich die Kriterien

rezidivierte Erkrankung, Therapie- und Studienabbrecher aufgenommen, während einzelne der vom pU genannten Charakteristika nicht dargestellt wurden.

Endpunkte

Der pU führt die aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte auf und beschreibt, warum diese aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt II 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Das Modul 4B enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben. Der Endpunkt PFS ist für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt II 2.7.2.4.3), daher werden die entsprechenden Sensitivitätsanalysen nicht kommentiert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden verschiedene Strategien zum Umgang mit Patienten mit Therapiewechsel angewendet (Zensierung der Überlebenszeit von Patienten beim Therapiewechsel zu Ibrutinib, Adjustierung gemäß Inverse Probability Censoring Weights [IPCW] – beziehungsweise Rank Preserving Structural Failure Time [RPSFT]-Methode). Ziel dieser Analysen ist, den Einfluss eines Behandlungswechsels zu Ibrutinib auf den Effektschätzer zu verringern oder zu vermeiden. Allerdings werden dazu Annahmen zum zeitlichen Verlauf nach Therapiewechsel getroffen, die nicht überprüfbar sind. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass die jeweilige resultierende Effektschätzung weniger verzerrt ist, als es möglicherweise bereits die Hauptanalyse ist.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Der pU legt Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation, aber nicht zur Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden keine Subgruppenanalyen betrachtet.

Für alle betrachteten Endpunkte besteht wegen deutlicher Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Gruppen ein hohes Verzerrungspotenzial (vgl.

Abschnitt II 2.7.2.4.2). Zusätzlich ist möglich, dass eine Wechselwirkung zwischen der Zahl der Vortherapien und den Subgruppenmerkmalen besteht. Für die Gesamtpopulation wären in diesem Fall die Ergebnisse der Subgruppenanalysen insgesamt nicht interpretierbar. Damit werden die vorgelegten Subgruppenanalysen nicht für die Bewertung herangezogen und ihre Methodik nicht kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

II 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

II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

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

Der pU gibt an, die Treffer der Suchen in Studienregistern nach bestimmten Feldeinträgen selektiert zu haben. Beispielsweise wurden Treffer ausgeschlossen, die in ClinicalTrials.gov nicht den Eintrag „Randomized“ im Feld „Study Design“ beinhalteten (Modul 4B Abschnitt 4.2.3.4). Allerdings schreibt ClinicalTrials.gov nicht verpflichtend vor, dass die Zuteilung in den Studien („Allocation“) in den Registereinträgen beschrieben werden muss [13]. Studien

zeigen zudem, dass die Dokumentation in Registereinträgen zum Teil unvollständig ist und Fehler beinhaltet [14]. Diesem Vorgehen wird daher nicht gefolgt, da solche zusätzlichen formalen Selektionskriterien nicht geeignet sind.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Studienselektion in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Ibrutinib identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Unter den weiteren Untersuchungen stellt der pU die 2 von ihm durchgeführten Studien PCYC-1104-CA und PCI-32765MCL2001 deskriptiv dar, zieht diese aber nicht zur Nutzenbewertung heran. Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

II 2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL besteht aus der RCT MCL3001. In dieser Studie wird Ibrutinib mit Temsirolimus verglichen.

Aufgrund der vorgelegten Daten ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung eine getrennte Betrachtung der folgenden beiden Teilfragestellungen:

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

Die Studie MCL3001 bildet den Studienpool für Fragestellung 1a. Für Fragestellung 1b legt der pU keine Daten vor.

In die Studie MCL3001 sollten keine Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 eingeschlossen werden, siehe hierzu im nachfolgenden Abschnitt zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Unter den weiteren Untersuchungen führt der pU über die vorgelegte RCT hinausgehend 2 von ihm durchgeführte einarmige Studien auf. Da diese aber nach Angaben des pU lediglich aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt, von ihm aber nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden, entfällt eine Kommentierung.

II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

II 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zur Patientenpopulation der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU stellt das Studiendesign und die Patientencharakteristika der Studie MCL3001 dar, die er für die Nutzenbewertung einschließt. Die Angaben sind für die Gesamtpopulation umfassend und nachvollziehbar. Für die Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien, für die der pU die Ergebnisse aller Endpunkte darstellt, sind keine Angaben vorhanden.

In der eingeschlossenen Studie war nach Krankheitsprogression ein Therapiewechsel erlaubt. So durften Patienten aus dem Temsirolimus-Arm nach Krankheitsprogession und Erfüllung weiterer definierter Kriterien auf Ibrutinib wechseln („Cross-over“), und allen Patienten war ein Therapiewechsel auf andere Therapien nach Krankheitsprogression erlaubt. Die Konsequenzen, die sich daraus für die Nutzenbewertung ergeben, sind in Abschnitt II 2.7.2.4.2 beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht die Ergebnisse der Studie MCL3001 als grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar an. Die Studie MCL3001 sei in Studienzentren in 21 Ländern durchgeführt worden, die meisten Studienzentren lagen in Europa. Es lägen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. In diesem Zusammenhang verweist der pU auf die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

In die Studie MCL3001 sollten keine Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 eingeschlossen werden. Der pU äußert sich nicht zur Übertragbarkeit von Ergebnissen von Patienten mit ECOG-PS < 2 auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2.

II 2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4B (Abschnitt 4.3.1.3, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4B (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie MCL3001 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Gesamtüberleben und Gesundheitszustand

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die mittlere Veränderung (MMRM-Analysen) des Endpunkts EQ-5D VAS wird entgegen der Bewertung des pU von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen: Für beide Endpunkte gilt, dass ein bedeutender Anteil von Patienten während der Studie zu einer anderen MCL-Therapie (Ibrutinib: 31,7 % vs. Temsirolimus: 58,2 %) wechselte. Für den hohen Anteil an Patienten, die in der Temsirolimusgruppe zu einer anderen Behandlung wechselten, kann wegen der Angaben zur Zeit bis zur nächsten Behandlung (25 %-Quartil: 4,9 Monate, Median: 11,6 Monate) abgeleitet werden, dass die Folgebehandlung, bei einer medianen Beobachtungszeit von 20,4 Monaten, einen sehr großen Einfluss auf die Endpunkte haben kann. Für die MMRM-Auswertungen des Gesundheitszustandes fehlen weitere Angaben zu den erhobenen und ausgewerteten Fragebogen, aus denen z. B. hervorgeht, wie viele Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt auch zu den vorherigen Zeitpunkten den Fragebogen ausgefüllt haben.

Die vom pU durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigen zwar nicht die tatsächlichen Überlebenszeiten unter der neuen Therapie. Sie sind aber den eigentlichen Analysen nicht überlegen, da die darin gemachten Annahmen nicht überprüfbar sind. Damit werden die Sensitivitätsanalysen nicht zur Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS liegen neben Auswertungen zur mittleren Veränderung auch Responderanalysen für die Zeit bis zur Verbesserung und zur Verschlechterung vor. Die Ergebnisse der Zeit bis zur Verbesserung sind nicht verwertbar (siehe II 2.7.2.4.3). Für die Zeit bis zur Verschlechterung ist für die Auswertungen ebenso wie für die oben genannte MMRM-Analyse von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies liegt zum einen an der fehlenden Verblindung bei Erhebung eines subjektiven Endpunkts wie der EQ-5D VAS. Zum anderen besteht ein hoher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils der fehlenden Fragebogen: So fehlten bereits zu Studienbeginn 9 (6,5 %, Ibrutinib) vs. 21 (14,9 %, Temsirolimus) ausgefüllte Fragebogen. Kaplan-Meier-Kurven, mit denen die Auswertung gegebenenfalls genauer bewertbar wäre, liegen nicht vor. Der Therapiewechsel wirkt sich für die Responderanalysen vermutlich nicht auf das Verzerrungspotenzial aus, da bei der Mehrheit der Patienten das jeweilige Ereignis vor einem möglichen Therapiewechsel aufgetreten war. Darauf deuten die medianen Zeiten bis zum Ereignis hin (beispielsweise 9,1 und 15 Wochen in der Temsirolimusgruppe für die Zeit bis zur Verschlechterung).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU bewertet die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen über die Skalen des FACT-Lym) als potenziell hoch verzerrt. Der pU legt für diesen Endpunkt Responderanalysen sowie MMRM-Analysen vor.

Die vom pU gelieferten Responderanalysen sind aus den in Abschnitt II 2.7.2.4.3 genannten Gründen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Operationalisierung nicht kommentiert.

Die Fragebogen wurden (im Gegensatz zum Endpunkt EQ-5D VAS) nach der Krankheitsprogression grundsätzlich nicht erhoben. Da in der Temsirolimusgruppe eine Krankheitsprogression nach im Median 6,2 Monaten (in der Teilpopulation mit mindestens 3 Vortherapien bereits nach 4,4 Monaten) auftrat, bleibt ein bedeutender Anteil des Nachbeobachtungszeitraums für die Lebensqualität unberücksichtigt. Demgegenüber wurden Patienten in der Ibrutinibgruppe für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich länger beobachtet (Dauer bis Krankheitsprogression im Median 14,0 Monate, in der Teilpopulation mit mindestens 3 Vortherapien im Median 10,5 Monate). Damit werden für die Auswertung beider Behandlungsgruppen deutlich unterschiedliche und nur auf das Intervall vor Krankheitsprogression beschränkte Zeiträume berücksichtigt. Die Ergebnisse für diese Operationalisierung können damit in so hohem Ausmaß verzerrt sein, dass diese Ergebnisse für eine Interpretation des Behandlungseffekts über den Zeitraum der Gesamtstudiendauer nicht verwertbar sind.

UE

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial übergreifend für alle UE-Endpunkte. Dies ist nicht adäquat, weil für diese Endpunkte grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können.

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, und schweren UE wird dem pU dahin gehend gefolgt, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Für alle UE-Endpunkte sind die Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen bedeutsam verschieden. Dies folgt daraus, dass UE bis höchstens 30 Tage nach Therapieabbruch beobachtet wurden, die Therapiedauern jedoch zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterschiedlich waren (im Median 14,4 Monate [Ibrutinib] vs. 3,0 Monate [Temsirolimus]). Die Richtung der potenziellen Verzerrung fällt damit zuungunsten von Ibrutinib aus. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE führt zudem die fehlende Verblindung zu hohem Verzerrungspotenzial.

Für die betrachteten Endpunkte zu UE traten in der Ibrutinibgruppe bei einer insgesamt längeren Beobachtungszeit statistisch signifikant weniger Ereignisse auf als in der Vergleichsgruppe. Die Ergebnisse sind interpretierbar, weil damit ein für alle UE-Endpunkte gleichgerichteter Effekt zugunsten von Ibrutinib besteht. Für keine Auswertungen zu den UE-Endpunkten lagen Kaplan-Meier-Kurven vor, lediglich Hazard Ratios (HR) wurden präsentiert.

Ergebnissicherheit

Für alle Endpunkte, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden – abgesehen von den Endpunkten SUE und schwere UE – ist die Ergebnissicherheit mäßig. Für die Endpunkte SUE und schwere UE wirkt sich die potenzielle Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungdauern zuungunsten von Ibrutinib aus. Es besteht kein weiterer Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial. Weil zusätzlich jeweils statistisch signifikante Effekte beobachtet werden, wird für diese beiden Endpunkte trotz hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

II 2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Definiert wurde das Gesamtüberleben in der Studie MCL3001 als die Zeitspanne vom Tag der Randomisierung bis zum Tod.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS wird in der Studie MCL3001 definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Krankheitsrückfall des kompletten Ansprechens oder bis zum Tod. Eine Krankheitsprogression oder ein Krankheitsrückfall wurde gemäß Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [3] definiert und durch den Prüfarzt oder ein unabhängiges verblindetes Review Komitee bestimmt.

Der pU verweist darauf, dass die EMA das PFS neben dem Gesamtüberleben als einen patientenrelevanten Endpunkt anerkenne [15]. Des Weiteren zitiert der pU eine deutsche Studie, in der Krebspatienten am meisten Angst vor der Progression des Tumors hätten [16].

Da die Beurteilung der Progression nach Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma in der Studie MCL3001 ausschließlich auf Basis bildgebender Verfahren erfolgte, und nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik, ist der Endpunkt PFS in der vorliegenden Operationalisierung nicht per se patientenrelevant. Der pU legt keine Validierungsstudien für den Endpunkt PFS vor.

- Objektive Ansprechrate: nicht eingeschlossen

Der pU schließt sowohl die Gesamtansprechrate als auch die Dauer des Ansprechens in seine Nutzenbewertung ein. Die Gesamtansprechrate wurde in der Studie MCL3001 als komplettes

oder partielles Ansprechen operationalisiert und mithilfe bildgebender Verfahren auf Basis der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [3] bestimmt.

Der pU begründet die Patientenrelevanz des Endpunkts Gesamtansprechrate damit, dass dieses ein Maß der Kontrolle des Tumorwachstums sei. Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Symptomen sei patientenrelevant. Das Ausmaß des Ansprechens gehe dabei für den Patienten mit einer verminderten oder vermehrten Krankheitslast einher. Insgesamt könne somit das Ausmaß des Ansprechens als patientenrelevant angesehen werden. Der pU verweist hier auf einen Beschluss des G-BA [17].

Es ist zwar richtig, dass eine komplette Remission, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, patientenrelevant ist – so wie auch im vom pU zitierten G-BA Beschluss aufgeführt. Die Erhebung von Symptomen ist jedoch in der vorgelegten Operationalisierung der Gesamtansprechrate nicht gegeben. Die Gesamtansprechrate wird somit nicht als direkt patientenrelevanter Endpunkt eingestuft und nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Zeit bis zur nächsten Behandlung: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zur nächsten Behandlung ist in der Studie MCL3001 definiert als die Zeitspanne vom Tag der Randomisierung bis zum Tag des Beginns einer folgenden MCL-Therapie.

Die Entscheidung über den Beginn einer Folgetherapie in der Studie MCL3001 wurde individuell vom behandelnden Arzt getroffen. Daraus leitet sich nicht zwingend Patientenrelevanz ab.

Darüber hinaus argumentiert der pU, die Lebensqualität der Patienten im Rezidiv sei am geringsten. Lebensqualität ist jedoch als patientenrelevanter Endpunkt direkt in der Studie MCL3001 erhoben worden.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der in der Studie eingesetzte Fragebogen EQ-5D misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands und enthält zusätzlich eine VAS [18]. Auf der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein.

Die folgenden Analysen werden vom pU zur VAS des EQ-5D vorgelegt:

- Responderanalysen (Verbesserung / Verschlechterung um ≥ 7 Punkte; Sensitivitätsanalysen zu ≥ 12 Punkten: Raten und Zeit bis Ereignis)
- Mittlere Veränderung zu Baseline (MMRM-Analyse)

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden beide Analysearten herangezogen und die Ergebnisse in der Gesamtschau betrachtet.

Mit den MMRM-Analysen kann der Behandlungseffekt bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum beurteilt werden. Die Ergebnisse weisen jedoch wegen des hohen Anteils an Patienten, die in beiden Behandlungsarmen zu einem frühen Zeitpunkt auf eine Folgetherapie gewechselt haben, ein hohes Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitt II 2.7.2.4.2).

Dieses hohe Verzerrungspotenzial besteht nicht bei den Responderanalysen, da bei der Mehrheit der Patienten das jeweilige Ereignis bereits vor Therapiewechsel auftrat. Somit lassen die Ergebnisse aufgrund der in der Temsirolimusgruppe früh aufgetretenen Ereignisse aber nur Aussagen zu kurzfristigen Effekten hinsichtlich des Gesundheitszustands zu. Als MID nimmt der pU eine Veränderung um 7 bzw. 12 Punkte an. Er zitiert in diesem Zusammenhang die 2 Validierungsstudien Pickard 2007 und Walters 2005 [6,19]. Argumentativ bezieht der pU sich jedoch zunächst nur auf Walters 2005, der für die EQ-5D VAS und den Nutzwert des EQ-5D für Patienten verschiedener Indikationen eine MID von 8 bis 12 angegeben habe.

Es ist nachvollziehbar, dass der pU als Untergrenze die MID 7 heranzieht, da Pickard 2007 sie für die EQ-5D VAS als Untergrenze des Bereichs für eine validierte MID berichtet. Nicht nachvollziehbar ist, dass der pU nicht die von Pickard 2007 als Obergrenze genannte MID von 10 untersucht, sondern den Schwellenwert 12 wählt. Zwar beruft sich der pU diesbezüglich auf Walters 2005. Walters 2005 untersucht jedoch ausschließlich den Nutzwert des EQ-5D und gibt daher keine MID für die VAS an. Somit sind die Schwellenwerte 8 und 12 nicht als validierte MID für die EQ-5D VAS anzusehen.

Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten wurde sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung als auch die Zeit bis zur Verschlechterung überprüft, ob der Schwellenwert von 12 ersatzweise für die validierte MID von 10 herangezogen werden kann:

Zeit bis zur Verbesserung

Der pU präsentiert eine Verteilungskurve für die EQ-5D VAS zum Anteil der Patienten mit einem Ansprechen von -100 bis +100 in beiden Studienarmen, eigentlich um zu zeigen, dass die Herleitung der von ihm herangezogenen Schwellenwerte – obwohl sie nicht an der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Population untersucht worden seien – für die Nutzenbewertung adäquat sei. Die vom pU präsentierte Verteilungskurve gibt in Abhängigkeit eines Wertes für das maximale Ansprechen die Häufigkeit an, mit der dieser Wert erreicht wurde. Auf Basis dieser Verteilungskurve können theoretisch die Auswirkungen einer ersatzweisen Verwendung des Schwellenwerts von 12 anstatt von 10 für die Effekte für die Zeit bis zur Verbesserung beurteilt werden. Es bleibt jedoch unklar, ob der Verteilungskurve die Ergebnisse zum Ansprechen zu Studienende zugrunde liegen oder aber das mittlere Ansprechen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg. In der hierzu vom

pU genannten Quelle [20] sind keine Angaben zur Verteilungskurve zu finden. Daher kann die Verteilungskurve nicht für die Beurteilung der ersatzweisen Verwendung des Schwellenwerts von 12 herangezogen werden.

Die Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung für die MID 7 und für den Schwellenwert 12 sind ergänzend in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verbesserung) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie **Endpunkt** **Population**	**Ibrutinib**		**Temsirolimus**		**Ibrutinib vs. Temsirolimus**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI][a]; p-Wert**
MCL3011					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verbesserung[b]					
MID 7 Punkte					
Gesamtpopulation	139	9,1 [k. A.] 79 (56,8)	141	39 [k. A.] 55 (39,0)	1,52 [1,05; 2,19]; p = 0,025
Schwellenwert 12 Punkte					
Gesamtpopulation	139	48 [k. A.] 59 (42,4)	141	83 [k. A.] 43 (30,5)	1,31 [0,87; 1,96]; p = 0,197

a: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard Modell mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren
b: Zeit bis zur Verbesserung des Scores um mindestens 7 bzw. 12 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.
EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: minimally important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für die Zeit bis zur Verbesserung auf der EQ-5D VAS zeigt sich für die MID 7 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib, für den Schwellenwert 12 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Über die interessierende validierte MID von 10 kann somit keine Aussage getroffen werden.

Insgesamt sind die Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung aus der EQ-5D VAS nicht beurteilbar und somit für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Zeit bis zur Verschlechterung

Für die Zeit bis zur Verschlechterung auf der EQ-5D VAS liegt keine solche Verteilungskurve wie für die Zeit bis zur Verbesserung vor. Somit ist eine entsprechende

Beurteilung von Auswirkungen einer ersatzweisen Verwendung des Schwellenwerts von 12 anstatt der MID von 10 für die Effekte zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung nicht möglich. Die Studienergebnisse zeigen jedoch, dass im Bereich zwischen den Schwellenwerten von 7 bis 12 keine Situation vorstellbar ist, in der die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Ibrutinibgruppe kleiner sein könnte als in der Temsirolimusgruppe: In der Ibrutinibgruppe trat eine Verschlechterung um 7 Punkte im Median erst nach 48 Wochen auf, während in der Temsirolimusgruppe die Verschlechterung um 12 Punkte bereits nach 15 Wochen eintrat. Aufgrund gleichgerichteter und darüber hinaus deutlicher Effekte kann auch für die nicht verwendete MID 10 mit ausreichender Sicherheit von einem deutlichen Effekt ausgegangen werden (siehe Tabelle 14).

- EQ-5D Nutzwert: nicht eingeschlossen

In der Studie MCL3001 wurde der EQ-5D-5L eingesetzt, der im Folgenden als EQ-5D bezeichnet wird. Neben der VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen, Angst), die der pU nicht unter gesundheitsbezogener Lebensqualität, sondern auch unter Morbidität einschließt. Jede der oben genannten einzelnen Domänen ordnen Patienten mittels einer Bewertungsskala einer von 5 Ausprägungen funktionaler Beeinträchtigung zu, woraus dann ein gewichteter Nutzwert berechnet wird.

Die Auswertungen zum EQ-5D Nutzwert sind nicht für die Nutzenbewertung verwertbar, weil die Gewichtung des Nutzwerts nach Angaben des pU unter Verwendung von deutschen Populationsgewichten ermittelt wurde. Es geht aus diesen Angaben nicht hervor, dass die Gewichtung auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten beruht. Somit wird der Nutzwert nicht als patientenrelevant angesehen.

- Hämatologische Verbesserung: nicht eingeschlossen

Die Operationalisierung der hämatologischen Verbesserung des pU umfasst die Häufigkeit von Transfusionen, ebenso wie die Gabe von Wachstumsfaktoren und den Hämoglobin-verlauf über die Zeit, die im Rahmen des Medical Resource Use in der Studie MCL3001 erhoben wurden.

Der pU sieht Transfusionsunabhängigkeit als patientenrelevant an und nennt 2 Arbeiten [21,22]. Er beschreibt unter anderem den Einfluss der medizinischen Besuche auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und auf das soziale Leben der Patienten.

Endpunkte, die die vom pU genannten Auswirkungen direkt messen, wären beispielweise Aktivitäten des täglichen Lebens oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die hämatologische Verbesserung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung allenfalls als Surrogatendpunkt unklarer Validität eingestuft. Die Validität einer Surrogateigenschaft dieses Endpunkts wird vom pU nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-Lym: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der FACT-Lym ist ein validiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Lymphom-Patienten [23]. Der Fragebogen setzt sich zusammen aus:

- 4 generischen Subskalen des FACT-General (FACT-G): physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden
- der krankheitsspezifischen Subskala (FACT-LymS).

Insgesamt umfasst der FACT-Lym 42 Items, die jeweils aus 5-stufigen Likert-Skalen bestehen. Alle Items werden in einem Gesamtscore zusammengefasst. Höhere Werte bedeuten jeweils eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Darüber hinaus schließt der pU den Trial Outcome Index (TOI) ein, der sich aus 2 Subskalen des FACT-G zusammensetzt (physisches Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden) sowie dem FACT-LymS.

Die Validierungsstudie für den FACT-Lym [23] umfasste den FACT-Lym-Gesamtscore, die FACT-LymS, den FACT-G und den TOI. Als Bereich für eine validierte MID wurde in dieser Studie für die FACT-LymS 3 bis 5 angegeben.

Im Modul 4B lagen folgende Analysen jeweils für den FACT-Lym-Gesamtscore, die FACT-LymS und den TOI vor:

- Responderanalysen (Verbesserung / Verschlechterung um ≥ 5 Punkte: Raten und Zeit bis Ereignis)
- Mittlere Veränderung zu Baseline (MMRM-Analyse)

Gänzlich fehlen im Dossier Auswertungen zum FACT-G. In den Studienunterlagen findet sich hierzu lediglich eine deskriptive Darstellung der Veränderungen über die Zeit pro Untersuchungszeitpunkt, aber keine zusammenfassende Analyse.

Die MMRM-Analysen sind für die Nutzenbewertung aufgrund der bereits beschriebenen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen nicht verwertbar (siehe Abschnitt II 2.7.2.4.2).

Für die Responderanalysen zieht der pU sowohl für den FACT-Lym-Gesamtscore als auch für die Subskalen FACT-LymS und TOI einen Schwellenwert von 5 Punkten als MID heran. Für den FACT-Lym beschreibt er, dass dies vor dem Hintergrund der validierten MID von 3 bis 5 eine eher konservativere Schätzung der Lymphom-Symptome darstelle.

Dem Vorgehen des pU wird aus mehreren Gründen nicht gefolgt:

- Der Bereich von 3 bis 5 für eine validierte MID gilt nur für die Subskala FACT-LymS [23].
- Die ausschließliche Betrachtung der höheren Responseschwelle von 5 muss nicht zwangsläufig eine konservativere Schätzung darstellen. Den Ausführungen des pU ist keine Begründung für seine Annahme zu entnehmen. Somit ist es nicht adäquat, für die Auswertung der FACT-LymS nur die Obergrenze der genannten Spanne heranzuziehen. Sachgerecht wäre mindestens eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die MID 3, die die untere Schwelle des Bereichs der validierten MID darstellt. Dass der pU eine solche Sensitivitätsanalyse nicht vorlegt, ist insbesondere deshalb nicht nachzuvollziehen, da er für die Auswertung des Gesundheitszustands über die EQ-5D VAS Analysen für beide Schwellen (hohe und niedrige) vorlegt.
- Der pU begründet weder argumentativ noch mit wissenschaftlicher Literatur, warum er den Schwellenwert von 5 auch für den FACT-Lym und den TOI heranzieht.
- Wie oben beschrieben, legt der pU für den FACT-G keinerlei Analysen vor. Hier sei darauf hingewiesen, dass hierfür ein Bereich für eine validierte MID von 5 bis 7 angegeben wird [24].

Wegen der fehlenden Sensitivitätsanalysen zur vollständigen Darstellung der MID-Bereiche, der nicht angemessen Anwendungen von Schwellenwerten als MID über alle Skalen hinweg sowie der selektiven Ergebnisdarstellung sind die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum FACT-Lym und zu den Subskalen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend für die Gesamtpopulation dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- Schwere UE (CTCAE Grad 3/4): eingeschlossen

Der pU hat ohne Begründung isoliert für UE CTCAE Grad ≥ 3 keine Überlebenszeitanalysen vorlegt. Ersatzweise werden die Überlebenszeitanalysen zu schweren UE CTCAE Grad 3/4 für die Nutzenbewertung herangezogen. Gemäß Angaben im Studienbericht wurde hierbei nur das UE des schwersten Grades berücksichtigt, wenn bei einem Patienten mehrere UE eines SOC oder PT auftraten. Es bleibt unklar, ob Patienten, bei denen ein UE CTCAE Grad 4 auftrat, nicht zuvor auch schon ein UE CTCAE Grad 3 aufgetreten war. Dieses wäre dann in den Überlebenszeitanalysen entsprechend nicht berücksichtigt worden. Aufgrund der Größe des Effekts bei den schweren UE Grad 3/4 und der Konsistenz des Effekts mit dem des

Endpunkts SUE wird nicht davon ausgegangen, dass das Ergebnis wesentlich durch die oben genannte Limitation beeinflusst ist.

Für alle eingeschlossen UE-Endpunkte werden die vom pU gelieferten Überlebenszeitanalysen herangezogen. Der pU liefert auch Analysen zu zeitadjustierten Inzidenzraten. Diese sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da für Ereignisdaten adäquate Verfahren für die Schätzung der Überlebenszeiten zu bevorzugen sind. Dieses ist das mithilfe des Cox-Proportional Hazards Modell geschätzte HR, welches vom pU präsentiert wird.

- SUE CTCAE Grad ≥ 3: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt SUE CTCAE Grad ≥ 3 wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, weil er keine Zusatzinformationen liefert, die über die eingeschlossenen Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3/4) hinausgehen.

- UE, die zum Tod führten: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt UE, die zum Tod führten, wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, weil dieser ggf. nur einen Teil der Todesfälle umfasst und Gesamtüberleben bereits als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen ist.

- UE von besonderem Interesse: nicht eingeschlossen

Der pU präsentiert unter „UE von besonderem Interesse“ die Folgenden: schwere Blutung, intrakraniale Blutung, weitere maligne Erkrankungen. Die Auswahl dieser UE wird vom pU nicht begründet.

Wie in Abschnitt II 2.7.2.4.2 beschrieben, war eine Interpretation der Gesamtraten der Schadenendpunkte aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten nur möglich, weil sich für alle betrachteten Endpunkte selbst bei längerer Beobachtungszeit in der Ibrutinibgruppe weniger Ereignisse zeigten. Auf die weitere Betrachtung einzelner spezifischer Nebenwirkungen wurde jedoch aufgrund der genannten Limitationen verzichtet.

In II Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Gesamtpopulation ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einem der beiden Behandlungsarme auftraten, sowie alle SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 2 %, Abbruch wegen UE mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von ≥ 3 %.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auf die Betrachtung von Subgruppen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet (siehe Abschnitt II 2.7.2.2). Eine Kommentierung der vom pU ausgewählten Effektmodifikatoren entfällt.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen.

II 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.

II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU präsentiert Ergebnisse zweier einarmiger Studien des pU aus „Gründen der Vollständigkeit“, zieht diese aber nicht zu Nutzenbewertung heran. Eine Kommentierung dieser Ergebnisse entfällt daher.

II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU ordnet die Studie MCL3001 der Evidenzstufe 1b zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Zum Verzerrungspotential auf Endpunktebene macht der pU an dieser Stelle keine Angaben. Er beschreibt, dass die Endpunkte teilweise unverblindet, teilweise anhand eines unabhängigen Prüfungskomitees erhoben wurden. Alle Erhebungsinstrumente seien validiert. Dem Abschnitt 4.3.1.3 des Moduls 4B ist zu entnehmen, dass der pU das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant erachteten Endpunkte, mit Ausnahme des FACT-Lym und den Nebenwirkungen, als niedrig einstuft. Zudem wurden nicht alle vom pU als relevant betrachteten Endpunkte auch in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Zur Begründung siehe Abschnitt II 2.4.2.2.

Der pU verweist für seine Ableitung von Temsirolimus als zu verwendende zweckmäßige Vergleichstherapie auf Modul 3B. Dem Vorgehen, Temsirolimus als einzige Option zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen, wird nicht gefolgt, siehe hierzu Abschnitte II 2.7.1 und II 2.7.2.3.2.

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse zu allen von ihm eingeschlossenen Endpunkten für die Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind. In der vorliegenden Dossierbewertung wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation nur

dann betrachtet, wenn es keinen Hinweis darauf gab, dass sich die Ergebnisse zwischen Patienten mit < 3 und ≥ 3 Vortherapien unterscheiden (siehe hierzu Abschnitt II 2.4.1).

II 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 4B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Zusammenfassend stützt er diese Einschätzung auf die Ergebnisse zu den meisten von ihm eingeschlossenen Endpunkten des Gesamtüberlebens, des PFS, des selbsteingeschätzten Gesundheitszustands, der Symptome, der Gabe von Transfusionen und der Zeit bis zur nächsten Therapie. Die Ergebnisse spiegelten sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen wider. Insbesondere der Vergleich der Studienteilnehmer mit mindestens 3 Vortherapien mit der Gesamtpopulation zeige keinen Hinweis auf signifikant unterschiedliche Behandlungseffekte in dieser Subpopulation. Auch die übrigen Subgruppenanalysen lieferten keinen Anhaltspunkt dafür, dass für einzelne Patientengruppen unterschiedliche Behandlungseffekte im Verlauf der Ibrutinib-Therapie beobachtet wurden. Es sei daher von einem homogenen Therapieeffekt auszugehen.

Der pU leitet seine Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der Studie MCL3001 für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet rezidiviertes oder refraktäres MCL ab. Jedoch beschreibt der pU dann, dass die beiden von ihm explizit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen einarmigen Studien die Ergebnisse der Studie MCL3001 bestätigten. Somit läge als Wahrscheinlichkeit ein Hinweis vor.

Analog zum Vorgehen des pU wurde zwar die Studie MCL3001 für die Nutzenbewertung herangezogen. Es ist jedoch nicht adäquat, dass der pU 2 einarmige Studien, die er explizit nicht in die Nutzenbewertung einschließt, dann zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens doch betrachtet. In der vorliegenden Bewertung können abhängig vom endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial maximal Anhaltspunkte oder Hinweise aus der Studie MCL3001 abgeleitet werden.

Des Weiteren wird Temsirolimus in der Dossierbewertung als eine von mehreren Optionen für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die Studie MCL3001 kann daher nur für Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten herangezogen werden, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt. Für Patienten, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt, liegen keine Daten vor.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib ist zusammenfassend in Abschnitt II 2.6 dargestellt.

II 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

II 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib eingesetzt.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU gibt an, neben der RCT MCL3001 2 einarmige Studien darzustellen, um die in der Studie MCL3001 gezeigten Ergebnisse zu unterstützen. Die beiden einarmigen Studien werden vom pU nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

II 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. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patienten-relevanten Endpunkten vor.

II 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt II 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

II 3 Kosten der Therapie

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

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

II 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ibrutinib [2]. Demnach besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL.

II 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ein Bedarf an Therapieoptionen bestehe. Insbesondere für Patienten, die nicht mehr für eine Stammzelltransplantation oder erneute Chemo-Immuntherapie infrage kommen, gebe es derzeit unzureichend effektive und verträgliche Therapieoptionen. Ibrutinib verfüge über eine höhere Effektivität und bessere Verträglichkeit als die sogenannten Pathway-Inhibitioren wie Temsirolimus.

II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten:

1) Im ersten Schritt ermittelt der pU die Anzahl der Patienten mit einem MCL. Ausgehend von 81 292 400 Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2015 laut Statistischem Bundesamt [25] und einer Prävalenzrate des MCL von 3,46 (1,98 bis 4,40) pro 100 000 Einwohner ergeben sich 2813 (1610 bis 3577) Patienten. Zur Herleitung der Prävalenzrate zieht der pU die Angaben des Orphanet [26], des Robert Koch-Institut (RKI) [27] sowie eine Analyse von Krankenkassendaten [28] heran. Anschließend mittelt er die gewonnen Prävalenzraten. Dem aktuellen Bericht des Orphanet zufolge liegt die Prävalenzrate des MCL bei 3,5 pro 100 000 Einwohner [26]. Aus der vom RKI für das Jahr 2010 angegebenen 5-Jahres-Prävalenz des Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) von 53 500 Patienten (Anzahl der zum Stichtag 31.12.2010 lebenden Patienten, die in den vorangegangenen 5 Jahren erkrankt sind) [27] leitet der pU eine Prävalenzrate des MCL von 1,98 bis 3,96 pro 100 000 Einwohner ab. Hierfür nimmt er einen Anteil des MCL am NHL von 3 % bis 6 % an [29-31]. Die Auswertung der Krankenkassendaten von 1 771 225 gesetzlich versicherten Personen ergibt, dass 78 Personen eine ambulante oder stationäre Diagnose des MCL (ICD-10 C83.1) im Jahr 2012 erhalten haben. Dies entspricht einer Prävalenzrate von 4,4 pro 100 000 Versicherte.

2) Um die Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL zu erfassen, reduziert der pU die Patienten um 90 % der neu an einem MCL erkrankten Patienten. Den Anteil von 90 % begründet er damit, dass ca. 10 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres der Erkrankung ein Rezidiv erleiden bzw. eine Folgetherapie erhalten und somit für die Zielpopulation infrage kommen. Den Anteil entnimmt der pU einer deutschen randomisierten klinischen Studie von Lenz et al. aus dem Jahr 2005 [32]. Für die Inzidenz des MCL setzt er eine Rate von 0,82 (0,4 bis 1,28) pro 100 000 Einwohner an und ermittelt so 667 (325 bis 1041) neu an einem MCL erkrankte Patienten. Zur Herleitung der Inzidenzrate zieht der pU die Angaben des RKI [27] heran sowie die Ergebnisse einer orientierenden Literaturrecherche nach nationalen und internationalen Quellen zur Inzidenz des MCL. Anschließend mittelt er diese. Aus der vom RKI für das Jahr 2014 prognostizierten Inzidenz des NHL von 17 300 Patienten leitet er eine Inzidenzrate des MCL von 0,64 bis 1,28 pro 100 000 Einwohner ab. Hierfür nimmt er einen Anteil des MCL am NHL von 3 % bis 6 % an [29-31]. Anhand der Literaturrecherche identifiziert der pU eine deutsche Quelle [33] und 5 internationale Quellen [34-38] und ermittelt eine Inzidenzrate mit einer Spannweite von 0,40 bis 0,95 pro 100 000 Einwohner.
3) Der pU setzt einen GKV-Anteil von 86,97 % an und ermittelt so eine Anzahl von 1924 (1146 bis 2296) GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU berechnete Patientenzahl ist rechnerisch nachvollziehbar. Das Vorgehen bei der Ermittlung der Zielpopulation weist jedoch an mehreren Stellen Mängel auf, die im Folgenden dargestellt werden:

- Die ermittelte Prävalenzrate des MCL ist mit Unsicherheit behaftet. Die Angaben aus Orphanet basieren zwar auf systematischen Literaturrecherchen zur Abschätzung der Prävalenzraten seltener Krankheiten in Europa, enthalten aber keine Angaben über den Veröffentlichungszeitraum der eingeschlossenen Studien. Die Autorinnen und Autoren von Orphanet weisen insbesondere darauf hin, dass eine Bewertung der Validität der publizierten Studien nicht erfolgt [26]. Die Ergebnisse der Routinedatenanalyse sind ebenfalls als unsicher anzusehen. So liefert der pU weder Angaben zur Selektion der Stichprobe noch relevante Charakteristika, die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Die ermittelte Prävalenzrate auf Basis der vom RKI ausgewiesenen 5-Jahres-Prävalenz stellt tendenziell eine Unterschätzung dar. Es werden dabei nicht die Patienten berücksichtigt, die bereits vor mehr als 5 Jahren erkrankt sind. Dies betrifft jedoch vermutlich nur sehr wenige Patienten. Zudem setzt der pU sowohl für die Inzidenz als auch für die Prävalenz einen Anteil des MCL am NHL von 3 % bis 6 % an. Dies ist unplausibel, da das MCL mit einer besonders ungünstigen Prognose verbunden ist und daher für die Inzidenz ein höherer Anteil anzunehmen ist als für die Prävalenz.

- Der pU nimmt in Schritt 2) implizit an, dass alle neu erkrankten Patienten am Ende des ersten Jahres noch leben und somit von der Prävalenz erfasst werden. Da jedoch ein Teil der Patienten bereits im ersten Jahr verstirbt, ist der Anteil von 90 % der Inzidenz, der von der Patientenpopulation abgezogen wird, tendenziell überschätzt und führt somit zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.
- Zudem ist der Anteil von 10 % der neuerkrankten Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung für eine Therapie mit Ibrutinib infrage kommen, mit Unsicherheit behaftet. Der pU ermittelt diesen auf Basis der randomisierten klinischen Studie von Lenz et al. aus dem Jahr 2005. Diese Studie ist jedoch aufgrund der mangelnden Aktualität sowie der definierten Ein- und Ausschlusskriterien nur bedingt geeignet, um generelle Aussagen zum Krankheitsverlauf der Patienten mit MCL zu erlauben.
- Die Zielpopulation stellen alle in den Vorjahren an einem MCL erkrankten Patienten dar sowie neu erkrankte Patienten, die im selben Jahr ein Rezidiv erleiden bzw. eine Folgetherapie erhalten. Die Annahme, dass alle in den vorangegangenen Jahren erkrankten Patienten als rezidiviert oder refraktär anzusehen sind, führt tendenziell zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, aber durch die genannten Kritikpunkte mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet in den zukünftigen Jahren einen leichten Anstieg der Inzidenz und Prävalenz des MCL, den er mit der Alterung der Bevölkerung begründet. Dies ist nachvollziehbar.

II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Der pU beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL. In der Nutzenbewertung wird jedoch ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens identifiziert in Abhängigkeit davon, ob Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt. Zur Verteilung der Patienten in der Zielpopulation liegen diesbezüglich keine Angaben im Dossier vor. Daher ist die Größe der Subgruppen nicht quantifizierbar.

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

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

Aus der Bestimmung des G-BA ergibt sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.
- Außerhalb der Zulassung: Unter Beachtung von Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittel-Richtlinie (Off-Label-Use): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

Der pU führt die Kosten für Temsirolimus als Vertreter einer patientenindividuellen Therapie auf. Zusätzlich erhebt er die Kosten für die Kombinationstherapie Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) auf Basis der Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittel-Richtlinie (Off-Label-Use) [8].

Damit schränkt der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf 2 Therapien ein, obwohl weitere zur Verfügung stehen. Näheres siehe dazu Abschnitt II 2.7.1.

II 3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation soll die Behandlung mit Ibrutinib „bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden“ [2]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus. Dies ist plausibel, da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist.

Die Behandlung mit Temsirolimus soll laut Fachinformation „so lange fortgeführt werden, bis der Patient keinen klinischen Nutzen mehr von der Therapie hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt“ [1]. Der pU geht hier ebenfalls von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

Laut pU besteht die Therapie R-FCM aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Er beruft sich bei der Anzahl der Zyklen auf die Fachinformation von Rituximab. Dort ist jedoch keine Angabe zur Behandlungsdauer von R-FCM bei MCL angegeben. Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie Teil A, Nr. VI enthält keine expliziten Angaben zur Behandlungsdauer:

„Bei FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) wurden in einer Phase 3-Studie 4 Zyklen in 4-wöchentlichen Abständen als Rezidivtherapie verabreicht […]. Bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer muss bei erneutem Lymphomprogress die Wiederholung der Behandlung mit Nutzen und Risiken der therapeutischen Alternativen abgewogen werden. In der Mehrzahl der Studien wurden nicht mehr als 6, in wenigen Studien

auch 8 Zyklen Fludrarabin-haltiger Chemotherapie ununterbrochen in 4-wöchentlichen Abständen gegeben. Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin, die durch Kombination mit anderen immunsuppressiv wirksamen Substanzen wie Cyclophosphamid oder Rituximab und durch den krankheitsimmanenten Immundefekt von Patienten mit NHL noch verstärkt wird, kann bei längerer ununterbrochener Gabe ein erhöhtes Risiko für vital bedrohliche Infektionen nicht ausgeschlossen werden“[8].

II 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ibrutinib und Temsirolimus entsprechen den Fachinformationen [1,2]. Ibrutinib wird einmal täglich (560 mg entsprechen 4 Kapseln) verabreicht. Temsirolimus wird einmal pro Woche appliziert. Der pU berücksichtigt eine höhere Startdosis von 175 mg für die ersten 3 Wochen, gefolgt von einer Dosis von 75 mg pro Woche.

Der Verbrauch von Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab richten sich nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Dubois-Formel und den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet [39]. Der pU stützt sich bei der Berechnung zum Verbrauch auf die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie und die Fachinformation von Rituximab [8,40]. Fludarabin (25 mg/m^2) und Cyclophosphamid (200 mg/m^2) werden jeweils an Tag 1 bis 3 und Mitoxantron (8 mg/m^2) an Tag 1 eines Zyklus verabreicht. Dies ist nachvollziehbar. Für den Verbrauch von Rituximab legt der pU eine Dosierung von 375 mg/m^2 im ersten Zyklus und 500 mg/m^2 ab dem 2. Zyklus zugrunde. Dies ist nicht nachvollziehbar, da die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie Teil A, Nr. VI für das R-FCM-Regime keine Erhöhung der Dosierung von Rituximab ab dem 2. Zyklus vorsieht.

II 3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten sämtlicher Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2016 wieder.

Für das Regime R-FCM geht der pU von einer Packung mit 25 mg Fludarabin aus. Die von ihm gewählte Packung enthält jedoch die erforderlichen 50 mg des Wirkstoffs. Dadurch entsprechen die Angaben des pU dem Doppelten der tatsächlichen Arzneimittelkosten für Fludarabin. Für die Berechnung der Kosten von Cyclophosphamid wählt der pU eine Packung mit 10 Einheiten je 200 mg Wirkstoff. Er berechnet die Kosten für die benötigten 36 Einheiten ohne Berücksichtigung des Verwurfs der restlichen 4 Einheiten.

II 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen onkologische Grundpauschalen, Zusatzpauschalen und Pauschalen aus Onkologievereinbarungen.

Die Fachinformation von Rituximab empfiehlt die Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Analgetikum/Antipyretikum [40]. Die Kosten für das

Analgetikum/Antipyretikum führt der pU nicht auf. Er berücksichtigt hingegen Kosten für Prednisolon als Prämedikation, die sich nicht als regelhafte Leistung aus der Fachinformation von Rituximab entnehmen lässt.

Es lassen sich nicht alle Kosten für bestimmte Blutparameter nachvollziehen. Der pU führt Kosten für eine antiemetische Prophylaxe bei dem Regime R-FCM und bei Temsirolimus auf.

Der pU berechnet korrekt sämtliche Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen für monoklonale Antiköper und Zytostatika nach Hilfstaxe.

II 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 112 991,44 € für Ibrutinib. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, größtenteils nachvollziehbar.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 38 361,40 € für R-FCM, davon entfallen 27 853,40 € auf die Arzneimittelkosten. Bei Berücksichtigung der vorgesehenen Dosierung für Rituximab in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie Teil A, Nr. VI [8], der oben erläuterten Wirkstoffstärke für Fludarabin sowie von Verwurf für Cyclophosphamid ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für 6 Zyklen R-FCM in Höhe von 21 865,12 €. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, größtenteils nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU berücksichtigt bei den Jahrestherapiekosten die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe allerdings doppelt.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 196 262,44 € für Temsirolimus, davon entfallen 178 285,80 € auf die Arzneimittelkosten. Wird die höhere Startdosis von 175 mg für die ersten 3 Wochen nicht berücksichtigt, ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Temsirolimus in Höhe von 168 561,12 €. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, größtenteils nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU berücksichtigt bei den Jahrestherapiekosten die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe allerdings doppelt.

II 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU verweist auf eine in der Fachinformation angegebene Abbruchquote von 4 % [2], deren Übertragung jedoch auf die reelle Versorgungssituation mit Unsicherheit behaftet sei. Zudem erwartet der pU, dass ein Anteil von 91 % der Zielpopulation ambulant bzw. sowohl ambulant als auch stationär behandelt wird.

II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, aber durch die genannten Kritikpunkte mit Unsicherheit behaftet.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Jahr für Ibrutinib sind plausibel. Für R-FCM und Temsirolimus werden die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, größtenteils nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den anfallenden Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

II 4 Zusammenfassung der Bewertung

II 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Mantelzell-Lymphom. Ibrutinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom.

II 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib sind je nach Teilpopulation unterschiedlich.

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom[b],	▪ eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus. ▪ 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[c] und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)	
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

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, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie
CHOP: Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Predniso(lo)n; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Ibrutinib	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom	1924 (1146 bis 2296)	Die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel. Aufgrund methodischer Mängel bei der Herleitung der Prävalenz und der davon zu reduzierenden Anzahl der neuerkrankten Patienten sind sie jedoch als unsicher anzusehen.
	davon:		
	a) für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt	nicht quantifizierbar auf Basis der Angaben im Dossier	
	b) für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt		
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in €[a]	Kommentar
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom	112 991,44[b]	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ibrutinib sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für R-FCM und Temsirolimus stellen eine Überschätzung dar. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 21 865,12 € (laut pU: 27 853,40 €) für R-FCM bzw. 168 561,12 € (laut pU: 178 285,80 €).für Temsirolimus Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU berücksichtigt bei den Jahrestherapiekosten für R-FCM und Temsirolimus die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe doppelt.
R-FCM		38 361,40[c]	
Temsirolimus		196 262,44[c]	

a: Angaben des pU

b: Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

c: Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten gemäß Hilfstaxe.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-FCM: Rituximab +Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron

II 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.

„Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat. Folgende

Indikationen sind zugelassen: Zur Behandlung erwachsener Patienten mit a) rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell- Lymphom (MCL), b) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei Nicht-Eignung einer Chemo-Immuntherapie, c) Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie, bei Nicht-Eignung einer Chemo-Immuntherapie. Die empfohlene einmal tägliche Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström und der chronischen lymphatischen Leukämie beträgt 420 mg (drei Kapseln), und des Mantelzell-Lymphoms 560 mg (vier Kapseln).

IMBRUVICA® soll einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Kapseln weder öffnen, verkleinern noch zerkauen. IMBRUVICA® nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft einnehmen.

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition. Die Dosis von IMBRUVICA® bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen und/oder starken CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich (eine Kapsel) reduzieren oder bis zu sieben Tage unterbrechen.

Bei Nicht-Einnahme einer Dosis zur vorgesehenen Zeit, Nachholen so bald wie möglich am selben Tag. Fortsetzung des üblichen Einnahmeschemas am nächsten Tag. Keine zusätzliche Einnahme zusätzlicher Kapseln, einnehmen am Folgetag, um versäumte Dosis nachzuholen.

Bei Toxizität (hämatologisch und nicht hämatologisch) Unterbrechung der Therapie abhängig u. a. vom Schweregrad. Detaillierte indikationsspezifische Dosisanpassungen einschließlich klinischer Konditionen zur Therapiewiederaufnahme sind der Fachinformation zu entnehmen. Bei leichten bis mäßige Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung; Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatininspiegelüberprüfungen. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen engmaschige Toxizitätsanzeichenüberwachung. Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung Empfehlungen für niedrigeren Dosierungen beachten, einschließlich Beachtung von Toxizitätsanzeichen. Nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung anwenden.

Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen beachten. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, Vitamin-E-Präparaten vermeiden. 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 Blutbildkontolle 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. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft. Unterbrechung während Stillzeit.“

II 5 Literatur

1. Pfizer. Torisel 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2014. URL: http://www.fachinfo.de/.

2. Janssen. IMBRUVICA 140 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: http://www.fachinfo.de/.

3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25(5): 579-586.

4. Dreyling M, Herold M, Drach J, Rummel MJ, Buske C. Mantelzell-Lymphom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 03.2012 [Zugriff: 07.01.2016]. URL: http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom.

5. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(Suppl 3): iii83-iii92.

6. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 05.05.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf.

9. Aspen. Leukeran 2 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 29.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de/.

10. Onkovis. Bendamustin onkovis 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

11. Bendalis. Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

12. Baxter Oncology. Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

13. ClinicalTrials.gov protocol data element definitions (DRAFT) [online]. 12.2015 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html.

14. European Network for Health Technology Assessment. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness [online]. 07.2015 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/2015-07-13_Guideline_Information_Retrieval_final.pdf.

15. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.

16. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer 2004; 91(3): 504-511.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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; Decitabin [online]. 02.05.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_TrG.pdf.

18. Van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; version 2.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 18.03.2016]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.

19. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life Res 2005; 14(6): 1523-1532.

20. Janssen Research & Development. A randomized, controlled, open-label, multicenter phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) Inhibitor, ibrutinib, versus temsirolimus in subjects with relapsed or refractory mantle cell lymphoma who have received at least one prior therapy; study MCL3001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

21. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health Qual Life Outcomes 2009; 7: 81.

22. Fortner B, Tauer K, Zhu L, Ma L, Schwartzberg LS. The impact of medical visits for chemotherapy-induced anemia and neutropenia on the patient and caregiver: a national survey. Community Oncol 2004; 1: 211-217.

23. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The development and validation of a measure of health-related quality of life for non-Hodgkin's lymphoma: the functional assessment of cancer therapy—lymphoma (FACT-Lym). Lymphoma 2013: 147176.

24. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Qual Life Res 2002; 11(3): 207-221.

25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

26. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data; prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order) [online]. 05.2015 (Orphanet Report Series: Rare Diseases Collection; Band July 2015, Number 1). URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.

27. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile.

28. Tomeczkowski J, Leisten MK, Metin H, Fleischmann J, Tapprich C. Prevalence and treatment of mantle cell lymphoma (mcl) in Germany: an analysis of sickness funds [online]. In: 20th Congress of the European Hematology Association; 11.-14.06.2015; Wien Österreich. 21.05.2015 [Zugriff: 05.01.2016]. URL: http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2015/20th/102903/jrg.tomeczkowski.prevalence.and.treatment.of.mantle.cell.lymphoma.(mcl).in.html?f=p3m3.

29. Morton LM, Zheng T, Holford TR, Holly EA, Chiu BC, Costantini AS et al. Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. Lancet Oncol 2005; 6(7): 469-476.

30. Van de Schans S. Progress against non-Hodgkin lymphoma in the Netherlands: incidence, patterns of care and prognosis since 1989; studies with cancer registry data. Ridderkerk: Ridderprint; 2010. URL: http://repub.eur.nl/pub/21137/101028_Schans,%20Saskia%20Ardina%20Maria%20van%20de.pdf.

31. Velders GA, Kluin-Nelemans JC, De Boer CJ, Hermans J, Noordijk EM, Schuuring E et al. Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. J Clin Oncol 1996; 14(4): 1269-1274.

32. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wormann B, Duhrsen U, Metzner B et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005; 23(9): 1984-1992.

33. Tumorzentrum Regensburg. Mantelzell-Lymphome MCL und chronische lymphatische Leukämie: jährliche Neuerkrankungen Oberpfalz und Niederbayern; 2002-2012 [unveröffentlicht]. 2013.

34. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2015; 112(9): 1575-1584.

35. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010; 116(19): 3724-3734.

36. Haematological Malignancy Research Network. Incidence [online]. [Zugriff: 21.12.2015]. URL: https://www.hmrn.org/statistics/incidence.

37. Leux C, Maynadié M, Troussard X, Cabrera Q, Herry A, Le Guyader-Peyrou S et al. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. Ann Hematol 2014; 93(8): 1327-1333.

38. Andersen NS, Jensen MK, de Nully Brown P, Geisler CH. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients: incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. Eur J Cancer 2002; 38(3): 401-408.

39. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 21.12.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html.

40. Roche. MabThera i.v.: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 25.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de/.

II Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib** **N = 139**	**Temsirolimus** **N = 139**
MCL3001		
Gesamtrate UE	138 (99,3 %)	138 (99,3 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97 (69,8 %)	99 (71,2 %)
Infektionen der oberen Atemwege	26 (18,7 %)	16 (11,5 %)
Konjunktivitis	16 (11,5 %)	7 (5,0 %)
Nasopharyngitis	15 (10,8 %)	16 (11,5 %)
Pneumonie	13 (9,4 %)	17 (12,2 %)
Atemwegsinfektion	8 (5,8 %)	15 (10,8 %)
oraler Herpes	3 (2,2 %)	15 (10,8 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	80 (57,6 %)	109 (78,4 %)
Diarrhoe	40 (28,8 %)	43 (30,9 %)
Übelkeit	20 (14,4 %)	30 (21,6 %)
Erbrechen	16 (11,5 %)	10 (7,2 %)
Obstipation	12 (8,6 %)	21 (15,1 %)
Stomatitis	4 (2,9 %)	29 (20,9 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	74 (53,2 %)	99 (71,2 %)
Ermüdung	31 (22,3 %)	40 (28,8 %)
Fieber	23 (16,5 %)	29 (20,9 %)
Ödem peripher	18 (12,9 %)	31 (22,3 %)
Asthenie	11 (7,9 %)	27 (19,4 %)
Schleimhautentzündung	2 (1,4 %)	21 (15,1 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	72 (51,8 %)	82 (59,0 %)
Husten	31 (22,3 %)	31 (22,3 %)
Dyspnoe	16 (11,5 %)	17 (12,2 %)
Epistaxis	12 (8,6 %)	33 (23,7 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	59 (42,4 %)	69 (49,6 %)
Ausschlag	18 (12,9 %)	24 (17,3 %)
Pruritus	12 (8,6 %)	18 (12,9 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a) (Fortsetzung)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib** **N = 139**	**Temsirolimus** **N = 139**
MCL3001		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	55 (39,6 %)	104 (74,8 %)
Anämie	25 (18,0 %)	60 (43,2 %)
Thrombozytopenie	25 (18,0 %)	78 (56,1 %)
Neutropenie	22 (15,8 %)	36 (25,9 %)
Untersuchungen	53 (38,1 %)	64 (46,0 %)
Kreatinin im Blut erhöht	14 (10,1 %)	17 (12,2 %)
Thrombozytenzahl vermindert	12 (8,6 %)	23 (16,5 %)
Gewicht erniedrigt	6 (4,3 %)	18 (12,9 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	52 (37,4 %)	49 (35,3 %)
Muskelspasmen	26 (18,7 %)	4 (2,9 %)
Rückenschmerzen	16 (11,5 %)	15 (10,8 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	51 (36,7 %)	88 (63,3 %)
Appetit vermindert	25 (18,0 %)	26 (18,7 %)
Hypokaliämie	11 (7,9 %)	24 (17,3 %)
Hyperglykämie	3 (2,2 %)	26 (18,7 %)
Hypercholesterinämie	1 (0,7 %)	18 (12,9 %)
Hypertriglyzeridämie	0 (0 %)	25 (18,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	39 (28,1 %)	52 (37,4 %)
Kopfschmerz	13 (9,4 %)	17 (12,2 %)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (11,5 %)	29 (20,9 %)
Schlaflosigkeit	6 (4,3 %)	15 (10,8 %)

a: MedDRA Version 17.1

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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib** **N = 139**	**Temsirolimus** **N = 139**
MCL3001		
Gesamtrate SUE	67 (48,2 %)	80 (57,6 %)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	25 (18,0 %)	40 (28,8 %)
Pneumonie	12 (8,6 %)	9 (6,5 %)
Sepsis	4 (2,9 %)	5 (3,6 %)
Harnwegsinfektion	1 (0,7 %)	3 (2,2 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (12,9 %)	14 (10,1 %)
Dyspnoe	6 (4,3 %)	5 (3,6 %)
Pleuraerguss	3 (2,2 %)	0 (0 %)
Pneumonitis	0 (0 %)	3 (2,2 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (8,6 %)	10 (7,2 %)
Thrombozytopenie	5 (3,6 %)	3 (2,2 %)
Anämie	3 (2,2 %)	5 (3,6 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (7,9 %)	16 (11,5 %)
Versagen mehrerer Organe	4 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Fieber	3 (2,2 %)	7 (5,0 %)
Ermüdung	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (1,4 %)	5 (3,6 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (7,2 %)	13 (9,4 %)
Abdominalschmerz	4 (2,9 %)	1 (0,7 %)
Diarrhoe	2 (1,4 %)	4 (2,9 %)
Stomatitis	0 (0 %)	3 (2,2 %)
Herzerkrankungen	8 (5,8 %)	9 (6,5 %)
Vorhofflimmern	5 (3,6 %)	2 (1,4 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (5,0 %)	6 (4,3 %)
Nierenversagen	3 (2,2 %)	4 (2,9 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (3,6 %)	8 (5,8 %)
Tumorlysesyndrom	1 (0,7 %)	3 (2,2 %)

a: MedDRA Version 17.1

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; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: Abbruch wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib** **N = 139**	**Temsirolimus** **N = 139**
MCL3001		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	18 (12,9 %)	41 (29,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (3,6 %)	7 (5,0 %)
Thrombozytopenie	3 (2,2 %)	4 (2,9 %)
Neutropenie	1 (0,7 %)	3 (2,2 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2,2 %)	6 (4,3 %)
Pneumonie	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)
Untersuchungen	3 (2,2 %)	2 (1,4 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,4 %)	5 (3,6 %)
Abdominalschmerz	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,4 %)	15 (10,8 %)
Asthenie	0 (0 %)	3 (2,2 %)
Ermüdung	0 (0 %)	7 (5,0 %)
Schleimhautentzündung	0 (0 %)	2 (1,4 %)
Ödem peripher	0 (0 %)	3 (2,2 %)
Fieber	0 (0 %)	2 (1,4 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,7 %)	4 (2,9 %)
Appetit vermindert	0 (0 %)	2 (1,4 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,7 %)	9 (6,5 %)
Pneumonitis	0 (0 %)	4 (2,9 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0 %)	3 (2,2 %)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0 %)	4 (2,9 %)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0 %)	3 (2,2 %)
Verwirrtheitszustand	0 (0 %)	2 (1,4 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0 %)	4 (2,9 %)
Ausschlag	0 (0 %)	2 (1,4 %)

a: MedDRA Version 17.1

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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib** **N = 139**	**Temsirolimus** **N = 139**
MCL3001		
Gesamtrate UE CTCAE ≥ 3	94 (67,6 %)	121 (87,1 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	31 (22,3 %)	80 (57,6 %)
Neutropenie	18 (12,9 %)	23 (16,5 %)
Thrombozytopenie	13 (9,4 %)	59 (42,4 %)
Anämie	11 (7,9 %)	28 (20,1 %)
Lymphopenie	0 (0 %)	5 (3,6 %)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	27 (19,4 %)	42 (30,2 %)
Pneumonie	11 (7,9 %)	9 (6,5 %)
Sepsis	5 (3,6 %)	5 (3,6 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (15,8 %)	46 (33,1 %)
Hypokaliämie	8 (5,8 %)	12 (8,6 %)
Hyperkaliämie	5 (3,6 %)	1 (0,7 %)
Hyperglykämie	1 (0,7 %)	10 (7,2 %)
Hyponatriämie	1 (0,7 %)	6 (4,3 %)
Hypertriglyzeridämie	0 (0 %)	13 (9,4 %)
Untersuchungen	17 (12,2 %)	29 (20,9 %)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (5,0 %)	5 (3,6 %)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (1,4 %)	19 (13,7 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (11,5 %)	19 (13,7 %)
Dyspnoe	4 (2,9 %)	5 (3,6 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (10,8 %)	29 (20,9 %)
Ermüdung	6 (4,3 %)	10 (7,2 %)
Schleimhautentzündung	1 (0,7 %)	6 (4,3 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (10,1 %)	25 (18,0 %)
Abdominalschmerz	5 (3,6 %)	2 (1,4 %)
Diarrhoe	4 (2,9 %)	6 (4,3 %)
Stomatitis	0 (0 %)	5 (3,6 %)
Gefässerkrankungen	9 (6,5 %)	5 (3,6 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (5,8 %)	8 (5,8 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (5,8 %)	6 (4,3 %)
Herzerkrankungen	6 (4,3 %)	7 (5,0 %)
Vorhofflimmern	5 (3,6 %)	2 (1,4 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a) (Fortsetzung)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Ibrutinib** **N = 139**	**Temsirolimus** **N = 139**
MCL3001		
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,9 %)	10 (7,2 %)

a: MedDRA Version 17.1

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

II Anhang B – Folgetherapien in der Studie MCL3001

Tabelle 26: Antineoplastische Folgetherapien (bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Temsirolimus (Fragestellung 1a)

TSICM06B: Subsequent Antineoplastic Therapy Commonly Used in 2% or More Subjects in Either Arm; Intent-to-treat Analysis Set (Study PCI-32765MCL3001)

	Ibrutinib	Temsirolimus
Analysis set: intent-to-treat	139	141
Antineoplastic systemic therapy	44 (31.7%)	82 (58.2%)
Rituximab	21 (15.1%)	36 (25.5%)
Bendamustine	15 (10.8%)	22 (15.6%)
Cyclophosphamide	12 (8.6%)	19 (13.5%)
Cytarabine	10 (7.2%)	16 (11.3%)
Dexamethasone	9 (6.5%)	17 (12.1%)
Prednisolone	8 (5.8%)	7 (5.0%)
Etoposide	7 (5.0%)	12 (8.5%)
Vincristine	5 (3.6%)	6 (4.3%)
Bortezomib	4 (2.9%)	13 (9.2%)
Doxorubicin	4 (2.9%)	3 (2.1%)
Temsirolimus	4 (2.9%)	0
Cisplatin	3 (2.2%)	4 (2.8%)
Lenalidomide	3 (2.2%)	5 (3.5%)
Fludarabine	2 (1.4%)	5 (3.5%)
Mitoxantrone	2 (1.4%)	3 (2.1%)
Prednisone	2 (1.4%)	5 (3.5%)
Investigational Drug	1 (0.7%)	5 (3.5%)
Melphalan	1 (0.7%)	3 (2.1%)
Methylprednisolone	1 (0.7%)	5 (3.5%)
Chlorambucil	0	3 (2.1%)
Ibrutinib	0	32 (22.7%)
Ifosfamide	0	4 (2.8%)
Stem cell transplant	1 (0.7%)	4 (2.8%)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in intent-to-treat analysis set as denominator.

II Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / 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 Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / 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 bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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 darüber hinaus 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 darüber hinaus 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 Einrichtung[2], die Sie vertreten, 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 darüber hinaus 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 Einrichtung[2], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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?

Ibrutinib

Bewertungsmodul III

Morbus Waldenström

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Hüttmann, Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen

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

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Carmen Bartel
- Christiane Balg
- Katharina Biester
- Dorothea Gechter
- Thomas Kaiser
- Michaela-Florina Kerekes
- Miriam Luhnen
- Fabian Lotz

Schlagwörter: Ibrutinib, Waldenström Makroglobulinämie, Nutzenbewertung

Keywords: Ibrutinib, Waldenstrom Macroglobulinemia, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **III.v**
Abkürzungsverzeichnis ..... **III.vi**
III 1 Hintergrund **III.1**
III 2 Nutzenbewertung **III.2**
III 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung **III.2**
III 2.2 Fragestellung **III.6**
III 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool **III.7**
III 2.3.1 Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten III.7
III 2.3.2 Fragestellung 2: Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind III.9
III 2.3.3 Laufende RCT III.10
III 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen **III.10**
III 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens **III.10**
III 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien **III.11**
III 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers **III.12**
III 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1) III.12
III 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C) III.12
III 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien III.12
III 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse III.14
III 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung III.14
III 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung III.14
III 2.7.2.3.2 Studienpool III.15
III 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel III.15
III 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien III.16
III 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien III.16
III 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen III.16
III 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens III.16
III 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise III.16

III 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht III.16
III 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte III.17
III 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche III.17
III 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen III.17
III 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen III.17
III 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten III.18
III 3 Kosten der Therapie III.19
III 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2) III.19
III 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation III.19
III 3.1.2 Therapeutischer Bedarf III.19
III 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation III.19
III 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen III.21
III 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3) III.21
III 3.2.1 Behandlungsdauer III.22
III 3.2.2 Verbrauch III.23
III 3.2.3 Kosten III.23
III 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen III.24
III 3.2.5 Jahrestherapiekosten III.24
III 3.2.6 Versorgungsanteile III.24
III 3.3 Konsequenzen für die Bewertung III.25
III 4 Zusammenfassung der Bewertung III.26
III 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet III.26
III 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie III.26
III 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen III.27
III 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung III.27
III 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung III.28
III 5 Literatur III.30
III Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) . III.32

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Ibrutinib – Fragestellungen der Nutzenbewertung III.2
Tabelle 2: Ibrutinib – Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen III.3
Tabelle 3: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens III.5
Tabelle 4: Ibrutinib – Fragestellungen der Nutzenbewertung III.6
Tabelle 5: Ibrutinib – Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen III.7
Tabelle 6: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens III.11
Tabelle 7: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens III.26
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation III.27
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient III.27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-FCM	Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch

III 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibrutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Ibrutinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / 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 bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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.

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[a]
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)[b].
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, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-Lymphome; nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) 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

Frage-stellung	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 Literatur-recherche 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**[a]	**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)[b]	Zusatznutzen nicht belegt
zur Erstlinien-Therapie bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind		Zusatznutzen nicht belegt
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, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-Lymphome; nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)“ CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

III 2.2 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] [1]) 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 [2] ergeben sich 2 Patientenpopulationen, die entsprechend getrennt voneinander zu betrachten sind. Tabelle 4 zeigt die beiden daraus resultierenden Fragestellungen für die Nutzenbewertung unter Angabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Ibrutinib – Fragestellungen der Nutzenbewertung

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
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)[b]
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, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-Lymphome; nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)“ [1] 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. Dieses Vorgehen weicht vom Vorgehen des pU ab, der sich zwar formal der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie anschließt, aber diese dann inhaltlich auf die Behandlungsoptionen Chlorambucil und die Kombination von Rituximab mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (R-FCM) einschränkt.

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 5.

Tabelle 5: Ibrutinib – Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Frage-stellung	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		

III 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib (Stand zum 02.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (Stand zum 11.12.2015)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (Stand zum 02.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 12.02.2016).

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurden keine Studien identifiziert, aus denen sich ein Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine der beiden Fragestellungen ableiten ließe. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zwar ebenfalls keine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, jedoch für die Bewertung der Fragestellung 1 eine einarmige Studie (PCYC-1118E, im vorliegenden Bericht als Studie 1118E bezeichnet) zu Ibrutinib einschließt [3].

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie legt er für den Endpunkt Gesamtüberleben retrospektiv aus Krankenakten in Deutschland erhobene Daten vor [4]. Eine systematische Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt.

III 2.3.1 Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten

Die vom pU für die Fragestellung 1 vorgelegten Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Informationen zu Ibrutinib (Studie 1118E)

Die vom pU vorgelegte einarmige Studie 1118E schloss 64 vorbehandelte Patienten ein, wovon 1 Patient keine Ibrutinib-Dosis erhalten hatte. Im Median hatten die Patienten 2 Vortherapien erhalten (Spanne: 1 bis 11). Die Patienten waren im Median 63 (Spanne: 44 bis 86) Jahre alt und befanden sich in einem relativ guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS] 0 oder 1). Ibrutinib wurde zulassungskonform mit 420 mg oral 1-mal pro Tag eingenommen und die maximale Behandlungsdauer betrug 40 4-Wochen-Zyklen. Die erste Analyse erfolgte nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten (Datenschnitt: 28.02.2014) und eine erneute Analyse unter anderem für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten (Datenschnitt: 19.12.2014).

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU schließt für einen historischen Vergleich mit Ibrutinib Daten von Patienten mit 2 oder mehr vorangegangenen Behandlungslinien ein. Diese Daten stammen aus einer Analyse von retrospektiv erhobenen Daten aus Krankenakten in Europa. Der pU schließt in seine Bewertung ausschließlich die Daten aus Deutschland dieser Analyse ein. Die vom pU vorgelegten Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind aus mehreren Gründen unzureichend, da er Daten selektiv präsentiert und die Validität dieser Daten unzureichend ist.

Das Vorgehen des pU ist insbesondere aus 2 Gründen selektiv. Erstens führt der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine systematische Literaturrecherche durch, die notwendig ist, um einen vollständigen Studienpool zu erreichen. Der pU präsentiert selektiv Daten aus der von ihm ausgewählten Quelle. Dabei handelt es sich um einen Foliensatz zu einer von der Firma Pharmacyclics beauftragten Datenanalyse zu Patienten mit Morbus Waldenström und deren Versorgungssituation [4]. Die Daten wurden mittels Online-Befragung europäischer Behandlungszentren erhoben. Zusätzlich liefert der pU ein Zusatzdokument, das Überlebenszeitanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben enthält [5]. Zweitens betrachtet der pU nur den Endpunkt Gesamtüberleben, nicht aber alle von ihm als relevant bezeichneten Endpunkte.

Neben der selektiven Ergebnisdarstellung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auch die Validität der von ihm vorgelegten Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben unzureichend. Es bleibt insgesamt unklar, woher die Daten zum Gesamtüberleben stammen. Zwischen dem Foliensatz, dem Zusatzdokument und Modul 4 C liegen mehrere Diskrepanzen vor, die sich nicht aufklären lassen, wie beispielsweise zu den Patientenzahlen: Während aus dem Foliensatz die Patientenzahl n = 454 hervorgeht, beträgt sie in den Überlebenszeitanalysen n = 630. Die Anzahl der entsprechenden Patienten aus Deutschland beträgt jeweils n = 66 und n = 74. In Modul 4 C des Dossiers werden für die Angaben zur Art und Anzahl der Vortherapien allerdings nur 40 Patienten aus Deutschland aufgeführt. Aus den vom pU gelieferten Unterlagen lässt sich zudem die Methodik der Analysen nicht genau nachvollziehen. So bleibt unklar, ob eine Adjustierung für Prognosefaktoren vorgenommen

wurde und wenn ja für welche. Zudem ist, auch aufgrund der diskrepanten Angaben zwischen den einzelnen Dokumenten, unklar, welche Behandlungen die Patienten genau erhalten haben und damit auch, ob diese überhaupt der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Schließlich zieht der pU 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.

Ungeachtet der fehlenden Validität postuliert der pU auf Basis der von ihm herangezogenen Vergleichsdaten aus Deutschland einen statistisch signifikanten Vorteil von Ibrutinib gegenüber den retrospektiv erhobenen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall] 0,25 [0,07; 0,88], p-Wert = 0,031; n = 74). Bei Betrachtung der Daten aus Europa zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-Konfidenzintervall] 0,39 [0,12; 1,25][2], p-Wert = 0,115; n = 630). Ungeachtet dessen liegt der Unterschied nicht in einer Größenordnung, dass sich daraus im Rahmen eines historischen Vergleichs eine Aussage zum Zusatznutzen ableiten ließe.

Insgesamt legt der pU keine verwertbaren Daten für einen historischen Vergleich vor. Der pU leitet bezogen auf seine Fragestellung, die sowohl vorbehandelte als auch Patienten umfasst, die sich in der Erstlinien-Therapie befinden, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, für Ibrutinib einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von nicht quantifizierbarem Ausmaß (mindestens beträchtlich) ab.

Schlussfolgerung

Für erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, legt der pU keine verwertbaren Daten für einen historischen Vergleich von Ibrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Das liegt maßgeblich an der selektiven Studienwahl, der selektiven Ergebnisdarstellung sowie der fehlenden Validität der vorgelegten Daten.

III 2.3.2 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.

[2] Invertierung des HR: eigene Berechnung (zur Vergleichbarkeit mit dem zuvor genannten HR).

III 2.3.3 Laufende RCT

Der pU weist darauf hin, dass er derzeit eine RCT (PCYC-1127-CA [6]) zur Indikation Morbus Waldenström durchführt. Zu dieser laufenden Studie liegen noch keine Ergebnisse vor. Die RCT vergleicht die Kombination von Ibrutinib und Rituximab mit Placebo und Rituximab. In einem weiteren Studienarm wird Ibrutinib allein untersucht – ohne randomisierten Vergleich. Laut Einschlusskriterium der Studie sollen sowohl nicht vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen werden. Das Studienende ist für Januar 2019 geplant.

III 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung 1 zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, legt der pU keine verwertbaren Daten vor.

Für die Fragestellung 2 zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, legt der pU keine Daten vor.

Es gibt daher für beide Fragestellungen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

III 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Ibrutinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**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)[b]	Zusatznutzen nicht belegt
zur Erstlinien-Therapie bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind		Zusatznutzen nicht belegt
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, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-Lymphome; nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)“ [1] CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom		

Die Einschätzung zum Zusatznutzen weicht von der des pU ab, da er in seiner Fragestellung nicht zwischen den Patientenpopulationen unterscheidet und bezogen auf seine Fragestellung für Ibrutinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mindestens beträchtlich) ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

III 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

III 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt 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] [1]) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit folgt er zunächst der Festlegung des G-BA. Als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht der pU jedoch nur Chlorambucil [7] und R-FCM [1] an. Andere Arzneimittel, die zur Behandlung des Morbus Waldenström oder des indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL), dem der Morbus Waldenström zugeordnet wird [8], zugelassen sind, betrachtet der pU aus verschiedenen Gründen als ungeeignet zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zum Beispiel beschreibt er, dass Bendamustin [9] in Leitlinien nur in Kombination mit Rituximab [10] empfohlen sei, Rituximab ist allerdings zur Behandlung des Morbus Waldenström nicht zugelassen. Andere Wirkstoffe, wobei er beispielsweise Trofosfamid [11] oder Vinblastin [12] benennt, wiesen zwar eine allgemeine Zulassung zur Behandlung des NHL auf, seien aber in Leitlinien nicht empfohlen. Cyclophosphamid [13], Vincristin [14] und Prednison / Prednisolon [15,16] betrachtet der pU nicht, da sie in Kombination mit Doxorubicin [17] (CHOP-Regime [18]) gegeben würden, Doxorubicin ist nicht zur Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen.

Es ist zwar richtig, dass Rituximab und Doxorubicin nicht zur Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen sind. Der Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU auf Chlorambucil und R-FCM als einzige Optionen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird aber nicht gefolgt. So ist zum Beispiel Bendamustin explizit als Monotherapie für Patienten mit indolentem NHL mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-Therapie zugelassen [9]. Cyclophosphamid ist für NHL in Abhängigkeit vom histologischen Typ und Krankheitsstadium auch als Monotherapie zugelassen [13].

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Abweichung des pU ohne Bedeutung, da er insgesamt keine verwertbaren Daten vorlegt.

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

III 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU bezieht sich auf die Untersuchung und den Nachweis des Zusatznutzens von Ibrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Ibrutinib soll dabei gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht werden, unter Berücksichtigung der bereits in Abschnitten III 2.7.1 beschriebenen Einschränkungen des pU auf Chlorambucil und R-FCM. Die Bewertung soll bezüglich – aus Sicht des pU – patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis bestverfügbarer Evidenz durchgeführt werden.

Der Fragestellung des pU wird nicht gefolgt. Aus der Zulassung von Ibrutinib ergeben sich 2 Patientenpopulationen, die entsprechend getrennt voneinander zu betrachten sind. Obwohl aus anderer Stelle in Modul 4 hervorgeht, dass der pU ebenfalls 2 unterschiedliche Populationen im Anwendungsgebiet von Ibrutinib sieht (siehe Abschnitt III 2.7.2.8.2), formuliert er für die Nutzenbewertung keine getrennten Fragestellungen. Für die vorliegende Dossierbewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich durch die beiden nachfolgenden Populationen unterscheiden:

- erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben,
- zur Erstlinie-Therapie bei Patienten mit Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Abweichung des pU ohne Bedeutung, da er insgesamt keine verwertbaren Daten vorlegt.

Einschlusskriterien

Die vom pU definierten Einschlusskriterien für die Studienauswahl sind teilweise nicht sachgerecht.

Der pU definiert als Einschlusskriterium für das Studiendesign RCT. Des Weiteren beschreibt er, dass für die Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe grundsätzlich die Zulassungsstudien anzuführen seien und somit auch Studien eines geringeren Evidenzlevels berücksichtigt werden – insbesondere dann, wenn keine RCT zur Verfügung stehen. Es ist zwar richtig, dass auch Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung relevant sein können. Dies ist jedoch jeweils zu prüfen. Diese Prüfung wird sowohl für Zulassungsstudien als auch für andere Studien vorgenommen.

Der pU beschreibt Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da keine verwertbaren Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitt III 2.3), wird auf eine entsprechende Kommentierung verzichtet.

III 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 C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Auf die Kommentierung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse wird verzichtet, weil keine verwertbaren Daten zur Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen von Ibrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet vorliegen.

III 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

III 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (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 von RCT

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

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

Der pU gibt an, die Treffer der Suchen in Studienregistern nach bestimmten Feldeinträgen selektiert zu haben. Beispielsweise wurden Treffer ausgeschlossen, die in ClinicalTrials.gov nicht den Eintrag „Randomized“ im Feld „Study Design“ beinhalteten (Modul 4 C, Abschnitt

4.2.3.4). Allerdings schreibt ClinicalTrials.gov nicht verpflichtend vor, dass die Zuteilung in den Studien („Allocation“) in den Registereinträgen zwingend beschrieben werden muss [19]. Studien zeigen zudem, dass die Dokumentation in Registereinträgen zum Teil unvollständig ist und Fehler beinhaltet [20]. Diesem Vorgehen wird daher nicht gefolgt, da solche zusätzlichen formalen Selektionskriterien nicht geeignet sind.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Studienselektion in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine relevante RCT identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel hat der pU gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Da der pU insgesamt keine verwertbaren Daten für einen historischen Vergleich vorlegt, wird auf eine Überprüfung der Vollständigkeit zu einarmigen Studien zu Ibrutinib verzichtet.

Eine systematische Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt, sondern lediglich eine Analyse zu Krankenakten vorgelegt. Diese Analyse ist für die vorliegende Nutzenbewertung ungeeignet (siehe Abschnitt III 2.3).

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu einarmigen Studien wurde daher verzichtet.

III 2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Insgesamt legt der pU keine verwertbaren Daten für einen historischen Vergleich vor. Eine ausführliche Beschreibung der Limitationen des Vorgehens des pU ist in Abschnitt III 2.3 zu finden.

III 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen.

III 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.

III 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Insgesamt legt der pU keine verwertbaren Daten für einen historischen Vergleich vor. Auf eine Kommentierung der vom pU vorgelegten Ergebnisse wird daher verzichtet.

III 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

III 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 C (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seiner Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm vorgelegte Studie 1118E. Die Beurteilung des pU wird nicht kommentiert.

III 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 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt die Ergebnisse der von ihm vorgelegten Daten. Abschließend erklärt er, dass eine Therapie mit Ibrutinib bei Patienten mit Morbus Waldenström aufgrund der begrenzten zugelassenen Therapiealternativen für sich genommen schon einen Zusatznutzen darstelle. Insgesamt leitet der pU für Ibrutinib einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von nicht quantifizierbarem Ausmaß (mindestens beträchtlich) ab. Der pU postuliert, dass davon auszugehen sei, dass die beobachtete Wirksamkeit von Ibrutinib bei zuvor unbehandelten Patienten nicht schlechter wäre als bei vorbehandelten Patienten. Dabei bezieht er sich allgemein auf von ihm als unabhängig bezeichnete Studien beim Morbus Waldenström und auch bei indolentem B-Zell-NHL, die zeigten, dass die Wirksamkeit von Therapieansätzen im Rezidiv eher schlechter sei als in der Primärtherapie. Deshalb sei davon auszugehen, dass die

in der Studie 1118E gewonnen Ergebnisse an vorbehandelten Patienten auf Patienten in der Erstlinien-Therapie, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, übertragbar seien.

Dem vom pU allgemein gehaltenen Argumentationsansatz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie 1118E wird nicht gefolgt, da er keine datengestützte Argumentation für seine Annahme anführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dies ohne Konsequenz, da die von ihm vorgelegten Daten insgesamt für die Nutzenbewertung ungeeignet sind.

Der abgeleiteten Aussage des pU zum Zusatznutzen wird nicht zugestimmt, was ausführlich in Abschnitt III 2.3 begründet ist. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist weder belegt für vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1) noch für Patienten in der Erstlinien-Therapie, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2).

III 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

III 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib eingesetzt.

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

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

Der pU beschreibt weitere Untersuchungen in Form der einarmigen Studie 1118E zu Ibrutinib für die Nutzenbewertung heranzuziehen. da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine finalen Ergebnisse der noch laufende RCT (PCYC-1127-CA) vorlagen.

Es ist richtig, dass für die vorliegenden Fragestellungen keine RCT vorliegen. Die von ihm für die Fragestellung 1 vorgelegten Daten sind für eine Nutzenbewertung allerdings nicht verwertbar (siehe Abschnitt III 2.3). Für eine Aussage zum Zusatznutzen von Ibrutinib sind – in einer Situation ohne RCT – ausreichend sichere Daten erforderlich. Diese fehlen im Dossier des pU.

Für die Fragestellung 2 legt der pU keine Daten vor.

III 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.

III 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfällt, weil keine verwertbaren Daten für die Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen vorliegen.

III 3 Kosten der Therapie

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

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

III 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Den Morbus Waldenström stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ibrutinib [2].

Hiernach besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die

- mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- in Erstlinien-Therapie sind und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet.

III 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Patienten mit Morbus Waldenström ein therapeutischer Bedarf bestehe, der sich aus der begrenzten Anzahl der in diesem Indikationsgebiet zugelassenen Medikamente, der mangelnden Wirksamkeit der verfügbaren Therapieoptionen und der Akut- und Langzeittoxizität der Chemotherapie ergebe. Dieser Bedarf soll dem pU zufolge durch Ibrutinib gedeckt werden.

III 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation zieht der pU eine beauftragte Analyse von Krankenkassendaten heran [21]. Diese umfasst Abrechnungsdaten des ambulanten sowie stationären Bereichs von 1 771 217 gesetzlich versicherten Personen aus dem Jahr 2012. Der pU entnimmt der Analyse eine Prävalenz des Morbus Waldenström (ICD-10 C88.0) von 0,0061 %. Die Patienten mussten eine Diagnose im ambulanten oder im stationären Bereich im Jahr 2012 aufweisen, die bei fortlaufender Zugehörigkeit des Patienten in der gleichen Krankenkasse mindestens einmal im Zeitraum von 8 Quartalen zuvor aufgetreten sein muss, um als prävalenter Fall gezählt zu werden. Als inzidenter Fall werden Patienten gezählt, die im Jahr 2012 erstmals mit einer solchen Diagnose im ambulanten oder stationären Bereich auffielen und in den 8 Quartalen zuvor keine gleichlautende Diagnose hatten. Insgesamt ließen sich im genannten Datenbestand 108 Patienten mit der Diagnose Morbus Waldenström identifizieren. Davon konnten 86 Patienten (79,63 %) als prävalente und 22 Patienten (20,37 %) als inzidente Fälle eingestuft werden. Zum Vergleich zieht der pU Daten der amerikanischen Datenbank Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) heran [22]. Auf Grundlage dieser ermittelt er eine Prävalenz des Morbus Waldenström von 0,0026 %. Auf der Basis der für das Jahr 2016 laut Statistischem Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahl von 81 579 000 Personen [23] ermittelt der pU die GKV-Zielpopulation

ausgehend von 2121 bis 4976 diagnostizierten Patienten mit Morbus Waldenström über folgende Rechenschritte:

1) Der pU entnimmt der Routinedatenanalyse, dass 9,3 % der diagnostizierten Patienten im Analysejahr 2012 eine Chemotherapie begonnen haben [21].
2) Der Anteil der Patienten aus Schritt 1 mit einer Chemotherapie in Erstlinie wird mit 60 % beziffert [21]. Diese haben 8 Quartale davor keine Chemotherapie erhalten.
3) Um darunter die Patienten zu identifizieren, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ermittelt der pU den Anteil der Patienten, die in Erstlinie mit einer Monotherapie behandelt wurden. Der Routinedatenanalyse entnimmt der pU hierfür einen Anteil von 16,7 % [21].
4) Für die Ermittlung der Patienten mit mindestens einer vorangehenden Therapie schlussfolgert der pU aus Schritt 2, dass sich 40 % der Patienten mit einer Chemotherapie in einer Folgetherapie befinden.
5) In einem weiteren Schritt ermittelt der pU die Anzahl der Patienten, die in den beiden Jahren vor dem Analysejahr eine Chemotherapie erhalten haben. Der Routinedatenanalyse zufolge lag dieser Anteil bei 18,4 % aller Patienten mit Morbus Waldenström. Diese Patienten rechnet der pU ebenfalls der Zielpopulation mit mindestens einer vorangehenden Therapie zu.
6) Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,97 % gibt der pU eine Spanne für die GKV-Zielpopulation von 425 bis 998 Patienten an. Davon sind 17 bis 40 Patienten nicht vorbehandelt und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet, 408 bis 958 Patienten haben bereits eine vorangegangene Therapie erhalten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass der pU die Größe der Zielpopulation auf Basis von Krankenkassendaten ermittelt. Grundsätzlich ist jedoch zu bedenken, dass sich die Morbiditätsstruktur der Versicherten des Datensatzes unter Umständen von der der gesamten GKV-Versichertengemeinschaft unterscheiden kann. Aus diesem Grund ist die angegebene Anzahl der GKV-Patienten mit Unsicherheit behaftet.

Des Weiteren sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

Zu 1) Der pU gibt an, dass 9,3 % der Patienten im Analysejahr 2012 eine Chemotherapie begonnen haben. Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU die Patienten mit Morbus Waldenström auf solche mit einer Chemotherapie einschränkt. Zum einen begrenzt die Fachinformation von Ibrutinib die vorangehende Therapie nicht auf eine Chemotherapie [2].

Zum anderen ist es durch diese Einschränkung nicht möglich, alle Patienten zu identifizieren, die für eine Erstlinien-Therapie mit Ibrutinib infrage kommen.

Zu 3) Der pU gibt an, dass in der Routinedatenanalyse einer von 6 Patienten (16,7 %) im Rahmen der Erstlinien-Therapie eine Monotherapie erhalten hat. Wie der pU selbst angibt, sieht die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Diagnostik und Therapie des Morbus Waldenström für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und / oder einem ECOG PS ≥ 3 eine Rituximab-Monotherapie vor [24]. Wie bereits in der Bewertung zu Schritt 1 erläutert, ist es aufgrund der Einschränkung nicht möglich, Patienten mit einer anderen Therapie als einer Chemotherapie (z. B. Rituximab-Monotherapie) im Datensatz zu identifizieren. Folglich ist der angegebene Anteil von 16,7 % der Patienten, die nicht vorbehandelt und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, nicht nachvollziehbar und mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

Zu 5) Um die Anzahl der vorbehandelten Patienten zu bestimmen, berücksichtigt der pU alle Patienten, die in den Vorjahren eine Chemotherapie erhalten haben. Dies führt tendenziell zu einer Überschätzung. So ist gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der European Society for Medical Oncology eine Folgetherapie nur im Falle eines Rezidivs erforderlich [24,25]. Wie der pU selbst erläutert, handelt es sich bei der ermittelten Anzahl der vorbehandelten Patienten um solche, bei denen potenziell eine Indikation für eine Therapie mit Ibrutinib gestellt werden kann. Außerdem ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten ein Rezidiv erleiden und somit für Ibrutinib in der Folgetherapie infrage kommen.

Insgesamt stellt die vom pU ausgewiesene Größe der GKV-Zielpopulation für die vorbehandelten Patienten eine plausible Obergrenze dar. Für die Patienten, die nicht vorbehandelt und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, sind die Angaben abschließend nicht bewertbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz und Inzidenz des Morbus Waldenström in den nächsten Jahren konstant bleiben. Er weist jedoch darauf hin, dass die Prävalenz insgesamt zunehmen könnte, wenn mit verbesserten neuen Therapien ein längeres Überleben erreicht werden kann.

III 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt III 2.5 zu entnehmen.

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

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

Aus der Bestimmung des G-BA ergibt sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder der Patienten in Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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) [1].

Der pU führt die Kosten für Chlorambucil für die gesamte Zielpopulation auf. Zudem weist er die Kosten für eine Kombinationstherapie aus Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) auf Basis der Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittel-Richtlinie für Patienten mit mindestens einer vorangehenden Therapie aus.

Damit schränkt der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf 2 Therapien ein, obwohl weitere zur Verfügung stehen. Näheres siehe dazu Abschnitt III 2.7.1.

III 3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation von Ibrutinib soll die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden“ [2]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus. Dies ist plausibel, da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist.

Laut Fachinformation beträgt die Therapiedauer für Chlorambucil „in der Regel mehr als 6 Monate“ [7]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus. Das Vorgehen ist nachvollziehbar. Laut Fachinformation kann Chlorambucil täglich gegeben oder intermittierend angewendet werden [7]. Der pU stellt beide Behandlungsmöglichkeiten dar. Für die intermittierende Anwendung mit einem Behandlungszyklus von 6 Wochen legt er 9 Zyklen pro Jahr zugrunde. Bei vollständig abgeschlossenen Behandlungszyklen pro Jahr ergeben sich 8 Zyklen.

Laut pU besteht die Therapie R-FCM aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Er beruft sich bei der Anzahl der Zyklen auf die Fachinformation von Rituximab. Dort ist jedoch keine Angabe zur Behandlungsdauer von R-FCM bei Morbus Waldenström angegeben. Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie Teil A, Nr. VI enthält keine expliziten Angaben zur Behandlungsdauer:

„Bei FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) wurden in einer Phase 3-Studie 4 Zyklen in 4-wöchentlichen Abständen als Rezidivtherapie verabreicht [Forstpointner R. et al., 2004]. Bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer muss bei erneutem Lymphomprogress die Wiederholung der Behandlung mit Nutzen und Risiken der therapeutischen Alternativen abgewogen werden. In der Mehrzahl der Studien wurden nicht mehr als 6, in wenigen Studien auch 8 Zyklen Fludarabin-haltiger Chemotherapie

ununterbrochen in 4-wöchentlichen Abständen gegeben. Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin, die durch Kombination mit anderen immunsuppressiv wirksamen Substanzen wie Cyclophosphamid oder Rituximab und durch den krankheitsimmanenten Immundefekt von Patienten mit NHL noch verstärkt wird, kann bei längerer ununterbrochener Gabe ein erhöhtes Risiko für vital bedrohliche Infektionen nicht ausgeschlossen werden“ [1].

III 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ibrutinib entspricht der Fachinformation [2]. Ibrutinib wird einmal täglich (420 mg entsprechen 3 Kapseln) verabreicht.

Der Verbrauch von Chlorambucil richtet sich nach dem Körpergewicht, welches der pU den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 entnimmt [26].

Der Verbrauch von Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab richten sich nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Dubois-Formel und den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet [26]. Der pU stützt sich bei der Berechnung zum Verbrauch auf die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie Teil A, Nr. VI und die Fachinformation von Rituximab [1,10]. Fludarabin (25 mg/m^2) und Cyclophosphamid (200 mg/m^2) werden jeweils an Tag 1 bis 3 und Mitoxantron (8 mg/m^2) an Tag 1 eines Zyklus verabreicht. Dies ist korrekt. Für den Verbrauch von Rituximab legt der pU eine Dosierung von 375 mg/m^2 im ersten Zyklus und 500 mg/m^2 ab dem 2. Zyklus zugrunde. Dies ist dagegen nicht nachvollziehbar, da die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie Teil A, Nr. VI für das R-FCM-Regime keine Erhöhung der Dosierung von Rituximab ab dem 2. Zyklus vorsieht.

III 3.2.3 Kosten

Die Preise sämtlicher Arzneimittel entnimmt der pU der Lauer-Taxe ohne Angabe eines Abfragedatums. Die Preise entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2016.

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. Dennoch sind die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in der Größenordnung plausibel.

Für das Regime R-FCM geht der pU von einer Packung mit 25 mg Fludarabin aus. Die von ihm gewählte Packung enthält jedoch die erforderlichen 50 mg des Wirkstoffs. Dadurch entsprechen die Angaben des pU dem Doppelten der tatsächlichen Arzneimittelkosten für Fludarabin. Für die Berechnung der Kosten von Cyclophosphamid wählt der pU eine Packung mit 10 Einheiten je 200 mg Wirkstoff. Er berechnet die Kosten für die benötigten 36 Einheiten ohne Berücksichtigung des Verwurfs der restlichen 4 Einheiten.

III 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen onkologische Grundpauschalen, Zusatzpauschalen und Pauschalen aus Onkologievereinbarungen.

Die Fachinformation von Rituximab empfiehlt die Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Analgetikum/Antipyretikum [10]. Die Kosten für das Analgetikum/Antipyretikum führt der pU nicht auf. Er berücksichtigt hingegen Kosten für Prednisolon als Prämedikation, die sich nicht als regelhafte Leistung aus der Fachinformation von Rituximab entnehmen lässt.

Es lassen sich nicht alle Kosten für bestimmte Blutparameter nachvollziehen. Der pU berücksichtigt auch Kosten für eine antiemetische Prophylaxe bei dem Regime R-FCM.

Der pU berechnet korrekt sämtliche Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen für monoklonale Antiköper und Zytostatika nach der Hilfstaxe.

III 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 85 035,48 € für Ibrutinib. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, größtenteils nachvollziehbar.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Chlorambucil mit 2423,07 € (tägliche Gabe) und 1480,07 € (intermittierend). Bei Berücksichtigung von 8 (statt 9) abgeschlossenen Behandlungszyklen bei einer intermittierenden Anwendung ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 823,72 € (laut pU: 1013,40 €). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 33 107,40 € für R-FCM, davon entfallen 27 853,40 € auf die Arzneimittelkosten. Bei Berücksichtigung der vorgesehenen Dosierung für Rituximab gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie Teil A, Nr. VI [1], der oben erläuterten Wirkstoffstärke für Fludarabin sowie von Verwurf für Cyclophosphamid ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für 6 Zyklen R-FCM in Höhe von 21 865,12 €. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, größtenteils nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

III 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU verweist auf eine in der Fachinformation angegebene Abbruchquote von 4 % [2], deren Übertragung jedoch auf die reelle Versorgungssituation mit Unsicherheit behaftet sei. Zudem erwartet der pU, dass die gesamte Zielpopulation ambulant bzw. sowohl ambulant als auch stationär behandelt wird.

III 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation stellt für die vorbehandelten Patienten eine plausible Obergrenze dar. Für die Patienten, die nicht vorbehandelt und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, sind die Angaben des pU nicht abschließend bewertbar.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Jahr für Ibrutinib und Chlorambucil (tägliche Gabe) sind plausibel. Für R-FCM und Chlorambucil (intermittierende Anwendung) werden die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, größtenteils nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den anfallenden Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

III 4 Zusammenfassung der Bewertung

III 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Ibrutinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind [2].

III 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

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**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)[b].	Zusatznutzen nicht belegt
zur Erstlinien-Therapie bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind		Zusatznutzen nicht belegt
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, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-Lymphome; nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)“ [1] CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

III 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[a]	Kommentar
Ibrutinib	erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben	408 bis 958	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation stellt für die vorbehandelten Patienten eine plausible Obergrenze dar. Für die Patienten, die nicht vorbehandelt und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, sind die Angaben des pU nicht abschließend bewertbar.
	zur Erstlinien-Therapie bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	17 bis 40	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

III 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 Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in €[a]	Kommentar
Ibrutinib	erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder Patienten in Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	85 035,48[b]	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ibrutinib und Chlorambucil (tägliche Gabe) sind in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Chlorambucil (intermittierend) und für R-FCM stellen eine Überschätzung dar. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 823,72 € für Chlorambucil (intermittierend) bzw. 21 865,12 € für R-FCM (laut pU: 1013,40 € bzw. 27853,40 €). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Chlorambucil (tägliche Gabe)		2423,07[b]	
Chlorambucil (intermittierend)		1480,07[b]	
R-FCM	erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben	33 107,40[c]	
a: Angaben des pU b: Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen c: Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten gemäß Hilfstaxe. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-FCM: Rituximab +Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron			

III 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:

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat. Folgende Indikationen sind zugelassen: Zur Behandlung erwachsener Patienten mit a) rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell- Lymphom (MCL), b) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei Nicht-Eignung einer Chemo-Immuntherapie, c) Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie, bei Nicht-Eignung einer Chemo-Immuntherapie. Die empfohlene einmal tägliche Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström und der chronischen lymphatischen Leukämie beträgt 420 mg (drei Kapseln), und des Mantelzell-Lymphoms 560 mg (vier Kapseln).

IMBRUVICA® soll einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Kapseln weder öffnen, verkleinern noch zerkauen. IMBRUVICA® nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft einnehmen.

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition. Die Dosis von IMBRUVICA® bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen und/oder starken CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich (eine Kapsel) reduzieren oder bis zu sieben Tage unterbrechen.

Bei Nicht-Einnahme einer Dosis zur vorgesehenen Zeit, Nachholen so bald wie möglich am selben Tag. Fortsetzung des üblichen Einnahmeschemas am nächsten Tag. Keine zusätzliche Einnahme zusätzlicher Kapseln, einnehmen am Folgetag, um versäumte Dosis nachzuholen.

Bei Toxizität (hämatologisch und nicht hämatologisch) Unterbrechung der Therapie abhängig u. a. vom Schweregrad. Detaillierte indikationsspezifische Dosisanpassungen einschließlich klinischer Konditionen zur Therapiewiederaufnahme sind der Fachinformation zu entnehmen. Bei leichten bis mäßige Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung; Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatininspiegelüberprüfungen. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen engmaschige Toxizitätsanzeichenüberwachung. Bei

leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung Empfehlungen für niedrigeren Dosierungen beachten, einschließlich Beachtung von Toxizitätsanzeichen. Nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung anwenden.

Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen beachten. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, Vitamin-E-Präparaten vermeiden. 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 Blutbildkontolle 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. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft. Unterbrechung während Stillzeit."

III 5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 05.05.2015 [Zugriff: 29.03.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf.

2. Janssen. Imbruvica 140 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 26.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

3. Dana-Faber Cancer Institute. Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom´s Macroglobulinemia: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.11.2015 [Zugriff: 06.01.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614821.

4. Pharmacyclics. Waldenstrom's macroglobulinaemia: patient chart study; report [Präsentationsfolien] [unveröffentlicht]. 2015.

5. Pharmacyclics. Kaplan-Meier curves for OS [SAS output] [unveröffentlicht]. 2015.

6. Pharmacyclics. Ibrutinib with rituximab in adults with Waldenström's Macroglobulinemia: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.10.2015 [Zugriff: 06.01.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165397.

7. Aspen. Leukeran 2mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 26.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

8. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F et al. Lymphoma classification: the gap between biology and clinical management is closing. Blood 1996; 88(11): 4085-4089.

9. Onkovis. Bendamustin onkovis 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

10. Roche. MabThera i.v.: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

11. Baxter Oncology. Ixoten: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

12. Teva. Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 29.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

13. Baxter Oncology. Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

14. Teva. Vincristinsulfat-TEVA 1 mg / ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

15. Acis. Prednison acis: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

16. Acis. Prednisolon acis: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

17. Bendalis. Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

18. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, Garcia-Sanz R, Kimby EK, Leblond V et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. J Clin Oncol 2009; 27(1): 120-126.

19. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov protocol data element definitions (DRAFT) [online]. 12.2015 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html.

20. European Network for Health Technology Assessment. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness [online]. 07.2015 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/2015-07-13_Guideline_Information_Retrieval_final.pdf.

21. Garal-Pantaler E, Pisch F. Versorgungsstudie Morbus Waldenström in der GKV. Essen: Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen; 2015.

22. Castillo JJ, Olszewski AJ, Cronin AM, Hunter ZR, Treon SP. Survival trends in Waldenstrom macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Blood 2014; 123(25): 3999-4000.

23. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung; Ergebnis 12421-0001 [online]. In: GENESIS-Online Datenbank. [Zugriff: 22.12.2015]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online.

24. Buske C, Dreyling M, Herold M, Rummel MJ. Morbus Waldenström: Leitlinie [online]. 17.02.2010 [Zugriff: 24.03.2016]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem/@@view/pdf/index.pdf?filename=morbus-waldenstroem.pdf.

25. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 6): vi155-vi159.

26. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 11.12.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html.

III Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / 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 Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / 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 bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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 darüber hinaus 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 darüber hinaus 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 Einrichtung[3], die Sie vertreten, 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 darüber hinaus 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?

[3] 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 Einrichtung[3], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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?