

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Ibrutinib + BR) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.09.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens Ibrutinib + BR im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib + BR

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und 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
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU schließt sich der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie zur vorliegenden Fragestellung an, wobei die Kombination BR nach Einschätzung des pU für die Mehrheit der Patienten mit vorbehandelter CLL die geeignetste und häufigste Therapieoption darstellt.

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

Ergebnisse

Studienpool und Patientenpopulation

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die randomisierte, placebokontrollierte Zulassungsstudie HELIOS eingeschlossen. Die Studie war doppelblind angelegt, die Verblindung wurde allerdings nicht vollständig aufrechterhalten. So wurden Patienten aus dem Kontrollarm, die aufgrund einer Progression in den Interventionsarm der Studie wechselten, entblindet. Darüber hinaus wurde die Studie nach der ersten Interimsanalyse entblindet.

Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL), die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten hatten.

Insgesamt wurden 578 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Ibrutinib oder Placebo (jeweils in Kombination mit BR) zugeteilt. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte basierend auf den Faktoren einer Refraktärität auf eine Purinanaloga-Therapie (ja / nein) sowie der Anzahl vorheriger Therapien (1 / > 1).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der BR-Population herangezogen. Die BR-Population umfasst diejenigen Patienten, die refraktär auf eine Purinanaloga-Therapie waren und mindestens 2 systemische Vortherapien erhalten haben. Dies sind insgesamt 106 Patienten (jeweils 53 Patienten im Ibrutinib- und Placeboarm). Diese Kriterien sind grundsätzlich geeignet, um eine Patientenpopulation zu bilden, für die BR eine optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA darstellt.

Die vom pU vorgelegte Evidenz erlaubt damit Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib + BR für diejenige Untergruppe der Patienten, die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben und für die BR die patientenindividuelle optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab darstellt. Für die weiteren Patienten der Zielpopulation (Patienten mit nur 1 Vortherapie sowie Patienten, für die andere Therapien als BR die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellen), legt der pU keine verwertbaren Daten vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die HELIOS-Studie als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte (Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle UE-Endpunkte) als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind die Daten unvollständig.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib + BR gegenüber Placebo + BR. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ibrutinib + BR im Vergleich zu Placebo + BR. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials durch Therapiewechsel von der Kontroll- in die Interventionsgruppe wäre in dieser konkreten Situation der Überlebensvorteil durch Ibrutinib jedoch lediglich unter mehreren Extremannahmen (darunter beispielsweise die Annahme einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos durch Ibrutinib nach Therapiewechsel) infrage gestellt. Die Aussage-sicherheit des Ergebnisses (Hinweis) ist daher nicht beeinträchtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben. Einzig für das Item der sozialen Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ibrutinib + BR, und zwar allein für die Operationalisierung Zeit bis zur Verschlechterung. Für die Operationalisierung Zeit bis zur Verbesserung der sozialen Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

In der Gesamtschau aller Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der jeweiligen Operationalisierung in Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Zeit bis zur Verbesserung, aber auch der Daten zu Symptomen und zum Gesundheitszustand steht das Ergebnis zur Verschlechterung der sozialen Funktion isoliert dar. Um dieses Ergebnis interpretieren zu können, fehlen wesentliche Informationen für die BR-Teilpopulation, wie Zeitverlaufskurven (inklusive Angaben zur Fläche unter der Kurve). Für den Endpunkt soziale Funktion ist daher in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen von Ibrutinib + BR nicht ableitbar.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen nur unvollständige Daten vor.

Der hohe Anteil an Patienten mit Therapiewechsel von der Kontroll- in die Interventionsgruppe führt für die genannten Endpunkte zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Der Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE ist zu entnehmen, dass ein Großteil der Ereignisse bereits in den ersten 3 Monaten und damit vor Progression beobachtet wurde. Es ist nicht plausibel, dass eine Aufhebung der potenziellen Verzerrung durch den Therapiewechsel nach Progression zu einem statistisch signifikanten Nachteil von bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) führen würde.

Die Kaplan-Meier-Kurve für SUE zeigt, dass die Mehrheit der Ereignisse nach 3 Monaten auftrat. Somit ist dieser Endpunkt potenziell durch Behandlungswechsel von der Kontroll- in die Interventionsgruppe verzerrt. Trotz dieser potenziell hohen Verzerrung würde sich in dieser konkreten Situation jedoch lediglich unter mehreren Extremannahmen ein statistisch signifikanter Nachteil durch Ibrutinib + BR bei SUE ergeben.

Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + BR im Vergleich mit Placebo + BR, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere Endpunkte

Für die übrigen Endpunkte (EORTC QLQ-C30-Symptomskalen, FACIT-Fatigue) der Endpunktkategorien Morbidität ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist für keinen Endpunkt dieser Endpunktkategorien belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ibrutinib + BR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation der Patienten mit CLL, die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben, und für die BR eine patientenindividuelle optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab darstellt, wie folgt bewertet:

Für die BR-Population ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein positiver Effekt durch einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dem positiven Effekt zum Gesamtüberleben steht kein negativer Effekt entgegen.

Für die weiteren Patienten der Zielpopulation (Patienten mit 1 Vortherapie sowie Patienten, für die andere Therapien als BR die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellen), legt der pU keine verwertbaren Daten vor. Für diese Patientenpopulation ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Insgesamt ergibt sich für Patienten mit CLL, die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben und für die BR eine patientenindividuelle optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab darstellt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ibrutinib + BR gegenüber BR, einer Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib + BR.

Tabelle 3: Ibrutinib + BR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und 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	<i>Patienten mit mindestens 2 vorangehenden Therapien und für die BR eine patientenindividuelle optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab darstellt:</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <i>weitere Patienten der Zielpopulation^b:</i> Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Patienten mit nur 1 Vortherapie sowie Patienten, für die andere Therapien als BR die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellen BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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