

IQWiG-Berichte – Nr. 474

**Ibrutinib
(chronische lymphatische
Leukämie) –**

**Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-60
Version: 1.0
Stand: 28.12.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.09.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-60

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Hüttmann, Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Klaus Gossens
- Christiane Balg
- Catharina Brockhaus
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Regine Potthast
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Ibrutinib, Bendamustin Hydrochlorid, Rituximab, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.4.3 Ergebnisse	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	27
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	29
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	32
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	35
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	36
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	36
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	37
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	37
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	37
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	39
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	39
2.7.2.3.2 Studienpool	41
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	41
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	42
2.7.2.4.3	Ergebnisse	44
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	50
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	50
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	50
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	50
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	50
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	51
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	51
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	51
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	51
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	51
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	51
3	Kosten der Therapie	52
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	52
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	52
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	52
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	53
3.2.1	Behandlungsdauer	53
3.2.2	Verbrauch	54
3.2.3	Kosten.....	55
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	56
3.2.6	Versorgungsanteile	56
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	56

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	57
4.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet	57
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	58
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
5	Literatur	62
	Anhang A – Abbildung der Kaplan-Meier-Kurven zur BR-Population der HELIOS-Studie	65
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	67
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib + BR.....	3
Tabelle 3: Ibrutinib + BR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib + BR.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR.....	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR.....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR.....	14
Tabelle 9: Charakterisierung der BR-Population – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR	15
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR.....	17
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR.....	19
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR.....	20
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) der BR-Population – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR.....	22
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die BR-Population: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR	30
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib + BR im Vergleich zu Placebo + BR	33
Tabelle 16: Ibrutinib + BR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	34
Tabelle 17: Ibrutinib + BR– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	57
Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	58
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	59
Tabelle 20: Häufige UE (im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015).....	67
Tabelle 21: Häufige SUE (im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015).....	69
Tabelle 22: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (Datenschnitt 01.10.2015).....	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015).....	65
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015).....	65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015).....	66

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BR	(Kombinationstherapie aus) Bendamustin und 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
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D-5L	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MID	Minimal important Difference (minimaler bedeutsamer Unterschied)
MMRM	Mixed Models for repeated Measurements (gemischte Modelle mit wiederholten Messungen)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

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 rezidivierender 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.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (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 4: 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 (siehe Abschnitt 2.7.1).

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

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 26.07.2016)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 26.07.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 27.07.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 26.07.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.07.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 20.10.2016)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CLL3001 (HELIOS ^{b, c})	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
c: Für die vorliegende Nutzenbewertung ist lediglich eine Teilpopulation der Studie relevant (BR-Population).
BR: Bendamustin + Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die HELIOS-Studie zum Vergleich von Ibrutinib + BR mit Placebo + BR mit 289 Patienten pro Behandlungsarm (insgesamt 578 Patienten) eingeschlossen. Da BR nicht für alle Patienten eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab im Sinne der zweckmäßigen

Vergleichstherapie des G-BA darstellt, legt der pU neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation zusätzlich die Daten einer Teilpopulation der HELIOS-Studie mit jeweils 53 Patienten pro Behandlungsarm vor (im Folgenden als BR-Population bezeichnet). Die BR-Population umfasst diejenigen Patienten der HELIOS-Studie, die refraktär auf eine Purinanaloga-Therapie waren und mindestens 2 systemische Vortherapien erhalten haben. Anhand dieser beiden Kriterien (die gleichzeitig auch Stratifizierungsfaktoren der Studie sind) ist aus Sicht des pU sichergestellt, dass BR die optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab für die selektierte Population ist.

Die vom pU verwendeten Kriterien sind grundsätzlich geeignet, um eine Patientenpopulation zu bilden, für die BR eine optimierte Therapie darstellt. Zwar ist davon auszugehen, dass für einzelne Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, ebenfalls BR die geeignete Therapie darstellt. Dieser Fehler wird jedoch nicht als so groß erachtet, dass er die Eignung der BR-Population für die vorliegende Nutzenbewertung infrage stellen würde.

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.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen zudem unter dem Vorbehalt des fraglichen Zulassungsstatus von BR, da eine Anfrage bei den Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) keine eindeutige Klärung ergab, ob die Kombinationstherapie BR bei CLL zugelassen ist oder nicht (siehe Abschnitt 2.7.1).

Im Folgenden werden die Studiencharakteristika und die Ergebnisse der BR-Population der HELIOS-Studie (sofern verwertbare Auswertungen vorlagen) dargestellt und beschrieben.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HELIOS	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL oder SLL, aktiver Erkrankung (nach IWCLL Kriterien), mindestens einer systemischen Vortherapie (mindestens 2 Zyklen), ECOG-PS \leq 1, nachweisbarem Befall der Lymphknoten (mindestens ein Lymphknoten $>$ 1,5 cm), ohne 17p-Deletion (17p in \geq 20 % der untersuchten Zellen)	Ibrutinib + BR (N = 289) Placebo + BR (N = 289) Davon relevante Teilpopulation ^b : Ibrutinib + BR (n = 53) Placebo + BR (n = 53)	Screening: \leq 30 Tage vor Randomisierung Behandlung mit Ibrutinib / Placebo bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten ^c Behandlung mit BR maximal 6 Zyklen à 28 Tage ^d Beobachtung: bis Tod, Loss to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	133 Studienzentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Kanada, Kolumbien, Mexico, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 09/2012–laufend Datenschnitte: 12.01.2015 01.10.2015 ^e	primär: Progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, krankheitsbezogene Symptome, Gesundheitszustand, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung aus dem M4 A des Dossiers.</p> <p>b: erwachsene Patienten mit aktiver CLL / SLL, die refraktär gegenüber einer Purinanalog-basierten Therapie sind und \geq 2 Vortherapien hatten</p> <p>c: Placebo-Arm: Möglichkeit des Therapiewechsels zu Ibrutinib nach bestätigter Krankheitsprogression</p> <p>d: Der 1. Zyklus dauerte 29 Tage, um eine Rituximabgabe vor der Bendamustingabe zu ermöglichen.</p> <p>e: Zu diesem Datenschnitt werden nur Daten für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen und Nebenwirkungen berichtet.</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
Direkter Vergleich Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR			
HELIOS	Ibrutinib 420 mg/Tag oral (Start ab Tag 2 des 1. Zyklus) ^a	Placebo oral (Start ab Tag 2 des 1. Zyklus) ^a	<p>Erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiemetika ▪ Standardmedikation zur unterstützenden Behandlung ▪ Wachstumsfaktoren (Filgrastim und Pegfilgratim) ▪ antimikrobielle Prophylaxe (z. B. Sulfamethoxazol, Trimethoprim) ▪ Patienten mit TLS-Risiko: harnsäuresenkende Therapie (Allopurinol oder Febuxostat) ▪ Patienten mit Leukostase-Risiko: Leukapherese <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapie als BR ▪ Immuntherapie ▪ Kortikosteroide (> 20 mg/Tag Prednison entsprechend) ▪ Radiotherapie ▪ starke CYP-3A4/5-Induktoren oder -Inhibitoren ▪ Warfarin und Vitamin-K-Antagonisten
<p>Hintergrundmedikation: Bendamustin 70 mg/m² i. v. (maximal 6 Zyklen)^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: Tag 2 und 3 ▪ Zyklen 2–6: Tag 1 und 2 <p>Rituximab i. v. (maximal 6 Zyklen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1, Tag 1: 375 mg/m² ▪ Zyklen 2–6, Tag 1: 500 mg/m² 			
<p>a: Die Medikation mit Ibrutinib / Placebo erfolgte bis Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht akzeptabler anhaltender Toxizitäten. Bei Auftreten von Toxizitäten-Grad ≥ 3 erfolgte Unterbrechung der Medikation für maximal 28 Tage oder bis zur Verbesserung zum Grad ≤ 1 oder zum Baselinestatus. Anschließend erfolgte die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigen Dosierung der Medikation. Bei Anhalten der Toxizität über 28 Tage hinaus, erfolgte eine permanente Absetzung von Ibrutinib / Placebo. Die Basismedikation (Bendamustin und Rituximab) konnte währenddessen fortgeführt werden.</p> <p>b: Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Medikation bei Toxizitäten gemäß Fachinformation</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; CYP 3A4/5: Cytochrom-P450-Leberenzyme; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom; W: Woche; vs.: versus</p>			

Die HELIOS-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte Zulassungsstudie. 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 rezidivierender oder refraktärer CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL), die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten hatten. Zudem mussten die Patienten einen nachweisbaren Befall der Lymphknoten aufweisen und durften keine 17p-Deletion zeigen. Bezüglich ihrer physischen Verfassung sollten die Patienten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology

Group Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufweisen. Patienten mit höherem ECOG-PS Status wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 578 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Ibrutinib oder Placebo (jeweils in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) zugeteilt. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte basierend auf den Faktoren einer Refraktärität auf eine Purinanaloga-Therapie (ja / nein) sowie der Anzahl vorheriger Therapien ($1 / > 1$). Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation (BR-Population) umfasst diejenigen Patienten der Gesamtpopulation, 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).

Die Patienten durften eine supportive Therapie mit Einschränkungen erhalten. Nicht erlaubt waren andere Chemotherapien als BR, Immuntherapien, Kortikosteroide (> 20 mg/Tag Prednison entsprechend), Radiotherapien, starke Cytochrom-P450-Induktoren sowie -Inhibitoren, Warfarin und Vitamin-K-Antagonisten.

Die Behandlung mit BR erfolgte in 6 Zyklen à 28 Tage. Zusätzlich erhielten die Patienten täglich 420 mg Ibrutinib oder Placebo bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht akzeptabler anhaltender Toxizitäten. Durch eine Protokollerweiterung 17 Monate nach Initiierung der Studie bestand für Patienten der Kontrollgruppe die Möglichkeit, nach Krankheitsprogression in die Interventionsgruppe zu wechseln. Bis zum 1. Datenschnitt (12.01.2015) – etwa 12 Monate nach Protokollerweiterung – wechselten 34 % der Patienten von der Kontroll- in die Interventionsgruppen. Bis zum 2. Datenschnitt (01.10.2015) – etwa 20 Monate nach Protokollerweiterung – erhöhte sich der Anteil der Therapiewechler in der Kontrollgruppe auf 43 %.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
HELIOS	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis Tod, Studienende oder Loss to Follow-up
Morbidität	
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen	bis Progression, Tod, Studienende oder Loss to Follow-up
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	bis Tod, Studienende, Loss to Follow-up oder 48 Wochen nach Progression
FACIT-Fatigue	bis Progression, Tod, Studienende oder Loss to Follow-up
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
erhoben mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	bis Progression, Tod, Studienende oder Loss to Follow-up
Nebenwirkungen	
UE / SUE / Abbruch wegen UE / UE CTCAE-Grad ≥ 3	bis 30 Tage nach Ende der Behandlung
BR: Bendamustin + Rituximab; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben war die Nachbeobachtung bis zum Tod, Studienende oder Loss to Follow-up geplant. Die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden hingegen nur bis zur Progression (bzw. Studienende, Loss to Follow-up oder Tod) erhoben. Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde darüber hinaus noch weitere 48 Wochen nach der Progression erhoben. Nebenwirkungen wurden bis 30 Tage nach Ende der Behandlung erfasst. Für Patienten, die in den Ibrutinib-Arm wechselten wurden die Nebenwirkungen ebenfalls bis 30 Tage nach Ende der Ibrutinib-Behandlung erfasst.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind damit systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Progression oder für den Zeitraum der Behandlung (zuzüglich 30 Tage bzw. 48 Wochen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der BR-Population in der HELIOS-Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der BR-Population – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR

Studie	Ibrutinib + BR	Placebo + BR
Charakteristika		
Kategorie		
HELIOS (BR-Population)	N^a = 53	N^a = 53
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	62 [31; 79]	62 [40; 79]
Geschlecht [w / m], %	30 / 70	40 / 60
Ethnie, %		
weiß	94	91
nicht weiß	4 ^b	9 ^b
unbekannt	2	0
Zeit seit Diagnose [Monate] Median [Min; Max]	87,6 [14; 216]	74,8 [6; 263]
Histologie bei Diagnose, n (%)		
CLL	48 (91)	45 (85)
SLL	5 (9)	8 (15)
Rai-Stadium bei Screening, n (%)		
0–II	29 (55) ^b	21 (40) ^b
III–IV	16 (30) ^b	23 (43) ^b
fehlend	8 (15) ^b	9 (17) ^b
ECOG-PS, n (%)		
0	19 (36)	19 (36)
1	34 (64)	34 (64)
Tumormasse, n (%)		
< 5 cm	23 (43)	16 (30)
≥ 5 cm	30 (57)	37 (70)
Anzahl erhaltener CLL / SLL-Therapien, Median [Min; Max]	3 [2; 11]	3 [2; 7]
Purinanalog-basierte Therapie erhalten, n (%)	51 (96)	53 (100)
refraktär gegenüber Purinanalog-basierte Therapie	17 (32)	21 (40)
Rezidiv nach Purinanalog-basierter Therapie	34 (64) ^b	32 (60) ^b
Rezidiv nach < 6 Monaten	9 (17)	19 (36)
Rezidiv nach ≥ 6 bis < 12 Monaten	17 (32)	11 (21)
Rezidiv nach ≥ 12 bis < 24 Monaten	3 (6)	0
Rezidiv nach ≥ 24 Monaten	5 (9)	2 (4)
Chromosomenanomalie del11q, n (%)	13 (25)	9 (17)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der BR-Population – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angaben; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; w: weiblich; vs.: versus</p>
--

In der BR-Population waren die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend ausgewogen. Die Patienten waren im Median 62 Jahre alt. Die Diagnose wurde für Patienten in der Interventionsgruppe im Median vor 88 Monaten und für Patienten der Kontrollgruppe vor 75 Monaten erstellt.

Erwähnenswerte Unterschiede gab es bezüglich des Rai-Krankheitsstadiums. Während in der Interventionsgruppe nur 30 % der Patienten ein Rai-Krankheitsstadium von \geq III hatten, waren dies in der Kontrollgruppe 43 % der Patienten. Auch zeigten mehr der Patienten in der Kontrollgruppe (70 %) als in der Interventionsgruppe (57 %) eine Tumormasse von \geq 5 cm.

Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen lagen für die BR-Population nicht vor.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Für die BR-Population liegen weder Angaben zur Behandlungsdauer noch zur Beobachtungsdauer vor.

Wie oben beschrieben wurden die Endpunkte zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis zur Progression, der Gesundheitszustand bis zu 48 Wochen nach der Progression erhoben. Die Beobachtungszeit dieser Endpunkte wird demnach durch die Progression bestimmt. Anhand der Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben (PFS) in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) ist ersichtlich, dass die mediane Zeit bis zur Progression in der Kontrollgruppe bei 9,4 Monaten liegt, während sie in der Interventionsgruppe nach 27 Monaten noch nicht erreicht ist. Basierend auf diesen Unterschieden kann davon ausgegangen werden, dass sich die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Studienarmen mindestens um einen Faktor von etwa 3 unterscheiden.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HELIOS	ja	ja	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	niedrig
a: Entblindung bei Beendigung der randomisierten Studienmedikation aufgrund einer Progression, sowie nach der ersten Interimsanalyse. Somit war die Verblindung nicht vollständig gewährleistet. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt BR: Bendamustin + Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die HELIOS-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abweichend von der Einschätzung des pU, kann bei der HELIOS-Studie nicht von einer vollständigen Verblindung ausgegangen werden. So wurde die Studie nach der ersten Interimsanalyse mit einem Amendment zum Studienprotokoll vom 13. April 2015 entblindet. Des Weiteren wurden Patienten, die vom Kontroll- in die Interventionsgruppe wechselten entblindet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 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 visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L 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)

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

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte und Datenschnitte in der HELIOS-Studie Daten für die BR-Population zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptome (EORTC QLQ-C30-Symptomskalen) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen) ^b	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
HELIOS (BR-Population)								
1. Datenschnitt (12.01.2015)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	(ja) ^b	ja
2. Datenschnitt (01.10.2015)	ja	nein	nein	nein	nein	ja	(ja) ^b	ja
<p>a: EORTC QLQ-C30-Fragebogen Version 3 b: Daten unvollständig. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen ausschließlich Angaben zum Abbruch von Ibrutinib oder Placebo vor. Angaben zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten einer Behandlungsgruppe liegen nicht vor.</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>								

Für den 1. Datenschnitt liegen für alle Endpunkte Daten vor. Für den 2. Datenschnitt liegen lediglich vollständige Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben, SUE und schweren UE vor. Zum Endpunkt Abbruch wegen UE sind die Daten unvollständig.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptome (EORTC QLQ-C30-Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Funktionskalen)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
HELIOS (BR-Population)	N	H ^a	H ^b	H ^{a, b, c}	H ^b	H ^b	H ^{a, d}	- ^e	H ^{a, d}
<p>a: hoher Anteil (43 %) an Patienten mit Therapiewechsel von der Vergleichsgruppe (Placebo + BR) in die Interventionsgruppe (Ibrutinib + BR)</p> <p>b: potenziell informative Zensierung</p> <p>c: wegen unvollständiger Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>d: Abweichung von der a priori geplanten Auswertung, siehe Abschnitt 2.7.2.4.2</p> <p>e: Daten unvollständig. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen ausschließlich Angaben zum Abbruch von Ibrutinib oder Placebo vor. Angaben zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten einer Behandlungsgruppe liegen nicht vor.</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>									

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird aufgrund des hohen Anteils an Therapiewechseln von der Kontroll- in die Interventionsgruppe das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Entgegen der Einschätzung des pU wird das Verzerrungspotenzial für alle übrigen Endpunkte als hoch eingestuft. Für die Endpunkte basierend auf den Erhebungsinstrumenten EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue ist dies in der potenziellen informativen Zensierung begründet. Der Endpunkt Gesundheitszustand ist durch den Therapiewechsel, informativer Zensierung sowie unvollständige Verblindung potenziell hoch verzerrt. Für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen verwendet der pU abweichend vom Vorgehen zum Endpunkt Gesamtüberleben nicht das a priori spezifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Refraktärität auf Purinanaloga und Anzahl der Vortherapien. Stattdessen verwendet der pU ohne nähere Begründung ein nicht stratifiziertes Cox-Proportional-

Hazards-Modell. Dies kann sich insbesondere bei den vorliegenden geringen Patientenzahlen in der BR-Population potenziell verzerrend auswirken. Zusammen mit dem hohen Anteil an Therapiewechseln führen diese Punkte zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei Endpunkten zu Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen nur unvollständige Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ibrutinib + BR mit Placebo + BR für die BR-Population der HELIOS-Studie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) der BR-Population – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		Placebo + BR		Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
HELIOS (BR-Population)					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
2. Datenschnitt (01.10.2015)	53	n. e. k. A.	53	34,49 [12,56; 34,49] k. A.	0,43 [0,21; 0,89]; 0,022 ^{b, c}
Morbidität					
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik ^{d, e}					
Fatigue	53	n. e. 25 (47,2)	53	n. e. 25 (47,2)	1,0 [0,57; 1,73]; 0,987
Übelkeit und Erbrechen	53	n. e. 11 (20,8)	53	n. e. 6 (11,3)	1,93 [0,72; 5,23]; 0,194
Schmerzen	53	n. e. 20 (37,7)	53	n. e. 21 (39,6)	0,97 [0,53; 1,79]; 0,921
Dyspnoe	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 18 (34,0)	0,93 [0,48; 1,83]; 0,841
Schlaflosigkeit	53	19,6 26 (49,1)	53	4,0 28 (52,8)	0,97 [0,57; 1,65]; 0,902
Appetitverlust	53	n. e. 14 (26,4)	53	n. e. 17 (32,1)	0,87 [0,43; 1,76]; 0,687
Obstipation	53	n. e. 9 (17,0)	53	n. e. 14 (26,4)	0,63 [0,27; 1,46]; 0,283
Diarrhö	53	n. e. 10 (18,9)	53	n. e. 5 (9,4)	2,09 [0,72; 6,13]; 0,177
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ^{d, e}					
Fatigue	53	6,5 [k. A.] 32 (60,4)	53	7,1 [k. A.] 29 (54,7)	1,19 [0,72; 1,97]; 0,498
Übelkeit und Erbrechen	53	11,4 [k. A.] 26 (49,1)	53	n. e. 19 (35,8)	1,56 [0,87; 2,82]; 0,140
Schmerzen	53	n. e. 22 (41,5)	53	13,9 [k. A.] 26 (49,1)	0,81 [0,46; 1,44]; 0,474
Dyspnoe	53	n. e. 21 (39,6)	53	n. e. 15 (28,3)	1,57 [0,81; 3,05]; 0,180

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) der BR-Population – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		Placebo + BR		Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Schlaflosigkeit	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 12 (22,6)	1,44 [0,68; 3,04]; 0,341
Appetitverlust	53	n. e. 17 (32,1)	53	n. e. 16 (30,2)	1,11 [0,56; 2,20]; 0,767
Obstipation	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 10 (18,9)	1,68 [0,76; 3,71]; 0,197
Diarrhö	53	n. e. 15 (28,3)	53	n. e. 19 (35,8)	0,78 [0,40; 1,54]; 0,473
FACIT-Fatigue – Zeit bis zur Verschlechterung ^{e, f}					
	53	14,5 [k. A.] 27 (50,9)	53	n. e. 25 (47,2)	1,23 [0,71; 2,12]; 0,456
FACIT-Fatigue – Zeit bis zur Verbesserung ^{e, f}					
	53	6,5 [k. A.] 34 (64,2)	53	2,9 [k. A.] 33 (62,3)	0,96 [0,60; 1,55]; 0,869
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) ^e – Zeit bis zur Verschlechterung					
MID 7 mm	53	n. e. 24 (45,3)	53	9,0 [k. A.] 29 (54,7)	0,80 [0,47; 1,38]; 0,428
MID 10 mm	53	n. e. 21 (39,6)	53	12 27 (50,9)	0,72 [0,41; 1,28]; 0,264
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) ^e – Zeit bis zur Verbesserung					
MID 7 mm	53	5,8 [k. A.] 33 (62,3)	53	6,5 [k. A.] 29 (54,7)	1,18 [0,72; 1,95]; 0,508
MID 10 mm	53	11,1 [k. A.] 29 (54,7)	53	14,6 [k. A.] 27 (50,9)	1,10 [0,65; 1,86]; 0,715
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen – Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^{d, e}					
globaler Gesundheitszustand	53	8,3 [k. A.] 28 (52,8)	53	14,7 [k. A.] 27 (50,9)	1,13 [0,67; 1,92]; 0,654
Rollenfunktion	53	n. e. 23 (43,4)	53	n. e. 23 (43,4)	1,0 [0,56; 1,78]; > 0,999
emotionale Funktion	53	n. e. 22 (41,5)	53	n. e. 19 (35,8)	1,22 [0,66; 2,26]; 0,521

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) der BR-Population – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		Placebo + BR		Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
körperliche Funktion	53	n. e. 20 (37,7)	53	n. e. 22 (41,5)	0,91 [0,49; 1,66]; 0,746
kognitive Funktion	53	n. e. 19 (35,8)	53	n. e. 18 (34,0)	1,06 [0,56; 2,01]; 0,867
soziale Funktion	53	n. e. 24 (45,3)	53	n. e. 21 (39,6)	1,22 [0,68; 2,19]; 0,508
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^{d, e}					
globaler Gesundheitszustand	53	n. e. 17 (32,1)	53	n. e. 19 (35,8)	0,89 [0,46; 1,72]; 0,737
Rollenfunktion	53	8,5 [k. A.] 29 (54,7)	53	n. e. 22 (41,5)	1,46 [0,84; 2,55]; 0,179
emotionale Funktion	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 17 (32,1)	0,97 [0,49; 1,92]; 0,931
körperliche Funktion	53	n. e. 21 (39,6)	53	n. e. 24 (45,3)	0,85 [0,47; 1,53]; 0,595
kognitive Funktion	53	n. e. 23 (43,4)	53	n. e. 23 (43,4)	1,09 [0,61; 1,94]; 0,771
soziale Funktion	53	n. e. 16 (30,2)	53	7,1 [k. A.] 27 (50,9)	0,54 [0,29; 0,996]; 0,049
Nebenwirkungen^f					
UE (ergänzend dargestellt)	52	0,1 ^h [k. A.] 51 (98,1)	53	0,2 ^h [k. A.] 52 (98,1)	–
SUE	52	13,4 ^h [k. A.] 37 (71,2)	53	11,4 ^h [k. A.] 25 (47,2)	0,96 [0,57; 1,62]; 0,874 ⁱ
Abbruch wegen UE			vorgelegte Daten unvollständig ^j		
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	52	2,3 ^h [k. A.] 46 (88,5)	53	1,6 ^h [k. A.] 48 (90,6)	0,67 [0,44; 1,02]; 0,064 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) der BR-Population – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (Fortsetzung)

<p>a: HR, 95 %-KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Refraktärität auf Purinanaloga und Anzahl der Vortherapien.</p> <p>b: Ergebnis nach Zensierung bei Behandlungswechsel HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,17; 0,73]; 0,004</p> <p>c: Effekt zum 1. Datenschnitt (12.01.2015): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,18; 0,88]; 0,022</p> <p>d: Zeit bis zur Verschlechterung / Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>e: verwendeter Datenschnitt: 12.01.2015</p> <p>f: Zeit bis zur Verschlechterung / Verbesserung des Scores um mindestens 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>g: verwendeter Datenschnitt: 01.10.2015</p> <p>h: eigene Berechnung der Wochenangaben in Monate</p> <p>i: HR, 95 %-KI und p-Wert aus nicht stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>j: Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen ausschließlich Angaben zum Abbruch von Ibrutinib oder Placebo vor (Ergebnisse nicht statistisch signifikant; HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,15; 1,01]; 0,052). Angaben zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten einer Behandlungsgruppe liegen nicht vor.</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Mortalität

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.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der FACIT-Fatigue-Skala erhoben. Es wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung oder Verbesserung um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) bzw. 3 Punkte (FACIT-Fatigue) betrachtet. Für keinen der Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für den Endpunkt Symptomatik ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Ibrutinib + BR im Vergleich mit Placebo + BR, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die EQ-5D-5L VAS erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um 7 und 10 mm betrachtet. Für keinen dieser Endpunkte liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + BR im Vergleich mit Placebo + BR, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung oder Verbesserung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

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.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen nur unvollständige Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Der hohe Anteil an Patienten mit Therapiewechsel von der Kontroll- in die Interventionsgruppe führt für die genannten Endpunkte zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Bei der vorliegenden Datenlage sind die Ergebnisse trotz des hohen Verzerrungspotenzials interpretierbar. In der HELIOS-Studie war der Therapiewechsel nach Progression der Erkrankung vorgesehen. Anhand der vorliegenden Daten für das PFS in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) ist ersichtlich, dass in beiden Behandlungsgruppen in den ersten 3 Monaten der Studie wenige Progressionen auftraten. Somit sind die in den 3 Anfangsmonaten der Studie beobachteten Ereignisse bei den SUE oder schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) den jeweiligen in der Randomisierung zugeteilten Medikationen zuzuordnen (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3 in Anhang A).

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Auf die Beschreibung der Subgruppenanalysen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet. Alle Endpunkte weisen ein hohes Verzerrungspotenzial aus verschiedenen Gründen auf (u. a. aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten, informativer Zensierung und dem hohen Anteil an Therapiewechseln [siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2]). In den Subgruppen kann es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung kommen, sodass allein durch diese Verzerrung aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren

können. Zudem basieren die Subgruppenanalysen zur BR-Population auf Berechnungen mit geringen Fallzahlen. Insgesamt ist die Aussagekraft der Subgruppenanalysen somit deutlich limitiert. Dessen ungeachtet ist aus der Betrachtung der Subgruppenergebnisse kein Muster bezüglich des Auftretens bestimmter Effektmodifikatoren über verschiedene Endpunkte hinweg ersichtlich.

Der pU präsentiert die Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten, zieht die Ergebnisse jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib + BR im Vergleich mit Placebo + BR heran.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [3].

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.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

In Abschnitt 2.4 ist die vom pU vorgelegte Evidenz für Patienten mit mindestens 1 Vortherapie, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, dargelegt.

Die Beurteilung des Zusatznutzens bezieht sich auf 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. Für diese Teilpopulation ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

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.

Ausgehend von diesem Ergebnis wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die BR-Population:
Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR

Endpunktkategorie	Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaß ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,43 [0,21; 0,89]; 0,022 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik		
Fatigue	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,0 [0,57; 1,73]; 0,987	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,93 [0,72; 5,23]; 0,194	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,97 [0,53; 1,79]; 0,921	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,93 [0,48; 1,83]; 0,841	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 19,6 vs. 4,0 HR: 0,97 [0,57; 1,65]; 0,902	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,87 [0,43; 1,76]; 0,687	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,63 [0,27; 1,46]; 0,283	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,09 [0,72; 6,13]; 0,177	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik		
Fatigue	Median: 6,5 vs. 7,1 HR: 1,19 [0,72; 1,97]; 0,498	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 11,4 vs. n. e. HR: 1,56 [0,87; 2,82]; 0,140	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: n. e. vs. 13,9 HR: 0,81 [0,46; 1,44]; 0,474	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,57 [0,81; 3,05]; 0,180	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,44 [0,68; 3,04]; 0,341	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,11 [0,56; 2,20]; 0,767	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,68 [0,76; 3,71]; 0,197	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die BR-Population:
Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaß^b
Diarrhö	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,78 [0,40; 1,54]; 0,473	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
FACIT-Fatigue		
Zeit bis zur Verschlechterung	Median: 14,5 vs. n. e. HR: 1,23 [0,71; 2,12]; 0,456	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Verbesserung	Median: 6,5 vs. 2,9 HR: 0,96 [0,60; 1,55]; 0,869	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)		
Zeit bis zur Verschlechterung		
MID 7 mm	Median: n. e. vs. 9,0 HR: 0,80 [0,47; 1,38]; 0,428	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MID 10 mm	Median: n. e. vs. 12 HR: 0,72 [0,41; 1,28]; 0,264	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Verbesserung		
MID 7 mm	Median: 5,8 vs. 6,5 HR: 1,18 [0,72; 1,95]; 0,508	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MID 10 mm	Median: 11,1 vs. 14,6 HR: 1,10 [0,65; 1,86]; 0,715	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen – Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität^c		
globaler Gesundheitszustand	Median: 8,3 vs. 14,7 HR: 1,13 [0,67; 1,92]; 0,654	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,0 [0,56; 1,78]; > 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,66; 2,26]; 0,521	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,49; 1,66]; 0,746	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,06 [0,56; 2,01]; 0,867	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,68; 2,19]; 0,508	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität		
globaler Gesundheitszustand	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,46; 1,72]; 0,737	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 8,5 vs. n. e. HR: 1,46 [0,84; 2,55]; 0,179	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die BR-Population:
Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaß ^b
emotionale Funktion	Median: n e. vs. n e. HR: 0,97 [0,49; 1,92]; 0,931	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: n e. vs. n e. HR: 0,85 [0,47; 1,53]; 0,595	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: n e. vs. n e. HR: 1,09 [0,61; 1,94]; 0,771	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: n e. vs. 7,1 HR: 0,54 [0,29; 0,996]; 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering ^c
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 13,4 vs. 11,4 HR: 0,96 [0,57; 1,62]; 0,874	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UE	Daten unvollständig	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	Median: 2,3 vs. 1,6 HR: 0,67 [0,44; 1,02]; 0,064	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Angaben der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Ergebnisse vorliegen b: Einschätzung zur Effektgröße erfolgt je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervall (KI_o) c: Aufgrund fehlender Zeitverlaufsdaten lässt sich die Relevanz des Ergebnisses nicht einschätzen. In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt soziale Funktion nicht belegt.</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally important Difference; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib + BR im Vergleich zu Placebo + BR

Positive Effekte	Negative Effekte
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
<p>a: die Angaben beziehen sich auf 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</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie</p>	

Verwertbare Daten zur Bewertung des Zusatznutzens liegen ausschließlich 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 vor.

Für diese Patientenpopulation 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.

Insgesamt ergibt sich für diese Patientenpopulation somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ibrutinib + BR gegenüber BR, einer Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + BR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: 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		

Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU. Der pU leitet zwar ebenfalls einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab, allerdings für die gesamte Zielpopulation.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

HELIOS-Studie

Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 200-211.

Janssen Research & Development. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, in combination with bendamustine and rituximab (BR) in subjects with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; study PCI-32765CLL3001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Janssen Research & Development. A study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.09.2016 [Zugriff: 27.10.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611090>.

Janssen Research & Development. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, in combination with bendamustine and rituximab (BR) in subjects with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; study PCI-32765CLL3001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU verweist auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

Aus Sicht des pU fallen darunter die folgenden Kombinationstherapien: Bendamustin + Rituximab (BR), Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) sowie Chlorambucil + Rituximab (ClbR). Von diesen stellt die Kombination BR nach Einschätzung des pU für die Mehrheit der Patienten mit vorbehandelter CLL die geeignetste, die häufigste und auch eine zugelassene Therapieoption dar. Zudem merkt der pU an, dass zusätzlich die Wirkstoffe Ibrutinib sowie Idelalisib + Rituximab ebenfalls als Chemotherapie im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen sind.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Grundlage der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Eine Einschränkung auf bestimmte Kombinationstherapien wird dabei nicht vorgenommen. Inwieweit die vom pU genannte Vergleichstherapie BR einer patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie entspricht, ist für die Patientenpopulation der jeweiligen Studien bzw. für die vom pU betrachteten Patientenpopulationen der Studie jeweils zu prüfen.

Anmerkung zum Zulassungsstatus von BR bei CLL

Ibrutinib wurde bereits in der Dossierbewertung A16-04 [4] im Anwendungsgebiet CLL bewertet, allerdings nicht die Kombination von Ibrutinib + BR, da diese damals noch nicht zugelassen war. Der pU hatte im damaligen Dossier jedoch bereits eine Studie zum Vergleiche mit BR vorgelegt, weshalb das BfArM zum Zulassungsstatus von Bendamustin befragt wurde. Aus Sicht des BfArM ist Bendamustin in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit CLL weder in Monotherapie noch im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen [5].

Im vorliegenden Dossier verweist der pU hingegen auf eine Anfrage an das PEI zur konkreten Zulassung von Rituximab in Kombination mit Bendamustin. Im Widerspruch zur Aussage des BfArM ergab diese Anfrage, dass die Kombination BR von der zugelassenen Indikation (unbehandelte oder rezidivierende / refraktäre CLL) umfasst ist [6].

Aufgrund der widersprüchlichen Aussagen wurden das BfArM und das PEI für die vorliegende Nutzenbewertung um eine gemeinsame Stellungnahme zum Zulassungsstatus der Kombination BR bei CLL gebeten (Anfrage vom 09.11.2016 [7]). Auch diese erneute

Anfrage erbrachte unterschiedliche Aussagen und daher keine eindeutige Klärung, ob die Kombinationstherapie zugelassen ist oder nicht.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit BR zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist, zu bewerten. Der Vergleich soll gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt, erfolgen. Der pU sieht hierbei BR als einen geeigneten Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie an.

Den in der tabellarischen Übersicht (Tabelle 4-4, Modul 4 A) genannten Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird gefolgt.

Bei der weiteren Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien führt der pU aus, inwieweit die von ihm eingeschlossene HELIOS-Studie die in Tabelle 4-4 genannten Einschlusskriterien erfüllt, bzw. welche Analysen zur Erfüllung der Einschlusskriterien vorgelegt werden. Die Kommentierung dieser Punkte ist Abschnitt 2.7.2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

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.

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. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik 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 eingeschlossenen RCT gemäß der Items 2b bis 14 des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU charakterisiert die Patienten der eingeschlossenen HELIOS-Studie ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung werden zusätzlich Angaben zur Anzahl erhaltener Therapien, zum Ansprechen auf Purinanalog-basierte Therapien und zum Therapie- sowie Studienabbruch dargestellt.

Endpunkte

Der pU beschreibt und begründet die Wahl, der von ihm zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte. In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

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

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Eine angemessene Beschreibung der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik sowie eine ausführliche Diskussion deren Ergebnissicherheit liefert der pU nicht. Im Ergebnisteil des Dossiers werden für den Endpunkt Gesamtüberleben Ergebnisse aus diesen Sensitivitätsanalysen nur für die Gesamtpopulation, nicht jedoch für die in der Nutzenbewertung eingeschlossene Teilpopulation (BR-Population), dargestellt. Eine Begründung hierfür erfolgt nicht.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde.

In der vorliegenden Nutzenbewertung liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor, hauptsächlich aufgrund des hohen Anteils an informativen Zensierungen sowie Patienten mit Therapiewechsel von der Placebo + BR-Behandlung in die Ibrutinib + BR-Behandlung vor (siehe Abschnitte 2.4.4 und 2.7.2.4.2). In den Subgruppen kann es daher zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung kommen, sodass allein durch diese Verzerrung aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren können. Aus diesem Grund werden in dieser Nutzenbewertung keine Subgruppenanalysen berücksichtigt. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Der pU identifiziert Studien für einen indirekten Vergleich über den Brückenkompator BR. Aufgrund der Unterschiede zwischen den Studien in der Population und der Intervention verzichtet der pU auf eine Durchführung eines indirekten Vergleichs. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

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

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zum Brückenkomparator Bendamustin / Rituximab durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zum Brückenkomparator Bendamustin / Rituximab durchgeführt.

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

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Ibrutinib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der

Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzliche relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU aufgrund geringer Ähnlichkeit zwischen den Studien keinen indirekten Vergleich durchgeführt hat (siehe Abschnitt 2.7.2.5).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU hat die HELIOS-Studie in seine Bewertung eingeschlossen. Diese Studie bzw. die Ergebnisse der vom pU definierten BR-Teilpopulation dieser Studie, werden in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Studiendesign

Das Design und die Studienpopulation der HELIOS-Studie sind in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Population

BR-Population der HELIOS-Studie

Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pU sowohl die Ergebnisse der Gesamtpopulation als auch die Ergebnisse der von ihm selektierten BR-Population der HELIOS-Studie heran.

Für die BR-Population ist aus Sicht des pU anhand der beiden folgenden Kriterien sichergestellt, dass BR die alleinige Vergleichstherapie darstellt:

- Refraktärität auf eine Purinanaloga-Therapie und
- Anzahl systemischer Vortherapien (≥ 2).

Aus der Refraktärität auf eine Purinanaloga-Therapie folgert der pU, dass zeitnah keine weitere derartige Therapie für die Patienten infrage kommt. Refraktärität wurde in der Studie

als Krankheitsprogression oder stabile Erkrankung während einer Purinanaloga-Therapie oder als Auftreten eines Rezidivs innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Dosis einer Purinanaloga-Therapie definiert.

Aus der Anzahl von mindestens 2 systemischen Vortherapien folgert der pU, dass alternative chemotherapeutische Therapien für die Patienten ausgeschöpft wurden. Als einzelne Therapielinie wurden in der HELIOS-Studie Mono- oder Kombinationstherapien definiert, die durch Krankheitsprogression, Refraktärität, ein therapiefreies Intervall von mindestens 6 Monaten oder einen Therapiewechsel aufgrund von ungenügendem Ansprechen voneinander abgegrenzt waren.

Die BR-Population umfasst insgesamt 106 der 578 randomisierten Patienten und entspricht somit ca. 18 % der Gesamtpopulation. Beide Kriterien stellen Stratifizierungsfaktoren der Studie dar.

Die Ergebnisse der BR-Population werden übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die weiteren Patienten der HELIOS-Studie (472 Patienten [ca. 80 %]) ist nicht hinreichend sichergestellt, dass BR für diese Patienten eine patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt. Daher werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation abweichend vom Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der HELIOS-Studie als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Er begründet dies damit, dass keine maßgeblichen Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den in die HELIOS-Studie eingeschlossenen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vorliegen und verweist diesbezüglich auf die Subgruppenergebnisse.

Der pU legt keine weiteren Daten zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

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 eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die vorliegende Nutzenbewertung im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Die vorliegende Studie HELIOS wurde als doppelblinde Studie geplant, jedoch wurden Patienten aus dem Kontrollarm entblindet, die aufgrund einer Progression die randomisierte Studienmedikation beendeten und auf Ibrutinib + BR wechselten. Darüber hinaus wurde die

Studie mit Protokollamendment INT-4 am 13. April 2015 nach der ersten Interimsanalyse entblindet. Somit ist die Verblindung nicht mehr vollständig gewährleistet. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt. Die Studie wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig verzerrt eingestuft.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Gesamtüberleben ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung des pU, das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen, wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle anderen Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt.

Die Ergebnisse für die Endpunkte Symptome (EORTC QLQ-C30-Symptomskalen), Fatigue (FACIT-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Funktions-skalen) werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Die Beobachtungszeit für die Ereigniszeitanalyse wird durch die Krankheitsprogression gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und den genannten Endpunkten liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für die Analyse informativ sind. Die Beobachtungsdauern für die beiden Behandlungsarme sind nicht angegeben, lassen sich aber grob anhand der bekannten medianen Zeit bis zur Progression abschätzen. Bei einem approximativen Verhältnis der Beobachtungszeit des Placebo + BR-Arms gegenüber der des Ibrutinib + BR-Arms von unter 30 % ist eine informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell nicht gegeben.

Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen (SUE, schwere UE) werden ebenfalls entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt bewertet. Die Patienten des Kontrollarms konnten bei Auftreten einer Progression der Erkrankung vom Placebo + BR-Arm in den Ibrutinib + BR-Arm wechseln. Dies betraf zum 2. Datenschnitt etwa 43 % der Patienten im Kontrollarm. Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurden fortlaufend über die gesamte sich an den Therapiewechsel anschließende Ibrutinib + BR-Behandlung erhoben. Es liegen keine Daten vor, wie viele der Ereignisse im Kontrollarm letztlich unter der Ibrutinib + BR-Behandlung aufgetreten sind. Des Weiteren verwendet der pU für die Analyse der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (SUE, schwere UE) ein nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, während er für den Endpunkt Gesamtüberleben das a priori spezifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Refraktärität auf Purinanaloge und Anzahl der Vortherapien eingesetzt hat. Diese unterschiedliche Auswertung der Endpunkte begründet der pU nicht. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE und schwere UE ebenfalls als hoch angesehen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE lagen nur unvollständige Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) wird abweichend vom pU ebenfalls als potenziell hoch verzerrt bewertet. Der Gesundheitszustand wurde für etwa 48 Wochen

(jeweils 3 Visiten im Abstand von 16 Wochen) nach dem Therapiewechsel weiter erhoben. Somit wird die Beobachtungszeit für die Ereigniszeitanalyse, wie bei den Endpunkten Symptome, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität, durch die Krankheitsprogression gesteuert, weshalb informative Zensierungen nicht auszuschließen sind. Aufgrund der längeren Nachbeobachtung ist der Unterschied in den Beobachtungszeiten vermutlich geringer als bei diesen Endpunkten. Zusätzlich ist dieser Endpunkt, wie oben für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen beschrieben, ebenfalls durch den hohen Anteil an Therapiewechseln vom Placebo + BR-Arm in den Ibrutinib + BR-Arm potenziell verzerrt. Da Patienten vor dem Wechsel in die Interventionsgruppe entblindet wurden, ist wegen der subjektiven Erfassung des Endpunkts Gesundheitszustand eine zusätzliche potenzielle Verzerrung zu erwarten.

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

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Daten zum Gesamtüberleben wurden in der Studie HELIOS für den Zeitraum vom Tag der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache erfasst. Hierbei wird für die vorliegende Nutzenbewertung die primäre Analyse, in der die Patienten beim Behandlungswechsel nicht zensiert wurden, betrachtet.

Für die BR-Population stellt der pU in Modul 4 A des Dossiers die medianen Überlebenszeiten dar. Für die Gruppenvergleiche präsentiert er das Hazard Ratio aus dem Cox-Proportional-Hazards-Model für die beiden Datenschnitte zum 12.01.2015 und 01.10.2015.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Analyse des Datenschnitts zum 01.10.2015 betrachtet, da sie einen größeren Zeitraum seit Studienbeginn abdeckt.

Mortalität / Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Das PFS wurde in der HELIOS-Studie definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß der Definitionen der internationalen Arbeitsgruppe zur chronischen lymphatischen Leukämie (IWCLL) [8]. Diese Einstufung basiert nahezu ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie Laborparametern, nicht auf eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung ist daher nicht

patientenrelevant. Eine Verwendung des PFS als Surrogatendpunkt ist nicht möglich, da die Validität einer Surrogateigenschaft dieses Endpunkts vom pU nicht belegt wurde.

Morbidität

- Ansprechen: nicht eingeschlossen

Das Ansprechen auf die Therapie wurde in der HELIOS-Studie entsprechend den IWCLL-Kriterien vorgenommen [8]. Diese Einstufung basiert nahezu ausschließlich auf Laborparametern sowie bildgebenden Verfahren und nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Diese Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen ist daher nicht patientenrelevant. Eine Verwendung des Ansprechens als Surrogatendpunkt ist nicht möglich, da die Validität einer Surrogateigenschaft dieses Endpunkts vom pU nicht belegt wurde.

- Symptomatik, erfasst über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Version 3): eingeschlossen

Der EORTC QLQ-C30 ist ein spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes, mehrdimensionales Instrument zur Erfassung von Symptomen sowie der Lebensqualität. Er besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie 9 Symptomskalen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten [9]). 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.

Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für den globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird [10]. Höhere Werte korrespondieren bei den Symptomskalen mit schwereren Symptomen. Bei den Lebensqualitäts- und Funktionsskalen bedeuten höhere Werte eine höhere Lebensqualität bzw. bessere Funktion.

Der pU stellt in Modul 4 A zu diesem Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur Abnahme (Verbesserung) und für die Zeit bis zur Zunahme (Verschlechterung) jeweils um mindestens 10, 15 oder 20 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert sowie Mittelwertdifferenzen (Hedges' g; MMRM-Analysen) zum 1. Datenschnitt dar. Daten zum 2. Datenschnitt wurden in der Studie nicht erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur Abnahme (Verbesserung) und bis zur Zunahme (Verschlechterung) um mindestens 10 Punkte herangezogen.

- Symptomatik, erfasst über die FACIT-Fatigue-Skala: eingeschlossen

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Krebspatienten entwickelt wurde [11,12].

Obwohl Fatigue auch innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst wird, ist aufgrund der Häufigkeit des Symptoms eine gesonderte Erfassung gerechtfertigt. Entgegen dem Vorgehen des pU wird die über die FACIT-Fatigue-Skala erhobene Fatigue nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sondern der Morbidität zugeordnet.

Die FACIT-Fatigue-Skala umfasst 13 Items, die die Intensität der Fatigue während üblicher Tagesaktivitäten 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 zur Auswertung in eine Skala von 0 (schlechtmöglicher Wert) bis 52 (bestmöglicher Wert) transformiert wird [13].

Der pU stellt in Modul 4 A standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) sowie Responderanalysen jeweils für eine Verbesserung oder Verschlechterung dar. Für die Responderanalysen zieht der pU (mit Verweis auf Cella 2002 [14]) als Schwellenwert für eine 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. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher die MID von 3 Punkten herangezogen.

- Gesundheitszustand, erfasst über den EQ-5D-5L VAS: eingeschlossen

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 Responderanalysen jeweils für die Zeit bis zum Anstieg (Verbesserung) und bis zur Abnahme (Verschlechterung) von ≥ 7 und 10 mm zum Ausgangswert sowie Mittelwertdifferenzen (Hedges' g; MMRM-Analysen) zum 1. Datenschnitt dar.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zum Anstieg (Verbesserung) und bis zur Abnahme (Verschlechterung) von ≥ 7 und 10 mm zum Ausgangswert herangezogen.

- Hämatologische Verbesserung: nicht eingeschlossen

Der pU definiert eine anhaltende hämatologische Verbesserung als Verbesserung, wenn diese über einen Zeitraum von ≥ 56 Tagen ohne Bluttransfusionen oder Gabe von Wachstumsfaktoren besteht. Gemessen wurde die hämatologische Verbesserung anhand der

Hämoglobinwerte, der Thrombozytenzahl sowie der Werte zur absoluten Anzahl neutrophiler Granulozyten. Die Bestimmung der hämatologischen Verbesserung beruht demnach ausschließlich auf Laborparameter und nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik.

Der pU führt eine Studie von Szende 2009 [15] an, um die Patientenrelevanz der Transfusionsunabhängigkeit zu belegen. Diese Studie ist nicht relevant. In der Studie werden Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, nach ihrer Einschätzung zur Wertigkeit einer Transfusionsunabhängigkeit im Vergleich zu einer reduzierten Transfusionsabhängigkeit oder einer Transfusionsabhängigkeit befragt. Der pU weist nicht nach, dass die Ergebnisse auf CLL-Patienten 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 Studie HELIOS ein deutlich geringerer Anteil an Patienten in der Gesamtpopulation Transfusionen erhalten hat (26 %). Für die BR-Population liefert der pU keine Angaben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über die Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Version 3): eingeschlossen

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben der Symptomatik auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies erfolgt anhand der Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus des Instruments. Der pU ordnet diesen Endpunkt daher der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU stellt in Modul 4 A zu diesem Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur Abnahme (Verbesserung) und für die Zeit bis zur Zunahme (Verschlechterung) jeweils um mindestens 10, 15 oder 20 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert sowie Mittelwertdifferenzen (Hedges' g; MMRM-Analysen) zum 1. Datenschnitt dar. Daten zum 2. Datenschnitt wurden in der Studie nicht erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Zeit bis zur Abnahme (Verschlechterung) und die Zeit bis zur Zunahme (Verbesserung) um jeweils mindestens 10 Punkte herangezogen.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den EORTC QLQ-CLL16: nicht eingeschlossen

Der EORTC QLQ-CLL16 ist ein indikationsspezifisches Erhebungsinstrument, welches den Gesundheitsstatus von CLL-Patienten erfassen soll. Es befindet sich derzeit in der Validierungsphase. Aufgrund fehlender Validierungsdaten stellt der pU lediglich die Ergebnisse der Gesamtpopulation dar und verzichtet auf eine Darstellung der Ergebnisse zur BR-Population.

Der Endpunkt EORTC QLQ-CLL16 wird aufgrund fehlender Validierungsdaten in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst über den EQ-5D-5L-Nutzwert: nicht eingeschlossen

Neben der unter der Kategorie Morbidität aufgeführten VAS enthält der EQ-5D-5L 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 präsentierten Auswertungen zum EQ-5D-5L-Nutzwert sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Nach Angaben des pU wurde die Gewichtung des Nutzwerts unter Verwendung von deutschen Populationsgewichten ermittelt. Der pU liefert jedoch keine Information aus denen hervorgeht, dass diese Gewichtung auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten mit der betreffenden Indikation beruht. Der Nutzwert des EQ-5D-5L wird somit nicht als patientenrelevant angesehen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen

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 ergänzend in Anhang B dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Zum Endpunkt Abbruch wegen UE liegen nur unvollständige Daten vor. Die vom pU gewählte Operationalisierung zeigt lediglich UE, die zum Abbruch von Ibrutinib oder Placebo führten. Die Angaben zu UE, die zum Abbruch der BR-Therapie führten, sind in diesem Endpunkt nicht enthalten. Eine Aussage zur Anzahl der UE, die zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten (Ibrutinib + BR bzw. Placebo + BR) führten, ist daher nicht möglich. Zusätzlich stellt der pU für die BR-Teilpopulation lediglich die Gesamtraten der UE, die zum Abbruch führen, dar. Einzeldarstellungen der UE, die zum Abbruch führten, fehlen jedoch.

- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen

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

Der Zusammenfassung der Endpunkte unter einem Endpunkt sowie der Zuordnung dieses Endpunkts zur Endpunktkategorie Morbidität wird nicht gefolgt. Die Auswertung zu den genannten Endpunkten basieren auf CTCAE-Kriterien und können ebenso Nebenwirkungen der Intervention sein. Eine klare Abtrennung zwischen Morbidität und Nebenwirkungen ist somit nicht möglich. Des Weiteren legt der pU keine Begründung für die Auswahl dieser spezifischen Endpunkte vor. Es ist somit unklar inwieweit diese Selektion eine vollständige Darstellung spezifischer UE erlaubt.

- Schwere Blutungen und intrakranielle Blutungen: nicht eingeschlossen

Der pU stellt Ergebnisse zu schweren Blutungen und zu intrakraniellen Blutungen (klassifiziert nach CTCAE-Version 4.03) dar, die gemäß Studienbericht als UE von besonderem Interesse definiert sind. Eine Begründung für die Selektion dieser beiden UE ist Modul 4 A nicht zu entnehmen. Durch eine selektive Darstellung dieser UE zu Blutungen ist eine umfassende Darstellung spezifischer UE nicht gewährleistet.

Vorgehen zur Auswahl spezifischer UE für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen 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.

Die Ergebnisse zu den einzelnen UE können potenziell durch den Behandlungswechsel verzerrt sein. Für eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials sind Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen UE notwendig. Der pU präsentiert zwar nicht stratifizierte Überlebenszeitanalysen der einzelnen UE, nicht jedoch die Darstellungen der dazu gehörigen Kaplan-Meier-Kurven. Die UE-Auswertungen der spezifischen UE sind daher im Hinblick auf die Auswahl spezifischer UE nicht interpretierbar. Auf eine Auswahl spezifischer UE wird daher verzichtet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auf die Darstellung von Subgruppenergebnissen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet (siehe Abschnitte 2.4.4 und 2.7.2.2). Eine Kommentierung der Auswahl des pU hinsichtlich der relevanten Effektmodifikatoren entfällt daher an dieser Stelle.

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 + BR herangezogen.

Der pU identifizierte die Studie NCT01456351 als potenziell geeignet für einen indirekten Vergleich mit der HELIOS-Studie über den Brückenkomparator BR. Aufgrund einer zu geringen Ähnlichkeit zwischen den Studien, war ein methodisch valider indirekter Vergleich aus Sicht des pU nicht möglich. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU macht keine Angaben zur Evidenzstufe der HELIOS-Studie. Aus Sicht des pU ist die HELIOS-Studie jedoch aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention sowie der Studiendauer geeignet, den Zusatznutzen von Ibrutinib + BR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beurteilen. Zudem weist der pU auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Validierung der Endpunkte bzw. ihrer Erhebungsinstrumente hin.

Der Einschätzung des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird gefolgt (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.7.2.4.2). Die Studienergebnisse werden in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nur im Falle verwertbarer Daten betrachtet. Für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.

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 präsentiert separate Auswertungen sowohl zur Gesamtpopulation als auch zur BR-Population. Er weist darauf hin, dass insbesondere für die BR-Population eine Verlängerung der Überlebensdauer und eine spürbare Linderung der Erkrankung vorliege. Daraus leitet der pU für die gesamte Zielpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Dieser Einschätzung wird eingeschränkt gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der BR-Population der HELIOS-Studie eingeschlossen und für diese Patientenpopulation ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Die BR-Population bildet die Zielpopulation für Ibrutinib + BR jedoch nicht vollständig ab (siehe Abschnitte 2.2 und 2.7.2.4.1). Für die weiteren von der Zielpopulation umfassten Patienten legt der pU keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patienten somit nicht belegt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

3 Kosten der Therapie

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.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Laut Fachinformation ist Ibrutinib als Einzelsubstanz und nun auch in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben [16]. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist lediglich die Kombination mit Bendamustin und Rituximab, da diese neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf bei vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, liegt laut pU in der begrenzten Anzahl therapeutischer Möglichkeiten begründet, die das Überleben der Patienten verlängern.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU beruft sich bei der Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf den Beschluss des G-BA zu Ibrutinib vom 21.07.2016 [17]. Er bezieht sich dabei auf die im Beschluss genannte Teilpopulation 1a (Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist), die der hier betrachteten Zielpopulation entspricht. Demnach beziffert der pU die GKV-Zielpopulation mit 1500 bis 5600 Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus dem genannten Beschluss des G-BA zu Ibrutinib ist nachvollziehbar, obwohl in der damaligen Bewertung des Dossiers auf Unsicherheiten hingewiesen wird.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

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

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU zieht nicht die gesamte Zielpopulation zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, sondern leitet diesen maßgeblich aus Daten ab, die sich auf eine Teilpopulation beziehen. Bei der Teilpopulation handelt es sich um Patienten, die refraktär auf eine Purinanaloga-Therapie waren und mindestens 2 vorangehende Therapien erhalten haben. Für diese Patienten stellt eine Therapie mit Bendamustin und Rituximab eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab dar.

Hinsichtlich des Anteils der genannten Teilpopulation an der gesamten Zielpopulation liegen im Dossier keine aussagekräftigen Angaben vor. Daher ist die entsprechende Patientenzahl nicht quantifizierbar. Dies gilt ebenso für den Anteil und die Anzahl weiterer Patienten der Zielpopulation (Patienten mit nur 1 Vortherapie sowie Patienten, für die andere Therapien als Bendamustin und Rituximab die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellen).

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.

Gemäß der Bestimmung des G-BA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene 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.

Der pU wählt für die zweckmäßige Vergleichstherapie folgende Therapieregime aus: Bendamustin mit Rituximab sowie Fludarabin, Cyclophosphamid mit Rituximab und Chlorambucil mit Rituximab. Diese werden im Folgenden bewertet. Die Bewertung der Kosten der Kombination von Bendamustin mit Rituximab erfolgt unter Vorbehalt des fraglichen Zulassungsstatus in der Zweitlinientherapie (siehe Abschnitt 2.7.1).

3.2.1 Behandlungsdauer

Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab

Der pU verweist bei der Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas auf die Fachinformationen und die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [16,18-20]. Details zu diesem Behandlungsschema finden sich in der Fachinformation von Ibrutinib unter Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) [16].

Laut Fachinformation von Ibrutinib soll die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden“ [16]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus.

Der pU legt für Bendamustin und Rituximab 6 Behandlungszyklen mit jeweils 28 Tagen zugrunde. Die Dosierungen richten sich nach der Körperoberfläche (KOF). Bendamustin (70 mg/m² KOF) wird laut pU jeweils an den Tagen 1 und 2 eines Zyklus verabreicht. Im 1. Zyklus wird laut pU Rituximab an Tag 0 in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF, in den nachfolgenden 5 Zyklen in einer Dosierung von jeweils 500 mg/m² KOF an Tag 1 appliziert.

Damit weicht der pU vom Applikationszeitpunkt im 1. Zyklus ab, der unter Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Ibrutinib folgendermaßen beschrieben ist [16]: Rituximab an Tag 1 und Bendamustin an den Tagen 2 und 3. Dies hat keine Auswirkung auf die Kostenberechnung.

Bendamustin und Rituximab

Der pU verweist bei der Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas auf die Fachinformationen und die Leitlinie der DGHO [18-20].

In den Fachinformationen finden sich keine expliziten Angaben zur Dosierung von Bendamustin in der Kombinationstherapie. Die Leitlinie verweist auf eine Studie, aus der sich ein Behandlungsschema mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab für Patienten mit rezidivierender und / oder refraktärer CLL entnehmen lässt [21].

Demnach besteht die Therapie aus 6 Behandlungszyklen mit jeweils 28 Tagen. Bendamustin (70 mg/m² KOF) wird an den Tagen 1 und 2 eines Zyklus verabreicht. Die Gabe von Rituximab erfolgt im 1. Zyklus an Tag 0 in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF und ab dem 2. Zyklus jeweils an Tag 1 in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF.

Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Fachinformationen und eine Studie heran [20,22-24]. Die Therapie besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Fludarabin (25 mg/m² KOF) und Cyclophosphamid (250 mg/m² KOF) werden jeweils an Tag 1 bis 3 eines Zyklus intravenös verabreicht, Rituximab an Tag 0 des 1. Zyklus mit 375 mg/m² KOF, ab dem 2. Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF.

Chlorambucil und Rituximab

Der pU bezieht sich zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas auf die Fachinformationen und eine Studie [20,25,26]. Er legt 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen zugrunde. Patienten erhalten Chlorambucil (0,5 mg/kg Körpergewicht) oral jeweils am 1. und 15. Tag eines Zyklus. Rituximab wird an Tag 0 (an Tag 1 laut Studie [26]) des 1. Zyklus mit 375 mg/m² KOF und ab dem 2. Zyklus jeweils an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF verabreicht.

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Ibrutinib entspricht der Fachinformation [16]. Ibrutinib wird 1-mal täglich (420 mg entsprechen 3 Kapseln) verabreicht.

Der Verbrauch für Bendamustin, Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab richtet sich nach der KOF, welche der pU anhand der Dubois-Formel und den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet [27].

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 [27].

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind mit Ausnahme von Chlorambucil korrekt. Bei der Therapie mit Chlorambucil rechnet der pU ohne Verwurf.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2016 wieder. Der pU berücksichtigt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Ibrutinib setzt der pU eine Packungsgröße mit 90 Hartkapseln an, obwohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 120 Stück zur Verfügung steht. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr sind dennoch in der Größenordnung plausibel.

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

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt bei der Kostenermittlung nicht die Leistungen aus dem aktuellen einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), die gemäß den Fachinformationen anfallen. Dies begründet er damit, dass diese in den Beschlüssen des G-BA ebenfalls keine Berücksichtigung finden. Er führt beispielhaft den Beschluss zu Idelalisib aus dem Jahr 2015 an [28]. Somit beschränkt sich der pU in der Darstellung auf die Kosten der Prämedikation bei Rituximab sowie der Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.

Um die Kosten der Prämedikation bei der Behandlung mit Rituximab zu bestimmen, geht der pU von einer oralen Verabreichung mit Dimenhydrinat aus, berücksichtigt dabei aber nicht den Festbetrag. Er rechnet tablettengenau ohne Verwurf. Die Gabe eines Analgetikum / Antipyretikum bezieht er nicht in seine Kostenberechnungen ein.

Beispiele für fehlende Positionen nach dem einheitlichen Bewertungsmaßstab sind die Testung auf Hepatitis-B-Virus bei Rituximab sowie die praxisklinische Betreuung, die bei allen parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln anfällt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 114 251,86 € für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, in Höhe von 29 694,01 € für Bendamustin und Rituximab, in Höhe von 27 880,49 € für Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab und in Höhe von 23 053,13 € für Chlorambucil und Rituximab.

Sämtliche Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU berücksichtigt außer der Prämedikation bei Rituximab (Dimenhydrinat Tabletten) keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht von einer Abbruchquote von 4 % aus, deren Übertragung auf die reale Versorgungssituation jedoch mit Unsicherheit behaftet sei. Zudem erwartet der pU, dass ein Anteil von 99 % der Zielpopulation ambulant beziehungsweise sowohl ambulant als auch stationär und von 1 % ausschließlich stationär behandelt wird.

Aufgrund der Therapieabbrüche in Höhe von 4 % und die 1 % rein stationär behandelten Patienten reduziert sich laut pU der Versorgungsanteil.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Heranziehen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus dem Beschluss des G-BA zu Ibrutinib vom 21.07.2016 ist nachvollziehbar, obwohl in der damaligen Bewertung des Dossiers auf Unsicherheiten hingewiesen wird.

Sämtliche Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU berücksichtigt, außer der Prämedikation bei Rituximab, keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: 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
<p>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</p>		

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

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

Tabelle 18: 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	Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist, davon:	1500 bis 5600	Das Heranziehen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus dem Beschluss des G-BA zu Ibrutinib vom 21.07.2016 [17] ist nachvollziehbar, obwohl in der damaligen Bewertung des Dossiers auf Unsicherheiten hingewiesen wird.
	Patienten mit mindestens 2 vorangehenden Therapien, für die BR eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab darstellt	nicht quantifizierbar auf Basis der Angaben im Dossier	
	weitere Patienten der Zielpopulation ^b		
<p>a: Angaben des pU b: Patienten mit nur 1 Vortherapie sowie Patienten, für die andere Therapien als BR die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellen BR: Bendamustin und Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: 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 in Kombination mit Bendamustin und Rituximab		Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist	114 251,86	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	BR		29 694,01	
	FCR		27 880,49	
	ClbR		23 053,13	
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>BR: Bendamustin und Rituximab; ClbR: Chlorambucil und Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

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 ist von einem Arzt mit Erfahrungen onkologischer Arzneimittel einzuleiten und zu überwachen. Zugelassene Indikationen: Als Einzelsubstanz bei erwachsener Patienten mit a) rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell- Lymphom (MCL), b) mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) c) Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie, bei Nicht-Eignung einer Chemo-Immuntherapie, d) als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei CLL bei mindestens einer Vortherapie. Die empfohlene einmal tägliche Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström und der chronischen lymphatischen Leukämie beträgt 420 mg (drei Kapseln), des Mantelzell-Lymphoms 560 mg (4 Kapseln). Fortsetzung der Behandlung bis Krankheitsprogression.

IMBRUVICA® ist einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit einzunehmen. Kapseln im Ganzen mit Wasser schlucken. Kapseln weder öffnen, zerkleinern noch zerkauen. Nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft einnehmen. Bei Vergessen einer Dosis die Einnahme so bald wie möglich am selben Tag nachzuholen. Fortsetzung des Einnahmeschemas am nächsten Tag. Keine zusätzlichen Kapseln am Folgetag, um versäumte Dosis nachzuholen.

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition: Dosis von IMBRUVICA® bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen bzw. starken CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich reduzieren bzw. bis zu sieben Tage unterbrechen.

Bei Toxizitäten (hämatologisch, nicht hämatologisch): Unterbrechung der Therapie abhängig u. a. vom Schweregrad. Detaillierte indikationsspezifische Dosisanpassungen einschließlich klinischer Konditionen zur Therapiewiederaufnahme siehe Fachinformation. Keine Dosisanpassung bei leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen; Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatinin überprüfen. Engmaschige Toxizitätsanzeichenüberwachung bei schweren Nierenfunktionsstörungen. Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung Empfehlungen für niedrigere Dosierungen beachten, einschließlich Toxizitätsanzeichen. Nicht empfohlen bei schwerer Leberfunktionsstörung. Keine Daten zur Behandlung bei Vorliegen schwerer Herzerkrankungen.

Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen beachten. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA® einnehmen.

Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, Vitamin-E-Präparate vermeiden. Besondere Sorgfalt bei Therapie mit Antikoagulantien. Therapieunterbrechung bei chirurgischen Eingriffen beachten. Erwägen einer Unterbrechung bei Leukostase und Maßnahmen wie Hydratation, Leukopherese. Überwachung auf Infektionszeichen, Fieber, Neutropenien. Monatliche Blutbildkontrolle auf Zytopenien. Regelmäßige kardiale Untersuchungen auf Vorhofflimmern, auch bei auftretender kardialer Symptomatik. Alternativbehandlungen erwägen bei Vorhofflimmern und Antikoagulantien-Therapie. Risikoabwägung bei Patienten mit verkürztem QT-Intervall. Überwachung auf Tumorlysesyndrom, nicht-melanozytärem Hautkrebs, indikative Symptome für interstitielle Lungenerkrankungen, entsprechende Maßnahmen falls erforderlich. Arzneimittelinteraktionen gemäß Fachinformation beachten. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit und bis zu 3 Monaten nach Therapieende. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft. Unterbrechung während der Stillzeit.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. 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.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-04 [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 25.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 386). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-04_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
5. Beinlich P (BfArM). AW: Nachfrage zum Zulassungsstatus von Ibrutinib (Imbruciva). E-Mail an Haag S (IQWiG). 15.03.2016.
6. Paul-Ehrlich-Institut. AW: Zulassungsstatus; Kombination Bendamustin und Rituximab. E-Mail an JACDE. 08.08.2016.
7. Löbker WP (PEI). AW: Nachfrage zum Zulassungsstatus der Kombination Bendamustin und Rituximab. E-Mail an Junge L (IQWiG). 30.11.2016.
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner 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.
9. 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.
10. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. 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>.
11. 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.
12. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 2002; 94(2): 528-538.

13. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 79.
14. 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.
15. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 81.
16. Janssen. Ibrutinib (Imbruvica) 140 mg Hartkapseln: Fachinformation. 2016.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib. 2016.
18. Astellas Pharma. Levact 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 2014.
19. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf WU, Pritzkuleit R et al. Chronische lymphatische Leukämie (CLL) [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 11.2014 [Zugriff: 13.09.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@view/pdf/20160216-144758.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-ctl.pdf>.
20. Roche. MabThera i.v. 100 mg und 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 2014.
21. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3559-3566.
22. Baxter Oncology. Endoxan: Fachinformation. 2015.
23. Teva. Fludarabinphosphat-GRY 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung: Fachinformation. 2016.
24. 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.
25. Aspen. Leukeran 2 mg Filmtabletten: Fachinformation. 2016.

26. Hoffmann-La Roche. CLL11: a study of rituximab with chlorambucil or chlorambucil alone in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (stage 1b); full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.02.2014 [Zugriff: 13.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998880?term=NCT01998880&rank=1>.
27. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Idelalisib [online]. 19.03.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf.

Anhang A – Abbildung der Kaplan-Meier-Kurven zur BR-Population der HELIOS-Studie

Endpunkt: Gesamtüberleben

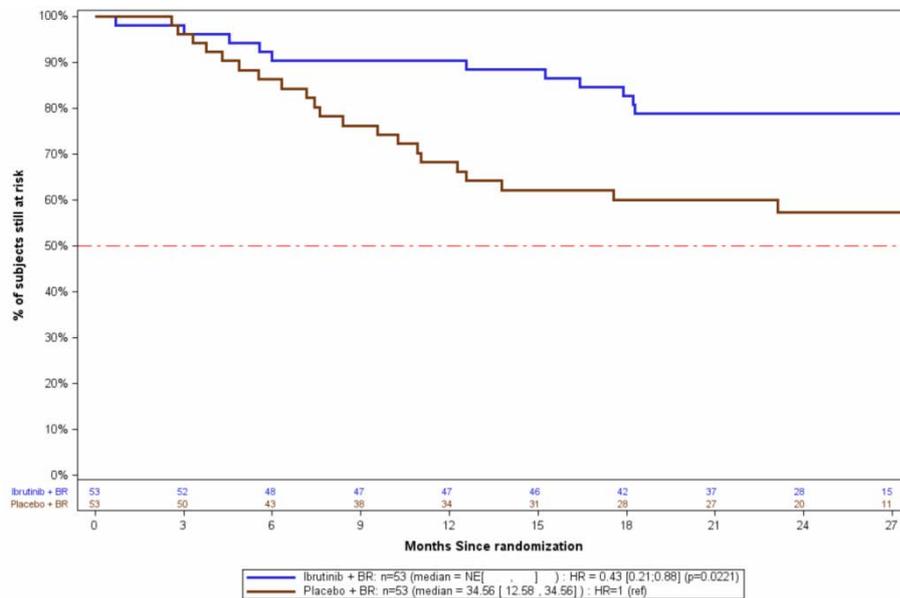


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015)

Endpunkt: SUE

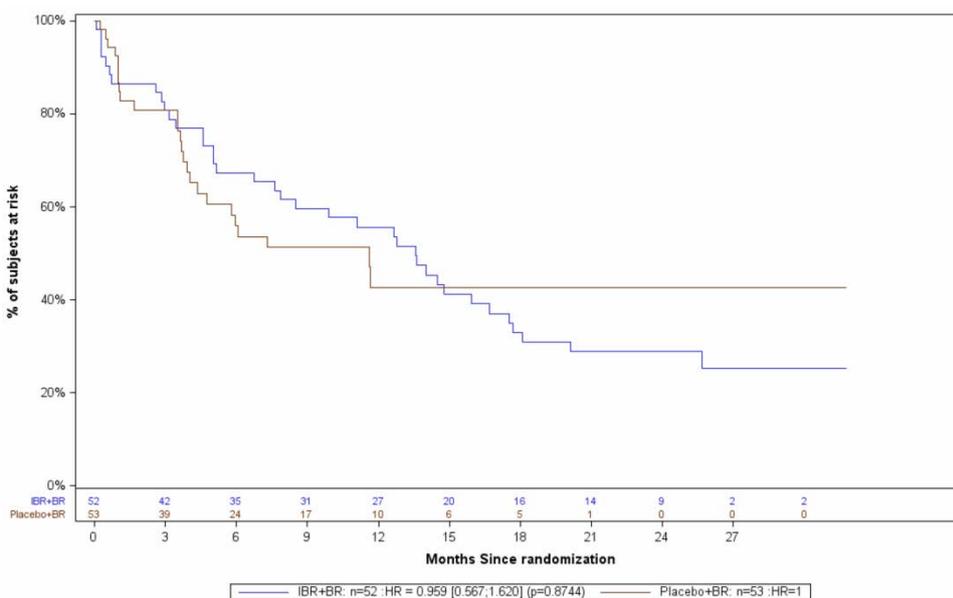


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015)

Endpunkt: schwere UE (CTCAE ≥ 3)

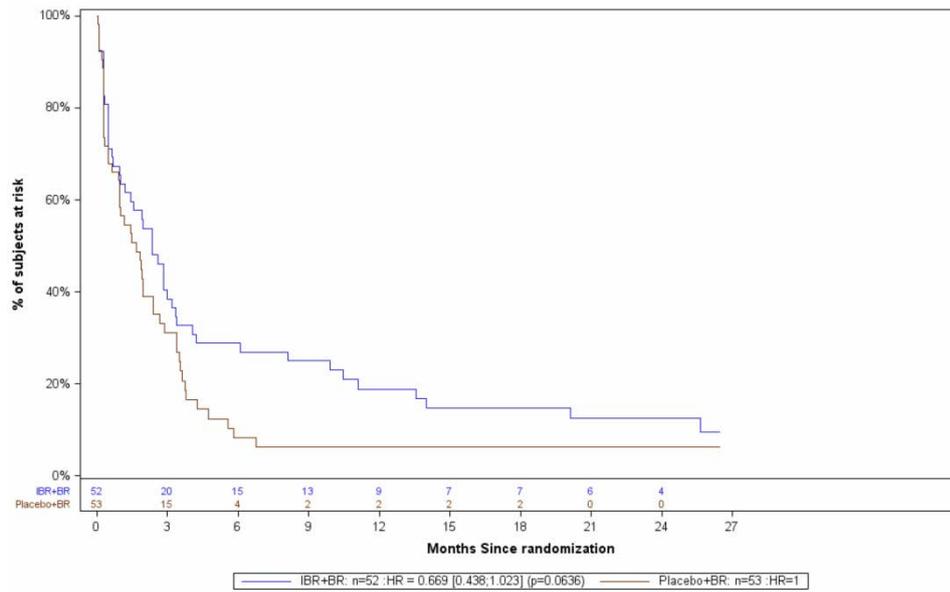


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015)

Anhang B – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 20: Häufige UE (im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + BR N = 52	Placebo + BR N = 53
HELIOS		
Gesamtrate UE	51 (98,1)	52 (98,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.
Neutropenie	34 (65,4)	38 (71,7)
Thrombozytopenie	22 (42,3)	21 (39,6)
Anaemie	11 (21,2)	23 (43,4)
febrile Neutropenie	6 (11,5)	6 (11,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	k. A.
Uebelkeit	20 (38,5)	16 (30,2)
Diarrhoe	17 (32,7)	11 (20,8)
Obstipation	9 (17,3)	10 (18,9)
Erbrechen	8 (15,4)	6 (11,3)
Abdominalschmerz	5 (9,6)	6 (11,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	k. A.	k. A.
Bronchitis	15 (28,8)	4 (7,5)
Pneumonie	12 (23,1)	8 (15,1)
Sinusitis	8 (15,4)	3 (5,7)
Infektion der oberen Atemwege	7 (13,5)	6 (11,3)
Grippe	4 (7,7)	7 (13,2)
Harnwegsinfektion	3 (5,8)	6 (11,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.
Fieber	17 (32,7)	10 (18,9)
Ermuedung	10 (19,2)	13 (24,5)
Oedem peripher	7 (13,5)	10 (18,9)
Schuettelfrost	6 (11,5)	3 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	k. A.
Kopfschmerz	12 (23,1)	6 (11,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	k. A.	k. A.
Arthralgie	8 (15,4)	2 (3,8)
Rueckenschmerzen	6 (11,5)	1 (1,9)
Myalgie	6 (11,5)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Häufige UE (im PT \geq 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015)
(Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + BR N = 52	Placebo + BR N = 53
Gefaesserkrankungen	k. A.	k. A.
Hypertonie	8 (15,4)	1 (1,9)
Haematom	7 (13,5)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	k. A.	k. A.
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	7 (13,5)	10 (18,9)
Kontusion	6 (11,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	k. A.
Husten	11 (21,2)	9 (17,0)
Schmerzen im Oropharynx	7 (13,5)	6 (11,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	k. A.	k. A.
Pruritus	7 (13,5)	4 (7,5)
Ausschlag	7 (13,5)	3 (5,7)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	k. A.	k. A.
Appetit vermindert	6 (11,5)	8 (15,1)
Hyperurikaemie	6 (11,5)	3 (5,7)
Psychiatrische Erkrankungen	k. A.	k. A.
Schlaflosigkeit	6 (11,5)	0 (0)
Untersuchungen	k. A.	k. A.
Gewicht erniedrigt	3 (5,8)	7 (13,2)

a: MedDRA-Version 17.0; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
BR: Bendamustin + Rituximab; 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 SUE (im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (BR-Population, Datenschnitt 01.10.2015)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + BR N = 52	Placebo + BR N = 53
HELIOS		
Gesamtrate SUE	37 (71,2)	25 (47,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	k. A.
Pneumonie	8 (15,4)	5 (9,4)
Bronchopneumonie	3 (5,8)	2 (3,8)
Bronchitis	2 (3,8)	2 (3,8)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	2 (3,8)	0 (0)
Zellulitis	2 (3,8)	1 (1,9)
orale Candidose	0 (0)	2 (3,8)
Sepsis	0 (0)	2 (3,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	k. A.	k. A.
Hepatitis toxisch	0 (0)	2 (3,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.
febrile Neutropenie	4 (7,7)	5 (9,4)
Neutropenie	4 (7,7)	1 (1,9)
Thrombozytopenie	3 (5,8)	1 (1,9)
Anaemie	1 (1,9)	3 (5,7)
autoimmunhaemolytische Anaemie	0 (0)	2 (3,8)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	k. A.	k. A.
Basalzellkarzinom	2 (3,8)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.
Versagen mehrerer Organe	0 (0)	3 (5,7)
a: MedDRA-Version 17.0; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BR: Bendamustin + Rituximab; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 22: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR (Datenschnitt 01.10.2015)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + BR N = 52	Placebo + BR N = 53
HELIOS		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	46 (88,5)	48 (90,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.
Neutropenie	32 (61,5)	37 (69,8)
Thrombozytopenie	10 (19,2)	15 (28,3)
febrile Neutropenie	6 (11,5)	6 (11,3)
Anaemie	1 (1,9)	6 (11,3)
Leukopenie	2 (3,8)	2 (3,8)
Lymphopenie	2 (3,8)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	k. A.	k. A.
Pneumonie	6 (11,5)	5 (9,4)
Bronchopneumonie	4 (7,7)	1 (1,9)
Bronchitis	2 (3,8)	3 (5,7)
Sepsis	0 (0)	2 (3,8)
Gefaesserkrankungen	k. A.	k. A.
Hypertonie	2 (3,8)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.
Fieber	0 (0)	2 (3,8)
Ermuedung	2 (3,8)	3 (5,7)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	k. A.	k. A.
a: MedDRA-Version 17.0; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BR: Bendamustin + Rituximab; 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		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 „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 beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. 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; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Knebel, Christa, Leukämie- und Lymphomhilfe der Metropolregion Rhein- Neckar	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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