



IQWiG-Berichte – Nr. 848

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

Dossierbewertung

Auftrag: A19-77
Version: 2.0
Stand: 14.01.2020

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:

02.09.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-77

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:

- Alexander Höllein, Klinikum Schwabing, München

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Christina Braun
- Christiane Balg
- Klaus Gossens
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Christopher Kunigkeit
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ibrutinib, Obinutuzumab, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung, NCT02264574

Keywords: Ibrutinib, Obinutuzumab, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT02264574

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0	3
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	13
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt	14
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	15
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	15
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	15
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	16
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	28
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	30
2.4.2.3 Ergebnisse.....	31
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	37
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	41
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	45
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	47
2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	49

2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	49
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	53
2.5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	53
2.6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	53
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	55
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	55
2.7.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	55
2.7.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	56
2.7.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	56
2.7.3.2	Studienpool	59
2.7.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	59
2.7.4.1	Studiendesign und Population	59
2.7.4.2	Verzerrungspotenzial	60
2.7.4.3	Ergebnisse.....	61
2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	61
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	63
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	66
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	66
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	67
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	67
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	67
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	67
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	67
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	68
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	69
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	69
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	69
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	69

2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	69
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	70
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	70
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	70
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	70
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	70
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	72
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	72
3.2.1	Behandlungsdauer	73
3.2.2	Verbrauch	74
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	74
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	75
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	75
3.2.6	Versorgungsanteile	75
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	75
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	77
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	77
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	77
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	79
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	79
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
5	Literatur	84
Anhang A – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)		
88		
A.1	– Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, Studie iLLUMINATE, 2. Datenschnitt (26.02.2019)	88
A.1.1	– Mortalität	88
A.1.2	– Nebenwirkungen	89
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		
94		
Anhang C – erhaltene Folgetherapien der Gesamtpopulation in der Studie iLLUMINATE		
101		
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		
102		

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab.....	4
Tabelle 3: Ibrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab.....	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	19
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	25
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	27
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)	28
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR- Therapie nicht infrage kommt).....	29
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)	30
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	32
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	34
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	38
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	42

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	45
Tabelle 19: Ibrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	54
Tabelle 20: Ibrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	78
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	79
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	80
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	95
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	97
Tabelle 25: Häufige UEs CTCAE \geq Grad 3 – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	98
Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	99
Tabelle 27: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Gesamtpopulation der Studie iLLUMINATE, 1. Datenschnitt [26.03.2018]).....	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	88
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	89
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	89
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	90
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	90
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für schwere Blutungen (modifizierte SMQ) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)	91
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Herzerkrankungen (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	91
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	92
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt).....	92
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARR	absolute Risikoreduktion
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
del11q	Deletion auf Chromosom 11
del17p	Deletion auf Chromosom 17
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KOF	Körperoberfläche
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
OR	Odds Ratio
PFS	progressionsfreies Überleben
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53	Tumor Protein p53
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 gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.09.2019 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

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 der Dossierbewertung 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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 2.0 ersetzt die Version 1.0 vom 28.11.2019. Folgende Änderungen sind in Version 2.0 im Vergleich zur Version 1.0 enthalten:

- Entgegen der Aussagen in der Version 1.0 der Dossierbewertung lagen für Fragestellung 2 im Dossier des pU Auswertungen zu Subgruppen zum Endpunkt schwere Neutropenie (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3) zum relevanten Datenschnitt vor. Diese werden in der vorliegenden Version 2.0 berücksichtigt. Dies führt in der Konsequenz zu Anpassungen in den Abschnitten 2.4.2.3, 2.4.2.4, 2.4.3, 2.6, 3.1.4, 4.3, 5 sowie der Kurzfassung.
- Zudem lag entgegen der Aussage in der Version 1.0 der Dossierbewertung in den Unterlagen des pU die Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) zur Fragestellung 2 vor. Diese wird in der vorliegenden Version 2.0 dargestellt, was zu einer Anpassung des Anhangs A.1.2 führt.

Die Änderungen haben insofern Auswirkungen auf das Fazit der Nutzenbewertung, dass für Fragestellung 2 die Gesamtaussage zum Zusatznutzen in Version 2.0 getrennt nach Geschlecht erfolgt.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibrutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.09.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (im Folgenden Ibrutinib + Obinutuzumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Der G-BA hat zwischen 3 verschiedenen Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Daraus ergeben sich 3 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung. Die Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab <i>oder</i> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	Ibrutinib

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

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

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Populationen der verschiedenen Fragestellungen folgende Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR-Therapie) infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

Für Fragestellung 1 und Fragestellung 3 folgt der pU der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Fragestellung 2 weicht der pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern ab, als dass er Kombinationstherapien mit Ofatumumab ausschließt, da die Zulassung von Ofatumumab zurückgezogen wurde. Der pU wählt aus den verbleibenden Optionen die Kombinationstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (FCR) für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt

Studienpool und Studiencharakteristika

In die vorliegende Bewertung wurde die Studie iLLUMINATE eingeschlossen

Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab.

In der Studie iLLUMINATE wurden Erwachsene mit unbehandelter, gemäß International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)-Kriterien (2008) behandlungsbedürftiger CLL / kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL) eingeschlossen, bei denen

eine durch Computertomografie (CT) messbare Lymphknotenvergrößerung vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten entweder ≥ 65 Jahre alt sein oder – falls jünger – musste zusätzlich ein gewisser Grad an Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] > 6) oder eine Nierenfunktionsstörung oder eine Deletion auf Chromosom 17 (del17p) oder eine Mutation des Tumor Proteins p53 (TP53) vorliegen.

In die Studie iLLUMINATE wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine FCR-Therapie geeignet ist oder nicht. Der pU legt Auswertungen für die relevante Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist. Dies sind 73 Erwachsene im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und 72 Erwachsene im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.

Ibrutinib wurde im Interventionsarm bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten 1-mal täglich in einer Dosierung von 420 mg oral verabreicht. Obinutuzumab wurde in beiden Studienarmen über jeweils 6 Zyklen (à 28 Tage) in einer Dosierung von je 1000 mg intravenös verabreicht. Chlorambucil wurde im Vergleichsarm über 6 Zyklen verabreicht, die Dosierung war dabei abhängig vom Körpergewicht. Unter Berücksichtigung der Fachinformationen zu allen 3 Wirkstoffen erfolgte die Behandlung sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm der Studie iLLUMINATE ohne relevante Abweichungen von den Fachinformationen.

Primärer Endpunkt der Studie iLLUMINATE war das progressionsfreie Überleben (PFS). Unter patientenrelevanten sekundären Endpunkten wurden Endpunkte zu Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben. Eine Erhebung von Endpunkten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte in der Studie nicht.

Die Studie ist noch laufend. Es liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war präspezifiziert und erfolgte am 26.03.2018. Der 2. Datenschnitt stammt vom 26.02.2019 und war nicht präspezifiziert. Im Rahmen des Extension of indication variation assessment report – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Rapporteur's preliminary assessment report vom 18.02.2019 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) einen weiteren Datenschnitt gefordert. Wegen der zeitlichen Nähe wird davon ausgegangen, dass es sich beim 2. Datenschnitt um den von der EMA nachgeforderten Datenschnitt handelt. Der 2. Datenschnitt wird aufgrund des höheren Informationsgehalts für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig und für alle anderen Endpunkte als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache herangezogen. Das Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde erhoben mit der EQ-5D VAS, operationalisiert als Änderung zum Auswertungszeitpunkt (Progression oder Studienende) im Vergleich zu Baseline. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie iLLUMINATE wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Darüber hinaus zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Darüber hinaus zeigen sich für diesen Endpunkt Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht sowie Alter. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis zum Merkmal Geschlecht herangezogen. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für

einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Abbruch wegen UEs

In der Studie iLLUMINATE wurde ein Ereignis als Abbruch wegen UEs erfasst, wenn die Gabe von ≥ 1 der Kombinationspartner im Interventionsarm (Ibrutinib + Obinutuzumab) bzw. im Vergleichsarm (Chlorambucil + Obinutuzumab) aufgrund von UEs abgebrochen wurde. Die Therapie mit dem jeweils anderen Kombinationspartner wurde planmäßig weitergeführt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Übelkeit

Für die Endpunkte Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Übelkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

- Schwere Blutungen

Für den Endpunkt schwere Blutungen kann das Hazard Ratio (HR) nicht geschätzt werden, da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind. Im Interventionsarm trat jedoch lediglich 1 Ereignis auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

- Herzerkrankungen

Für den Endpunkt Herzerkrankungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

- Schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Darüber hinaus zeigen sich für diesen Endpunkt Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht sowie CIRS-Status. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis zum Merkmal Geschlecht herangezogen. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Männer somit nicht belegt.

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab, der Unterschied ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Dabei stellt der pU für Ibrutinib + Obinutuzumab Ergebnisse aus seiner eigenen Studie iLLUMINATE sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ibrutinib Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Gesamtansprechen aus den Publikationen von Burger 2019, Woyach 2018 und Ahn 2018 deskriptiv gegenüber.

Bei einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist die Ergebnisunsicherheit hoch und Aussagen zum Zusatznutzen sind i. d. R. allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte möglich. Die Unterschiede in den vom pU präsentierten Ergebnissen sind nicht ausreichend groß, um einen dramatischen Effekt zu zeigen, und könnten daher auch allein auf systematischer Verzerrung basieren.

Für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien liegen ausschließlich Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Gesamtansprechen vor. Für weitere patientenrelevante Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen liegen keine Ergebnisse zum Vergleich vor. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist somit anhand des vom pU vorgelegten Vergleichs nicht möglich.

Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib abzuleiten. Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für Ibrutinib + Obinutuzumab ist somit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt

In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive Effekte und ein negativer Effekt in den Endpunktkategorien zu Nebenwirkungen, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich nur für die Subgruppe der Frauen. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach Geschlecht.

Frauen

Für Frauen zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, bei dem Endpunkt SUEs mit dem Ausmaß beträchtlich sowie dem Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß erheblich. Weitere positive Effekte zeigen sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich.

Den positiven Effekten steht als negativer Effekt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt überwiegen für Frauen die positiven Effekte. Alle positiven und negativen Effekte zeigen sich jedoch ausschließlich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere bzw. nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib liegen lediglich zu 2 weiteren Endpunkten

(Gesamtüberleben sowie Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) Daten vor. Die Ergebnisse zu diesen 2 Endpunkten sind zwar nicht signifikant bzw. nicht relevant, jedoch fallen sie tendenziell zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab aus. Endpunkte zur patientenrelevanten Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie iLLUMINATE nicht erhoben.

Zusammenfassend gibt es aus den genannten Gründen für Frauen mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Männer

Für Männer zeigen sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen weder positive noch negative Effekte. In der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen entsprechen die Effekte denen, wie sie für die Frauen beschrieben wurden. Die positiven sowie negativen Effekte in dieser Kategorie heben sich weitestgehend gegeneinander auf. Wie bei den Frauen wird auch bei den Männern berücksichtigt, dass über die Nebenwirkungen hinaus lediglich zu 2 weiteren Endpunkten Daten vorliegen, welche tendenziell zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab ausfallen.

Insgesamt ist für Männer mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab für diese Population nicht belegt.

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

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

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab	Zusatznutzen nicht belegt
2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab <i>oder</i> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ▪ Männer: Zusatznutzen nicht belegt
3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>		

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 Obinutuzumab (im Folgenden Ibrutinib + Obinutuzumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Der G-BA hat zwischen 3 verschiedenen Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Daraus ergeben sich 3 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung. Die Fragestellungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab <i>oder</i> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	Ibrutinib

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

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

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Populationen der verschiedenen Fragestellungen folgende Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR-Therapie) infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt

- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

Für Fragestellung 1 und Fragestellung 3 folgt der pU der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Fragestellung 2 weicht der pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern ab, als dass er Kombinationstherapien mit Ofatumumab ausschließt, da die Zulassung von Ofatumumab zurückgezogen wurde [3] (siehe auch Abschnitt 2.7.1). Der pU wählt aus den verbleibenden Optionen die Kombinationstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib + Obinutuzumab (Stand zum 18.07.2019)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib + Obinutuzumab (letzte Suche am 23.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib + Obinutuzumab (letzte Suche am 18.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 10.09.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante RCT für einen direkten oder indirekten Vergleich identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine geeigneten Studien.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (FCR) für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt, legt der pU keine Daten vor (siehe auch Modul 4 A Abschnitt 4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für Ibrutinib + Obinutuzumab ist somit für diese Fragestellung nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib + Obinutuzumab (Stand zum 18.07.2019)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib + Obinutuzumab (letzte Suche am 23.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib + Obinutuzumab (letzte Suche am 18.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 10.09.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PCYC-1130-CA (iLLUMINATE ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Ibrutinib beinhaltet die Studie iLLUMINATE. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
iLLUMINATE	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit unbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL / SLL ^b und durch CT messbarer Lymphknotenvergrößerung ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre und mit einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CIRS > 6, ▫ geschätzte Kreatin-Clearance < 70 ml/min^d ▫ del17p (FISH)/TP53-Mutation (PCR oder NGS) ▪ ECOG-PS 0–2 	Ibrutinib + Obinutuzumab (N = 113) Chlorambucil + Obinutuzumab (N = 116) Davon relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt): Ibrutinib + Obinutuzumab (n = 73) Chlorambucil + Obinutuzumab (n = 72)	Screening: 30 Tage Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienmedikation für 6 Zyklen (à 28 Tage) oder bis Progression oder inakzeptable Toxizität ▪ ab 7. Zyklus: Weiterbehandlung bis Auftreten inakzeptabler Toxizität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Interventionsarm: Ibrutinib-Monotherapie ▫ Vergleichsarm: nur nach Progression ggf. Wechsel auf Ibrutinib-Monotherapie^e Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis Studienende	89 Zentren in Australien, Belgien, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 10/2014–laufend 1. Datenschnitt: 26.03.2018 2. Datenschnitt: 26.02.2019	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Diagnose und Behandlungsbedürftigkeit nach IWCLL-Kriterien (2008) [4]

c: ≥ 1 Lymphknoten mit einem Durchmesser von $> 1,5$ cm an zuvor unbestrahlter Stelle (eine bestrahlte Läsion konnte nur herangezogen werden, wenn eine dokumentierte Progression der Läsion seit dem Ende der letzten Radiotherapie vorlag)

d: nach Cockcroft-Gault-Formel

e: im Vergleichsarm konnten Patientinnen und Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression (IRC) eine Folgetherapie mit Ibrutinib (Monotherapie) erhalten. Die Therapieeignung wurde durch den Sponsor anhand festgelegter Kriterien festgestellt.

f: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CT: Computertomografie; del17p: Deletion von 17p; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NGS: Next Generation Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor Protein p53; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Intervention	Vergleich
iLLUMINATE	<p>Ibrutinib, 420 mg, oral mit ca. 240 ml Wasser, 1-mal/Tag (zur selben Tageszeit)^a</p> <p>+</p> <p>Obinutuzumab, 1000 mg i. v., über 6 Zyklen^c</p> <p>Zyklus^c 1: 100 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2, 1000 mg je an Tag 8 und an Tag 15</p> <p>Zyklus^c 2 bis 6: 1000 mg je an Tag 1</p> <p>Dosisanpassungen / Therapieunterbrechungen</p> <p>Ibrutinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen bei UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3, chirurgischen Eingriffen oder bei Entwicklung von Leberfunktionsstörungen mit anschließenden Dosisanpassungen nach Wiederaufnahme der Therapie^d <p>Obinutuzumab: gemäß Protokoll</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechungen für maximal 28 Tage bei unkontrollierbarer Toxizität aufgrund der Obinutuzumab-Therapie ▪ Therapieabbruch bei Verdacht auf PML 	<p>Chlorambucil, 0,5 mg/kg KG, oral^b über 6 Zyklen^c jeweils an Tag 1 und Tag 15</p> <p>+</p> <p>Chlorambucil:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechungen für maximal 28 aufeinanderfolgende Tage bei UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit anschließenden Dosisanpassungen nach Wiederaufnahme der Therapie^d
<p>Bei Abbruch einer Therapiekomponente wurde die jeweils andere planmäßig weitergeführt.</p> <p>Vorbehandlung nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Vorbehandlung mit systemischen Krebstherapie gegen CLL / SLL <p>Prämedikation und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obinutuzumab: verpflichtende Prophylaxe von Infusionsreaktionen: Analgetika, Antipyretika, Antihistaminika, Kortikosteroide ▪ TLS-Prophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit hoher Tumorlast: verpflichtende Flüssigkeitszufuhr; Allopurinol oder Äquivalent ▪ Patientinnen und Patienten mit Neutropenie: starke Empfehlung für antimikrobielle, antivirale und antimykotische Prophylaxe <p>Weitere erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ neutrophile Wachstumsfaktoren (z. B. Filgrastim, Pegfilgrastim) ▪ p-Glykoprotein-Substrate mit enger therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) ▪ lokalisierte hormonelle oder knochenerhaltende Therapie und lokale Strahlentherapie für andere Indikationen ▪ Erythropoetin^e, Thrombozyten-Wachstumsfaktoren^e, Sargramostim^e <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide > 20 mg/Tag Prednison-äquivalent für > 14 aufeinanderfolgende Tage ▪ mittelstarke bis starke CYP3A4-Inhibitoren / starke CYP3A4-Induktoren ▪ unter Ibrutinib-Therapie: Warfarin, Vitamin-K-Antagonisten^f, Chemotherapie, Tumor-Immuntherapie, Strahlentherapie 		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Fortsetzung)

<p>a: Ibrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten gegeben.</p> <p>b: Bei Schwierigkeiten mit der Einnahme der gesamten Dosis auf einmal konnte die Dosis auf 2 bis 3 Gaben über 8 Stunden an einem Tag aufgeteilt werden.</p> <p>c: Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage.</p> <p>d: Bei Unterbrechung wegen UEs war die Dosisanpassung bzw. Wiederaufnahme der Therapie abhängig davon, wie oft das UE vorher bereits aufgetreten war.</p> <p>e: nur in den ersten 6 Monaten der Therapie nicht erlaubt</p> <p>f: Andere Antikoagulanzen und Medikamente, die die Thrombozytenfunktion inhibieren, sollten mit Vorsicht genommen werden.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; p. o.: per oral; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TLS: Tumorlyse-Syndrom; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Bei der eingeschlossenen Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab. Die Studie ist noch laufend.

In der Studie iLLUMINATE wurden Erwachsene mit unbehandelter, gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) [4] behandlungsbedürftiger CLL / kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL) eingeschlossen, bei denen eine durch Computertomografie (CT) messbare Lymphknotenvergrößerung vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten entweder ≥ 65 Jahre alt sein oder – falls jünger – mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen:

- Vorliegen von Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] > 6)
- Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel)
- Vorliegen einer Deletion auf Chromosom 17 (del17p) oder einer Mutation des Tumor Proteins p53 (TP53).

Insgesamt wurden 113 Erwachsene auf den Interventionsarm Ibrutinib + Obinutuzumab und 116 Erwachsene auf den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0–1 vs. 2) sowie nach zytogenetischen Merkmalen (del17p vs. Deletion auf Chromosom 11 [del11q] ohne del17p vs. andere [weder del17p noch del11q]). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist lediglich eine Teilpopulation der Studie iLLUMINATE relevant (für weitere Ausführungen siehe unten).

Ibrutinib wurde im Interventionsarm bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten 1-mal täglich in einer Dosierung von 420 mg oral

verabreicht. Die Behandlung mit Ibrutinib erfolgte in der Studie iLLUMINATE gemäß Fachinformation [5,6].

Obinutuzumab wurde in beiden Studienarmen über jeweils 6 Zyklen (à 28 Tage) in einer Dosierung von je 1000 mg intravenös verabreicht. Die Fachinformation zu Obinutuzumab enthält keine Angaben zur Anwendung von Obinutuzumab in Kombination mit Ibrutinib [7]. Die Behandlung mit Obinutuzumab erfolgte in der Studie iLLUMINATE – unter Berücksichtigung der Fachinformationen zu Ibrutinib – in beiden Studienarmen (Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab) gemäß Fachinformation [5-7].

Chlorambucil wurde im Vergleichsarm über 6 Zyklen verabreicht, die Dosierung war dabei abhängig vom Körpergewicht. Gemäß Fachinformation ist Chlorambucil zur Behandlung der CLL in Monotherapie zugelassen, es sind keine Angaben zur Anwendung in einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab enthalten [8]. Die Kombinationstherapie von Chlorambucil + Obinutuzumab ist jedoch in der Fachinformation zu Obinutuzumab enthalten, wobei auch die Dosierung von Chlorambucil in der Kombinationstherapie aufgeführt wird [7]. Unter Berücksichtigung dieser Angaben erfolgte die Behandlung mit Chlorambucil in der Studie iLLUMINATE ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation [7,8].

Nach Abbruch der Studienmedikationen (beispielsweise aufgrund einer Krankheitsprogression) konnten Folgetherapien eingesetzt werden. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie konnten nach Krankheitsprogression und Vorliegen bestimmter Kriterien zulassungskonform eine Ibrutinib-Monotherapie erhalten. Informationen zu den nach Abbruch der Studienmedikation erhaltenen Folgetherapien liegen für die relevante Teilpopulation (siehe unten) nicht vor. In der Gesamtpopulation erhielten im Interventionsarm (Ibrutinib + Obinutuzumab) 4 (3,5 %) von 113 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie. Im Vergleichsarm (Chlorambucil + Obinutuzumab) waren es 51 (44,0 %) von 116 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, von denen die Mehrheit eine Ibrutinib-Monotherapie als Folgetherapie erhielt. Die Folgetherapien in der Gesamtpopulation der Studie iLLUMINATE sind in Anhang C dargestellt.

Primärer Endpunkt der Studie iLLUMINATE war das progressionsfreie Überleben (PFS). Unter patientenrelevanten sekundären Endpunkten wurden Endpunkte zu Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Eine Erhebung von Endpunkten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte in der Studie nicht.

Auswertung und Datenschnitte

Zur Studie iLLUMINATE liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 26.03.2018: präspezifizierte primäre Analyse, nach Erreichen von 98 PFS-Ereignissen (geplant waren 94 Ereignisse)
- 2. Datenschnitt vom 26.02.2019: nicht präspezifiziert. Da die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des Extension of indication variation assessment report –

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Rapporteur's preliminary assessment report vom 18.02.2019 einen weiteren Datenschnitt gefordert hat, wird aufgrund der zeitlichen Nähe davon ausgegangen, dass es sich bei dem 2. Datenschnitt um den von der EMA nachgeforderten Datenschnitt handelt.

Aufgrund des höheren Informationsgehalts wird für die vorliegende Nutzenbewertung der 2. Datenschnitt herangezogen.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Die Behandlung mit der Intervention Ibrutinib + Obinutuzumab sowie mit der Vergleichstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab erfolgte jeweils für 6 Zyklen oder bis Krankheitsprogression (beurteilt anhand der IWCLL-Kriterien von 2008 [4]), Tod, Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten, Rückzug der Einverständniserklärung oder Schwangerschaft. Bei Abbruch einer Therapiekomponente wurde die Behandlung mit dem jeweiligen Kombinationspartner planmäßig weitergeführt. Nach den maximal 6 Zyklen mit Ibrutinib + Obinutuzumab wurde im Interventionsarm die Behandlung mit Ibrutinib (in Monotherapie) bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten oder maximal bis Studienende fortgeführt. Im Vergleichsarm konnten Patientinnen und Patienten mit einer durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) bestätigten Krankheitsprogression und bei Erfüllung festgelegter Kriterien im Rahmen einer Folgetherapie ebenfalls mit Ibrutinib (Monotherapie) weiterbehandelt werden.

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
iLLUMINATE	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Studienende
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ bis Krankheitsprogression
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ wurde in der Studie nicht untersucht
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunktkategorien Nebenwirkungen und Morbidität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) bzw. bis Progression erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Auf die Auswirkungen der systematisch verkürzten Beobachtungszeiten für die vorliegende Nutzenbewertung wird in Abschnitt 2.7.4.2 eingegangen.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulation

In die iLLUMINATE-Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine FCR-Therapie infrage kam oder nicht. Für die vorliegende Fragestellung sind jedoch nur solche Patientinnen und Patienten relevant, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt.

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen zu 2 Teilpopulationen vor, für die seiner Ansicht nach eine FCR-Therapie nicht infrage kommt. Eine davon zieht er als relevante Teilpopulation heran. Die andere (im Dossier des pU als konservativer Zuschnitt benannt) verwendet er als Sensitivitätsanalyse (siehe und Abschnitt 2.7.4.3.1 und Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.2.3).

Die vom pU gebildete Teilpopulation für Sensitivitätsanalysen wird in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.1). Auf das Vorgehen des pU zur Bildung der Teilpopulation, die er als relevant bezeichnet, wird im Folgenden eingegangen.

Vorgehen des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation

Zur Bildung der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie iLLUMINATE geht der pU wie im Folgenden beschrieben vor.

Der pU zieht verschiedene Kriterien (Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, 17p- und TP53-Mutationsstatus) heran, die eine Nichteignung für eine FCR-Therapie bedingen können. Bei der Zusammenstellung dieser Teilpopulation berücksichtigt der pU diese Kriterien wie folgt:

- Hinreichende Kriterien (bei Erfüllen 1 Kriteriums kommt eine FCR-Therapie nicht mehr infrage, d. h. die Patientinnen und Patienten werden in die relevante Teilpopulation eingeschlossen)
 - Abwesenheit einer 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation
 - Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel)
 - Vorliegen einer Autoimmun-Zytopenie

- Kombinationskriterien (bei Erfüllen von mindestens 2 Kriterien kommt eine FCR-Therapie nicht mehr infrage, d. h. die Patientinnen und Patienten werden in die relevante Teilpopulation eingeschlossen)
 - Alter > 65 Jahre
 - Allgemeinzustand: ECOG-PS \geq 2
 - Komorbiditäten: CIRS > 6
 - Anämie und / oder reduzierte Thrombozytenzahl

Der pU gibt an, dass sich eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), für die Studie iLLUMINATE nicht darstellen lasse. Grund hierfür sei, dass auch nach Identifizierung aller Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie eindeutig nicht infrage kommt, unklar sei, ob für die verbleibende Population eine FCR-Therapie infrage käme oder nicht.

Für solche Patientinnen und Patienten, bei denen beispielsweise eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation vorliegt, kommt laut pU weder einer FCR-Therapie noch eine andere Chemoimmuntherapie infrage. Diese Patientinnen und Patienten seien somit der Teilpopulation zuzuordnen, auf die in Fragestellung 3 eingegangen wird (siehe Abschnitt 2.5).

Bewertung des Vorgehens des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation

Der pU beschreibt in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.2.3 des Dossiers nachvollziehbar, anhand welcher konkreten Kriterien er die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation bildet. Dabei begründet er für jedes Kriterium einzeln die Wahl der ggf. angewandten Operationalisierung (z. B. Kreatinin-Clearance < 70 ml/min).

Es besteht kein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens hinsichtlich der Kriterien zur Eignung einer FCR-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit CLL. Der pU berücksichtigt in seinem Vorgehen Kriterien, die z. B. in Leitlinien oder in den Tragenden Gründen zu Ibrutinib in Zusammenhang mit der Entscheidung über eine geeignete Therapie genannt sind [9-11]. Die vom pU angelegten Kriterien werden daher als ausreichend angesehen, die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation hinreichend abzubilden.

Die vom pU gebildete Teilpopulation wird als ausreichende Annäherung an die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab
Charakteristika		
Kategorie		
iLLUMINATE	N ^a = 73	N ^a = 72
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	71 [47; 87]	74 [48; 86]
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	31 / 69
Abstammung, n (%)		
weiß	72 (99)	69 (96)
andere ^b	1 (1) ^c	3 (4) ^c
Histologie, n (%)		
CLL	70 (96)	68 (94)
SLL	3 (4)	4 (6)
RAI Stadium, n (%)		
0/I/II	31 (42)	32 (44)
III/IV	42 (58)	40 (56)
ECOG-PS, n (%)		
0/1	69 (95)	66 (92)
2	4 (5)	6 (8)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	32,4 [k. A.]	45,6 [k. A.]
bulky disease ^d , n (%)		
≥ 10 cm	2 (3)	1 (1)
≥ 5 cm	21 (29)	27 (38)
Zytopenie ^e , n (%)	44 (60)	41 (57)
Chromosomenanomalie, n (%)		
del17p oder TP53-Mutation	0 (0)	0 (0)
del11q	11 (15)	17 (24)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: setzt sich zusammen aus asiatischer, schwarz/afroamerikanischer, hawaiianischer/pazifischer Abstammung</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Als bulky disease wird das Vorhandensein von ≥ 1 Lymphknoten mit einem Durchmesser von ≥ 5 cm definiert.</p> <p>e: entweder Hämoglobin ≤ 110 g/l oder Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/l$ oder Neutrophilenzahl $\leq 1,5 \times 10^9/l$</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; del17p: Deletion auf Chromosom 17; del11q: Deletion auf Chromosom 11; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor Protein p53; vs.: versus; w: weiblich</p>

Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, sind zwischen dem Interventionsarm Ibrutinib + Obinutuzumab und dem Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab hinreichend vergleichbar. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Median 71 bis 74 Jahre alt und zu 2 Drittel männlich. Zudem waren fast alle Patientinnen und Patienten weißer Abstammung und hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (RAI Stadium III/IV). Leichte Imbalancen liegen zu den Patientencharakteristika Krankheitsdauer, Lymphknotendurchmesser und 11q-Deletion vor.

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich:

Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
iLLUMINATE	N = 73	N = 72
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	40,4 [k. A.]	5,1 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	40,6 [k. A.]	40,8 [k. A.]
Morbidität (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	40,1 [k. A.]	21,0 [k. A.]
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	40,5 [k. A.]	6,1 [k. A.]
FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war für die relevante Teilpopulation im Interventionsarm ca. 8-mal länger als im Vergleichsarm. Dies ist dadurch begründet, dass im Interventionsarm Ibrutinib + Obinutuzumab eine Weiterbehandlung mit Ibrutinib (Monotherapie) bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten oder maximal bis Studienende vorgesehen war, während im Vergleichsarm mit Chlorambucil + Obinutuzumab maximal für 6 Zyklen therapiert werden konnte (siehe Tabelle 6).

Die mediane Beobachtungsdauer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben zwischen beiden Studienarmen vergleichbar, während sie für den Endpunkt Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS]) im Interventionsarm etwa doppelt so lang wie im Vergleichsarm ist. Noch größer ist der Unterschied in der medianen Nachbeobachtungsdauer für UEs, wo im Interventionsarm im Median ca. 6- bis 7-mal so lange nachbeobachtet wurde wie im Vergleichsarm. Diese großen Unterschiede in der medianen Nachbeobachtungsdauer sind für den Endpunkt Gesundheitszustand darauf zurückzuführen, dass die Nachbeobachtung bis zur Krankheitsprogression (oder bis zum Studienende) erfolgte, die im Vergleichsarm früher als im Interventionsarm eintrat. Bei UEs liegt der Grund darin, dass die Nachbeobachtung für UEs nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant war (siehe Tabelle 8), wobei die Studienmedikation im Interventionsarm bis Eintreten einer Krankheitsprogression gegeben werden konnte, während im Vergleichsarm für maximal 6 Zyklen à 28 Tagen mit der Studienmedikation therapiert werden konnte.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
iLLUMINATE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)
- Schwere Blutungen (modifizierte standardisierte Abfrage [SMQ] aus dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA])
- Herzerkrankungen (SOC, UEs)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)
- Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)	Schwere Blutungen (modifizierte SMQ ^a)	Herzerkrankungen (SOC, UEs)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Übelkeit (PT, UEs)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	
iLLUMINATE	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a: modifizierte SMQ "Blutungsbegriffe": umfasst alle schwerwiegenden oder CTCAE-Grad ≥ 3 Blutungen sowie Blutungen des zentralen Nervensystems jeglichen Schweregrads; Ereignisse, die auf Laborwerten basieren, sind nicht umfasst.

b: Es wurden keine Endpunkte zur dieser Endpunktkategorie erhoben.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UE s (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)	Schwere Blutungen (modifizierte SMQ ^a)	Herzerkrankungen (SOC, UEs)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Übelkeit (PT, UEs)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
iLLUMINATE	N	N	H ^{b, c}	– ^d	H ^e	H ^e	H ^b	H ^{b, e}	H ^e	H ^{b, e}	H ^{b, e}	H ^e	H ^{b, e}	H ^{b, e}
<p>a: modifizierte SMQ "Blutungsbegriffe": umfasst alle schwerwiegenden oder CTCAE-Grad ≥ 3 Blutungen sowie Blutungen des zentralen Nervensystems jeglichen Schweregrads; Ereignisse, die auf Laborwerten basieren, sind nicht umfasst.</p> <p>b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>c: zunehmend hoher und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte</p> <p>d: Es wurden keine Endpunkte zu gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben.</p> <p>e: deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>														

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Aufgrund des zunehmend hohen und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteils fehlender Werte sowie des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, schwere Blutungen, Herzerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwere Neutropenie (CTCAE-

Grad ≥ 3), Übelkeit sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wird jeweils als hoch eingestuft. Grund hierfür ist bei allen genannten Endpunkten die deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen. Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Herzerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Übelkeit sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes trägt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zusätzlich zum hohen Verzerrungspotenzial bei.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für SUEs sowie für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein niedriges Verzerrungspotenzial ableitet, während er für spezifische UEs keine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial vornimmt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Abbruch wegen UEs ein niedriges Verzerrungspotenzial ableitet.

Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial befinden sich in Abschnitt 2.7.4.2.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, zusammen. Die Daten werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A. Zum 2. Datenschnitt liegen für die relevante Teilpopulation nicht für alle spezifischen UEs Kaplan-Meier-Kurven vor.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
iLLUMINATE					
Mortalität					
Gesamtüberleben	73	n. e. 15 (20,5)	72	n. e. 12 (16,7)	1,21 [0,55; 2,68]; 0,638
Gesundheitsbezogenen Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie nicht untersucht.					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	73	0,26 [0,13; 0,39] 72 (98,6)	71	0,03 [n. b.] 69 (97,2)	–
SUEs	73	18,79 [11,24; n. b.] 42 (57,5)	71	10,61 [n. b.] 27 (38,0)	0,52 [0,28; 0,97]; 0,040
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	73	6,24 [3,22; 7,59] 58 (79,5)	71	2,79 [0,95; 4,04] 55 (77,5)	0,48 [0,31; 0,73]; < 0,001
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoff)	73	n. e. 19 (26,0)	71	n. e. 10 (14,1)	0,51 [0,17; 1,50]; 0,220
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)	73	n. e. 18 (24,7)	71	1,02 [0,03; n. b.] 37 (52,1)	0,43 [0,24; 0,76]; 0,004
Schwere Blutungen (modifizierte SMQ ^b)	73	n. e. 1 (1,4)	71	n. e. 0 (0)	n. b.
Herzkrankungen (SOC, UEs)	73	n. e. [22,64; n. b.] 30 (41,1)	71	n. e. 4 (5,6)	5,13 [1,75; 15,06]; 0,003
Schwere Herz- erkrankungen (SOC, CTCAE- Grad ≥ 3)	73	n. e. 10 (13,7)	71	n. e. 0 (0)	n. b. 0,124 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	73	7,46 [4,07; 12,58] 53 (72,6)	71	27,40 [5,19; 27,40] 28 (39,4)	1,19 [0,72; 1,98]; 0,498
Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	73	n. e. [14,85; n. b.] 27 (37,0)	71	5,65 [4,04; n. b.] 35 (49,3)	0,44 [0,25; 0,76]; 0,003
Übelkeit (PT, UEs)	73	n. e. [n. b.] 9 (12,3)	71	n. e. [n. b.] 18 (25,4)	0,25 [0,10; 0,64]; 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewe bes (SOC, UEs)	73	12,94 [5,52; n. b.] 38 (52,1)	71	n. e. [n. b.] 15 (21,1)	2,00 [1,07; 3,76]; 0,031

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik
b: modifizierte SMQ "Blutungsbegriffe": umfasst alle schwerwiegenden oder schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) Blutungen sowie Blutungen des zentralen Nervensystems jeglichen Schweregrads; Ereignisse, die auf Laborwerten basieren, sind nicht umfasst
c: p-Wert: Log-rank-Test

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab			Chlorambucil + Obinutuzumab			Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswer- tungszeit- punkt ^b MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswer- tungszeit- punkt ^b MW ^c (SE)	
iLLUMINATE							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	70	75,78 (14,76)	1,89 (1,29)	65	70,33 (18,00)	5,62 (1,37)	-3,73 [-7,43;-0,03] 0,048 Hedges' g: -0,34 [-0,68; 0,00]
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden (d. h. Werte zu Studienbeginn und mindestens einen post Baseline aufwiesen); die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Beobachtungsende bei Krankheitsprogression oder Studienende</p> <p>c: MMRM mit Behandlung, Visite und Baselinewert als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt</p> <p>d: Eine positive Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für alle übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortality

Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache herangezogen. Das Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde erhoben mit der EQ-5D VAS, operationalisiert als Änderung zum Auswertungszeitpunkt (Krankheitsprogression oder Studienende) im Vergleich zu Baseline. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie iLLUMINATE wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Der pU leitet für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab. Eine Aussage zu den einzelnen Endpunkten trifft er dabei nicht. Endpunkte zu spezifischen UEs zieht der pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Aus diesem Grund wird bei den folgenden Endpunkten auf eine jeweilige Beschreibung verzichtet, inwieweit die hier gemachte Aussage zum Zusatznutzens von der Einschätzung des pU abweicht.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Darüber hinaus zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Darüber hinaus zeigen sich für diesen Endpunkt Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht sowie Alter. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis zum Merkmal Geschlecht herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ergibt

sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Abbruch wegen UEs

In der Studie iLLUMINATE wurde ein Ereignis als Abbruch wegen UEs erfasst, wenn die Gabe von ≥ 1 der Kombinationspartner im Interventionsarm (Ibrutinib + Obinutuzumab) bzw. im Vergleichsarm (Chlorambucil + Obinutuzumab) aufgrund von UEs abgebrochen wurde. Die Therapie mit dem jeweils anderen Kombinationspartner wurde planmäßig weitergeführt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Übelkeit

Für die Endpunkte Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Übelkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Schwere Blutungen

Bei dem Endpunkt schwere Blutungen handelt es sich um die Modifikation einer SMQ aus MedDRA (Version 17.0). Die modifizierte SMQ umfasst alle schwerwiegenden oder CTCAE-Grad ≥ 3 Blutungen sowie Blutungen des zentralen Nervensystems jeglichen Schweregrads; Ereignisse, die auf Laborwerten basieren, sind nicht umfasst.

Für den Endpunkt schwere Blutungen kann das Hazard Ratio (HR) nicht geschätzt werden, da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind. Im Interventionsarm trat jedoch lediglich 1 Ereignis auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Herzerkrankungen

Für den Endpunkt Herzerkrankungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im

Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Darüber hinaus zeigen sich für diesen Endpunkt Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht sowie CIRS-Status. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis zum Merkmal Geschlecht herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Männer somit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab, der Unterschied ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Abstammung (weiß / nicht weiß)
- RAI Stadium (0–II / III–IV)
- ECOG PS (0 / 1–2)
- CIRS (≤ 6 / > 6)
- Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (IGHV) (nicht mutiert / mutiert)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$)

vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:

Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
iLLUMINATE						
SUEs						
Geschlecht						
Weiblich	29	27,6 [15,0; n. b.] 14 (48,3)	22	n. e. [3,7; n. b.] 10 (45,5)	0,24 [0,07; 0,87]	0,029
Männlich	44	13,6 [6,9; 42,3] 28 (63,6)	49	10,6 [n. b.] 17 (34,7)	0,69 [0,32; 1,47]	0,335
Gesamt					Interaktion ^a :	0,031
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Geschlecht						
Weiblich	29	7,59 [1,9; 24,5] 23 (79,3)	22	1,41 [0,13; 3,71] 20 (90,9)	0,18 [0,07; 0,44]	< 0,001
Männlich	44	3,99 [2,0; 7,4] 35 (79,5)	49	2,79 [1,0; 4,6] 35 (71,4)	0,65 [0,38; 1,10]	0,108
Gesamt					Interaktion ^a :	0,027
Alter						
< 65 Jahre	14	4,16 [1,5; 14,7] 12 (85,7)	11	5,09 [0,1; n. b.] 6 (54,5)	1,23 [0,41; 3,64]	0,715
≥ 65 Jahre	59	6,44 [2,79; 8,67] 46 (78,0)	60	1,48 [0,33; 3,68] 49 (81,7)	0,40 [0,25; 0,64]	< 0,001
Gesamt					Interaktion ^a :	0,0498

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:

Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt) (Fortsetzung)

schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Geschlecht						
Weiblich	29	n. e. 7 (24,1)	22	4,63 [3,68; n. b.] 13 (59,1)	0,09 [0,02; 0,42]	0,002
Männlich	44	n. e. [5,59; n. b.] 20 (45,5)	49	n. e. [4,21; n. b.] 22 (44,9)	0,66 [0,34; 1,28]	0,219
Gesamt					Interaktion ^a :	0,018
CIRS						
≤ 6	42	n. e. 12 (28,6)	45	4,63 [3,12; n. b.] 24 (53,3)	0,25 [0,11; 0,56]	< 0,001
> 6	29	n. e. [3,70; n. b.] 14 (48,3)	25	n. e. [3,71; n. b.] 10 (40)	0,77 [0,31; 1,91]	0,577
Gesamt					Interaktion ^a :	0,031
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik mit Interaktionsterm für Behandlung \times Subgruppe.						
CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Für Männer zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ist ein höherer oder geringerer Schaden somit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und Alter.

Bei schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) handelt es sich um einen ähnlichen Endpunkt wie SUEs. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen, dass das Merkmal Geschlecht bei beiden Endpunkten das vorrangige Merkmal darstellt. Aufgrund der Konsistenz zwischen den Ergebnissen der Subgruppenanalysen für die beiden Endpunkte wird für den Endpunkt schwere

UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) im Folgenden zur Ableitung des Zusatznutzens nur das Merkmal Geschlecht berücksichtigt.

Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Für Männer zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ist ein höherer oder geringerer Schaden somit nicht belegt.

Schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und CIRS-Status.

Der Endpunkt schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) ist eine Teilmenge des Endpunkts schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen, dass das Merkmal Geschlecht bei den 3 Endpunkten, bei denen sich eine Effektmodifikation zeigt, das vorrangige Merkmal darstellt. Aufgrund der Konsistenz zwischen den Ergebnissen der Subgruppenanalysen für diese Endpunkte wird auch für den Endpunkt schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) im Folgenden zur Ableitung des Zusatznutzens nur das Merkmal Geschlecht berücksichtigt.

Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Für Männer zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ist ein höherer oder geringerer Schaden somit nicht belegt.

Der pU zieht für keinen Endpunkt die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [12].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für spezifische UEs

Die aufgetretenen Ereignisse der spezifischen UEs Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Herzerkrankungen, Übelkeit und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sind zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Die Endpunkte werden deshalb der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der Endpunkt schwere Neutropenie wird operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 ausgewertet. Daher werden für diesen Endpunkt ausschließlich schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse ausgewertet, sodass der Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet wird.

Der pU nimmt keine Zuordnung der genannten Endpunkte zu einer Endpunktkategorie vor.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW (Änderung zum Auswertungszeitpunkt^a) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,21 [0,55; 2,68] p = 0,638	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: 1,89 vs. 5,62 MD: -3,73 [-7,43; -0,03] p = 0,048 Hedges' g: -0,34 [-0,68; 0,00] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht.		
Nebenwirkungen		
SUEs		
Geschlecht		
Weiblich	Median: 27,6 vs. n. e. HR: 0,24 [0,07; 0,87] p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Männlich	Median: 13,6 vs. 10,6 HR: 0,69 [0,32; 1,47] p = 0,335	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Geschlecht		
Weiblich	Median: 7,59 vs. 1,41 HR: 0,18 [0,07; 0,44] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Männlich	Median: 3,99 vs. 2,79 HR: 0,65 [0,38; 1,10] p = 0,108	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW (Änderung zum Auswertungszeitpunkt^a) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,51 [0,17; 1,50] p = 0,220	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)	Median: n. e. vs. 1,02 HR: 0,43 [0,24; 0,76] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schwere Blutungen (modifizierte SMQ)	Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (SOC, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 5,13 [1,75; 15,06] HR ^e : 0,19 [0,07; 0,57] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Median: 7,46 vs. 27,40 HR: 1,19 [0,72; 1,98] p = 0,498	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)		
Geschlecht		
Weiblich	Median: n. e. vs. 4,63 HR: 0,09 [0,02; 0,42] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Männlich	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,34; 1,28] p = 0,219	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Übelkeit (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,25 [0,10; 0,64] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW (Änderung zum Auswertungszeitpunkt^a) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	Median: 12,94 vs. n. e. HR: 2,00 [1,07; 3,76] HR ^e : 0,50 [0,27; 0,93] p = 0,031	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^f
<p>a: Beobachtungsende bei Krankheitsprogression oder Studienende b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Weiblich) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Weiblich) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich, darin enthalten ▫ schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3): <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (Weiblich) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Übelkeit: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Herzerkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie nicht untersucht.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive Effekte und ein negativer Effekt in den Endpunktkategorien zu Nebenwirkungen, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich nur für die Subgruppe der Frauen. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach Geschlecht.

Frauen

Für Frauen zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, bei dem Endpunkt SUEs mit dem Ausmaß beträchtlich sowie dem Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß erheblich. Weitere positive Effekte zeigen sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich.

Den positiven Effekten steht als negativer Effekt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt überwiegen für Frauen die positiven Effekte. Alle positiven und negativen Effekte zeigen sich jedoch ausschließlich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere bzw. nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib liegen lediglich zu 2 weiteren Endpunkten (Gesamtüberleben sowie Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) Daten vor. Die Ergebnisse zu diesen 2 Endpunkten sind zwar nicht signifikant bzw. nicht relevant, jedoch fallen sie tendenziell zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab aus. Endpunkte zur patientenrelevanten Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie iLLUMINATE nicht erhoben.

Zusammenfassend gibt es aus den genannten Gründen für Frauen mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Männer

Für Männer zeigen sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen weder positive noch negative Effekte. In der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen entsprechen die Effekte denen, wie sie für die Frauen beschrieben wurden. Die positiven sowie negativen Effekte in dieser Kategorie heben sich weitestgehend gegeneinander auf. Wie bei den Frauen wird auch bei den Männern berücksichtigt, dass über die Nebenwirkungen hinaus lediglich zu 2 weiteren Endpunkten Daten vorliegen, welche tendenziell zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab ausfallen.

Insgesamt ist für Männer mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der keine Subgruppenergebnisse berücksichtigt und für die gesamte Teilpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

iLLUMINATE

Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 43-56.

Pharmacyclics. A multi-center study of ibrutinib in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab in patients with treatment naïve CLL or SLL: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.05.2019 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574>.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 16.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 12.04.2018 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002069-31/results>.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: study PCYC-1130-CA; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: study PCYC-1130-CA; protocol [unveröffentlicht]. 2018.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: study PCYC-1130-CA; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.

Pharmacyclics. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: study PCYC-1130-CA; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Pharmacyclics LLC. A multi-center study of ibrutinib in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab in patients with treatment naïve CLL or SLL: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.05.2019 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02264574>.

2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib + Obinutuzumab (Stand zum 18.07.2019)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib + Obinutuzumab (letzte Suche am 23.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib + Obinutuzumab (letzte Suche am 18.07.2019)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 23.07.2019)
- Suchen in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 18.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 10.09.2019)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine relevanten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab identifiziert.

Der pU identifiziert für Fragestellung 3 ebenfalls keine Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daher legt er deskriptiv einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, den er jedoch selbst nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib heranzieht.

Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib abzuleiten. Im Folgenden werden zunächst die vom pU vorgelegten Daten beschrieben. Anschließend werden die Gründe für fehlende Eignung des Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien für die vorliegende Nutzenbewertung dargelegt.

Studienpool des pU

Der pU stellt im Dossier deskriptiv einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien dar. Er identifiziert anhand seiner eigenen Studienliste die Studie iLLUMINATE für die Intervention Ibrutinib + Obinutuzumab. Für die Vergleichstherapie Ibrutinib identifiziert er

über die bibliografische Literaturrecherche und über die Suche in Studienregistern 3 Studien, für die Ergebnisse publiziert sind (Burger 2019, Woyach 2018 und Ahn 2018 [13-15]) und die er als relevant für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien einstuft und einschließt.

iLLUMINATE

Bei der eingeschlossenen Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine noch laufende 2-armige, multizentrische RCT in offenem Studiendesign. Die Studie vergleicht die Intervention Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab. Eine ausführliche Beschreibung der Studie befindet sich in Abschnitt 2.4.1.2.

Der pU identifiziert in der Studie iLLUMINATE eine für Fragestellung 3 relevante Teilpopulation von 18 Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation (siehe Modul 4 A Abschnitt 4.2.1).

Burger 2019

Die Publikation von Burger 2019 [14] beschreibt eine offene, randomisierte Phase II-Studie an Erwachsenen mit CLL / SLL, in der eine Ibrutinib-Monotherapie mit der Kombinationstherapie Ibrutinib + Rituximab verglichen wurde.

Es wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits eine Therapie erhalten haben und gemäß IWCLL-Kriterien (2008) [4] als behandlungsbedürftig eingestuft wurden. Zusätzlich konnten therapienaive Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wenn bei ihnen eine 17p-Deletion (del17p) oder eine TP53-Mutation vorlag. In dem für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien relevanten Studienarm erhielten die Patientinnen und Patienten täglich 420 mg Ibrutinib (oral) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten.

In der von Burger 2019 publizierten Studie wurden neben dem primären Endpunkt PFS unter anderem Endpunkte zu Gesamtansprechen sowie zu UEs erhoben. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 35,8 Monate bei Patientinnen und Patienten mit Ibrutinib-Monotherapie.

Aus der Publikation Burger 2019 können 27 Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt identifiziert werden. Von diesen 27 Patientinnen und Patienten wurden 15 mit Ibrutinib therapiert. Diese 15 Patientinnen und Patienten schließt der pU in den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ein.

In der Publikation von Burger 2019 werden für die für Fragestellung 3 relevante Teilpopulation nur für den Endpunkt Gesamtansprechen Ergebnisse berichtet.

Woyach 2018

Bei der von Woyach 2018 [15] beschriebenen Phase-III-Studie handelt es sich um eine 3-armige, multizentrische RCT im offenen Studiendesign [16].

Es wurden insgesamt 547 Erwachsene (≥ 65 Jahre) mit unbehandelter CLL eingeschlossen, für die eine Behandlung gemäß IWCLL-Kriterien (2008) [4] angezeigt war.

In der Studie wurden die 3 Therapien Bendamustin + Rituximab, Ibrutinib sowie Ibrutinib + Rituximab gegeneinander verglichen. In dem für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien relevanten Studienarm erhielten 182 Patientinnen und Patienten täglich 420 mg Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten.

PFS war der primäre Endpunkt der Studie, als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden unter anderem Gesamtüberleben und UEs erhoben. Die Patientinnen und Patienten wurden für 6 Monate bis 10 Jahre nachbeobachtet [16], die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 38 Monate. Die mediane Behandlungsdauer im Ibrutinib-Arm betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 32 Monate.

Aus der Publikation Woyach 2018 können 9 Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion identifiziert werden, die mit Ibrutinib therapiert wurden. Bei 15 Patientinnen und Patienten, die mit Ibrutinib therapiert wurden, wurde eine TP53-Mutation festgestellt. Es ist in der Publikation nicht konkret beschrieben, wie groß die Schnittmenge zwischen den Patientinnen und Patienten mit del17p und TP53-Mutation war. Des Weiteren liegen in der Publikation keine Auswertungen für eine gemeinsame Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit del17p und / oder TP53-Mutation vor.

Für die für Fragestellung 3 relevante Teilpopulation liegt in der Publikation von Woyach 2018 eine Auswertung über PFS bei Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion (N = 9) vor, die der pU für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien heranzieht.

Ahn 2018

In der Publikation von Ahn 2018 [13] wird eine 1-armige Phase II-Studie im offenen Studiendesign beschrieben.

Insgesamt wurden 86 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium war u. a. das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen CLL / SLL [4] in Kombination mit einer 17p-Deletion, einer TP53-Mutation oder einem Alter von ≥ 65 Jahren. Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden gemeinsam als 1-armige Studie ausgewertet. Zusätzlich wurden Auswertungen getrennt für die 51 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit TP53-Mutation (und ggf. 17p-Deletion) durchgeführt, sowie für die 35 Patientinnen und Patienten ohne TP53-Mutation im Alter

von ≥ 65 Jahren. Im Falle einer erhaltenen Vorbehandlung mussten seitdem 4 Wochen vergangen sein.

Ibrutinib wurde in einer Dosierung von 420 mg 1-mal täglich bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten gegeben.

Der primäre Endpunkt war das Gesamtansprechen nach 6 Monaten (beurteilt anhand der IWCLL-Kriterien (2008) [4]), weitere Endpunkte waren u. a. Gesamtüberleben, PFS und UEs. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,8 Jahre.

Von den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit TP53-Mutation waren 35 Patientinnen und Patienten therapienaiv. Diese wurden vom pU für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien herangezogen.

In der Publikation von Ahn 2018 werden für die für Fragestellung 3 relevante Teilpopulation keine Effektschätzungen berichtet, für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben liegen für die relevante Teilpopulation jedoch Kaplan-Meier-Kurven vor.

Vorgehen des pU

Für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien zu Fragestellung 3 stellt der pU für Ibrutinib + Obinutuzumab Ergebnisse aus seiner eigenen Studie iLLUMINATE sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ibrutinib Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Gesamtansprechen aus den Publikationen von Burger 2019, Woyach 2018 und Ahn 2018 [13-15] deskriptiv gegenüber. Aufgrund eines fehlenden dramatischen Effekts sowie der heterogenen Studiendesigns der berücksichtigten Studien und der damit verbundenen hohen Unsicherheit zieht der pU die Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran und sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Bewertung des vom pU vorgelegten Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der Einschätzung des pU zur Relevanz seines Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien ist sachgerecht.

Fehlende Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens

Bei einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist die Ergebnisunsicherheit hoch und Aussagen zum Zusatznutzen sind i. d. R. allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte möglich. Die Unterschiede in den vom pU präsentierten Ergebnissen sind für keinen Endpunkt ausreichend groß, als dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können.

Für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien liegen Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Gesamtansprechen vor. Für patientenrelevante weitere Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen

liegen keine Ergebnisse zum Vergleich vor. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist somit anhand des vom pU vorgelegten Vergleichs nicht möglich.

Der vom pU für Fragestellung 3 vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist aus diesen Gründen nicht für Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib geeignet und wird daher in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen und nicht weiter betrachtet.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab für diese Population nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Ibrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab	Zusatznutzen nicht belegt
2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab <i>oder</i> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ▪ Männer: Zusatznutzen nicht belegt
3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>		

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

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Die sich für die vorliegende Nutzenbewertung aus den Vorgaben des G-BA ergebenden relevanten Fragestellungen und zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Der pU benennt die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Fragestellung 1 und Fragestellung 3 entsprechend den Vorgaben des G-BA.

Da die Zulassung von Ofatumumab nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA zurückgezogen wurde [3] und Ofatumumab somit nicht mehr in Kombinationstherapien zur Verfügung steht, schränkt der pU für Fragestellung 2 die zweckmäßigen Vergleichstherapien abweichend von den Vorgaben des G-BA auf folgende Optionen ein:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab.

Aus diesen Optionen wählt der pU für Fragestellung 2 Chlorambucil + Obinutuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Das Vorgehen des pU ist adäquat.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens für Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab zur Behandlung Erwachsener mit nicht vorbehandelter CLL. Basierend auf dieser Fragestellung beschreibt der pU in Modul 4 A Abschnitt 4.2.1 die Aufteilung in die 3 vom G-BA festgelegten Teilpopulationen mit den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Fragestellung des pU ist sachgerecht.

Einschlusskriterien

Der pU legt jeweils Kriterien für den Ein- und Ausschluss von direkt vergleichenden Studien, Studien für einen indirekten Vergleich sowie weiteren Untersuchungen für einen Vergleich

einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Diese sind mit Ausnahme der nachfolgenden Punkte sachgerecht:

Intervention und Vergleichstherapie

Für einen indirekten Vergleich sowie für weitere Untersuchungen legt der pU die Ein- und Ausschlusskriterien nicht für die Interventionsseite (die zu bewertende Intervention Ibrutinib + Obinutuzumab), sondern ausschließlich für die jeweilige Vergleichsseite fest. Für einen indirekten Vergleich grenzt der pU die Einschlusskriterien zur Intervention sowie zur Vergleichstherapie auf Studien ein, die Chlorambucil + Obinutuzumab – seinen herangezogenen Brückenkomparator – mit Ibrutinib vergleichen. Für weitere Untersuchungen grenzt der pU das Einschlusskriterium Intervention auf Studien ein, in denen Ibrutinib untersucht wird. Damit berücksichtigt der pU ausschließlich Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und verzichtet auf den Einschluss von Studien mit der zu bewertenden Intervention Ibrutinib + Obinutuzumab. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und kann dazu führen, dass der pU bei der Studienselektion relevante Studien ausschließt (siehe Studienselektion in Abschnitt 2.7.3.1).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar, diese Endpunkte zieht der pU jedoch selbst nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der 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

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs 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. Dabei wurden keine weiteren relevanten Studien zu Ibrutinib + Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Für die Teilpopulation 3 hat der pU keine direkt vergleichende Evidenz gefunden. Aus diesem Grund hat er nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht.

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Chlorambucil + Obinutuzumab (Brückenkompator) 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 RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Chlorambucil + Obinutuzumab (Brückenkompator) durchgeführt.

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

Studienselektion

Seinen Angaben in den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend, hat der pU nicht nach Studien zu Ibrutinib + Obinutuzumab selektiert (siehe Abschnitt 2.7.2). RCTs, die Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab untersuchen, würden so

ausgeschlossen. Im vorliegenden Fall hat dies aber keine Konsequenz, weil keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab vorliegen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu Chlorambucil + Obinutuzumab ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Der pU identifiziert keine aus seiner Sicht für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs geeignete Studie mit Chlorambucil + Obinutuzumab. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

Weitere Untersuchungen

Für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für die Teilpopulation 3 führt der pU eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch. Der pU hat eine identische Suche in Studienregistern für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und weiteren Untersuchungen durchgeführt. Für die Recherche in bibliografischen Datenbanken wurde jedoch eine separate Suche durchgeführt.

Die Prüfung der Suche in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Ibrutinib durchgeführt.

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

Studienselektion

Seinen Angaben in den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend, hat der pU nicht nach Studien zu Ibrutinib + Obinutuzumab selektiert (siehe Abschnitt 2.7.2). Dies kann dazu führen, dass z. B. 1-armige Studien, die Ibrutinib + Obinutuzumab untersuchen, nicht berücksichtigt werden. Im vorliegenden Fall hat dies aber keine Konsequenz, weil keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab vorliegen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu Ibrutinib ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind (siehe Abschnitt 2.5).

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

Für Fragestellung 1 identifiziert der pU keine relevante Studie.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt

Der Studienpool des pU für Fragestellung 2 umfasst die Studie iLLUMINATE.

Die Studie iLLUMINATE ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib geeignet und wird für Fragestellung 2 eingeschlossen.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

Da der pU für Fragestellung 3 keine geeigneten Studien für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich identifiziert, nimmt er einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Der Studienpool des pU umfasst auf Seite der Intervention (Ibrutinib + Obinutuzumab) die Studie iLLUMINATE und auf Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib) die Publikationen von Burger 2019, Woyach 2018 und Ahn 2018 [13-15]. Der pU stellt den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien deskriptiv dar und zieht ihn nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Die vom pU vorgelegten Daten zu einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.5.1) und werden daher entsprechend der Einschätzung des pU in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Beschreibung des pU zu Studiendesign und Studienpopulation der von ihm eingeschlossenen Studie iLLUMINATE ist nachvollziehbar beschrieben, Angaben zur medianen Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzt. Eine ausführliche Beschreibung der Studie befindet sich in Abschnitt 2.4.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Auf die Bildung der relevanten Teilpopulationen wird in Abschnitt 2.4.1.2 ausführlich eingegangen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht davon aus, dass unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Dabei stützt er sich darauf, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten aus Europa stammt und weißer Abstammung ist. Des Weiteren lägen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirkten.

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

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet 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 RCTs. Er folgt dabei den vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (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, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie iLLUMINATE als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

In die Analysen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen gingen alle Ereignisse ein, die ab Studienbeginn und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Im Kontrollarm beträgt die geplante Dauer der Behandlung 6 Zyklen à 28 Tage, während im Interventionsarm eine Behandlung mit Ibrutinib kontinuierlich weitergeführt wurde. Daraus resultiert eine mediane Behandlungsdauer zum 2. Datenschnitt von 40,4 Monaten im Interventionsarm und 5,1 Monaten im Kontrollarm sowie eine mediane Beobachtungsdauer von 40,5 bzw.

6,1 Monaten. Ein Vergleich der beiden Behandlungsarme ist somit nur über einen Zeitraum der ersten etwa 6 Monate möglich, weil danach alle Zeiten der sich noch unter Risiko befindlichen Patientinnen und Patienten des Kontrollarms zensiert werden. Ereignisse im Interventionsarm nach diesem Zeitpunkt gehen damit nicht in die Schätzung des Hazard Ratios (HR) ein.

Bei Nebenwirkungsendpunkten der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer kommt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als verzerrender Faktor hinzu. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für SUEs, für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie die betrachteten spezifischen UEs – abweichend von der Bewertung des pU – als hoch eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Diese Einschätzung weicht von der Bewertung des pU ab, der ein niedriges Verzerrungspotenzial ableitet.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) basieren auf unterschiedlich langen Nachbeobachtungsdauern im Ibrutinib-Arm (40,1 Monate) und im Chlorambucil-Arm (21 Monate). Daraus resultiert ein zunehmend hoher und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte. Aufgrund dessen sowie wegen des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt deckt sich mit der Bewertung des pU.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU präsentiert zur Auswertung der Endpunkte Gesamtmortalität und Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen und verwendet Cox-Proportional-Hazards-Modelle mit Effektmaß Hazard Ratio (HR) stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS und Zytogenetik.

Darüber hinaus stellt der pU für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ergänzend Ergebnisse zu den Effektmaßen relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR) dar. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen sind diese Ergebnisse nicht informativ und werden nicht herangezogen.

Zur Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) verwendet der pU ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Visite und Baselinewert als feste Effekte sowie Patient als zufälliger Effekt. Zur Bewertung der klinischen

Relevanz zieht der pU standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD; mittels Hedges' g) basierend auf dem MMRM heran. Die konkrete Berechnung ist unklar, insbesondere wird nicht erklärt, wodurch die Schätzung der über die Behandlungsarme gepoolten Standardabweichung, die im ursprünglichen Hedges' g enthalten ist, ersetzt wird. Die Ergebnisse des pU wurden daher durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wurde Hedges' g unter Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten Mittelwertdifferenz (MD) und dem zugehörigen KI bestimmt, mit dem Ziel, bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren. Es ergaben sich identische Ergebnisse.

Insgesamt ist das Vorgehen des pU sachgerecht.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, verzichtet der pU folgerichtig auf die Beschreibung einer Methodik zur Durchführung von Metaanalysen.

Sensitivitätsanalysen

Der pU stellt keine Sensitivitätsanalysen zu Endpunkten, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, für die relevante Teilpopulation dar.

Um einer möglichen Unsicherheit zu begegnen, präsentiert der pU Sensitivitätsanalysen, in denen er für die eingeschlossenen Endpunkte zusätzlich Auswertungen für eine von ihm als konservativen Zuschnitt für FCR-ungeeignete Patientinnen und Patienten bezeichnete Teilpopulation darstellt (im Folgenden als konservativer Zuschnitt bezeichnet). In Abschnitt 2.4.1.2 werden die Kriterien beschrieben, anhand derer der pU die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung bildet. Von den dort beschriebenen Kriterien weicht er zur Bildung des konservativen Zuschnitts für das Kriterium Alter ab, für das er nun einen Schwellenwert von ≥ 70 Jahren anlegt. Zudem wird das Kriterium Komorbiditäten (erhoben über den CIRS) für den konservativen Zuschnitt nicht mehr berücksichtigt.

Komorbiditäten zum Zeitpunkt der ersten Therapie ist ein von Alter und Krankheitsstadium unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit CLL [17]. Des Weiteren sollen Komorbiditäten gemäß Leitlinie bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden [9,10]. Eine Betrachtung älterer Patientinnen und Patienten ohne Berücksichtigung der Komorbiditäten (unter Beibehaltung der übrigen Kriterien) führt daher nicht notwendigerweise zu einem konservativeren Zuschnitt. Aus diesem Grund wird die unter Abschnitt 2.4.1.2 beschriebene Operationalisierung als die geeignetere zur Bildung der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation angesehen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen auf Basis des konservativen Zuschnitts daher nicht weiter betrachtet.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie iLLUMINATE ausgewertet als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Der Endpunkt wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Die Erhebung von PFS erfolgte als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache oder bis zur Krankheitsprogression. Die Progression wurde dabei anhand modifizierter IWCLL-Kriterien (2008) [4] durch die Prüferärztin / den Prüferarzt bestimmt, wobei das Auftreten einer isolierten behandlungsabhängigen Lymphozytose nicht berücksichtigt wurde. Die Kriterien beinhalten Bewertungen zu Vergrößerungen von Lymphknoten, Leber oder Milz, zu Erhöhungen der Lymphozytenzahl, zu Zytopenie oder zu einer Richter-Transformation.

Der pU beschreibt das Therapieziel der Progressionsfreiheit als relevant, da unbehandelte oder unzureichend behandelte Patientinnen und Patienten z. B. unter belastenden Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden. Auch gebe PFS den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung an und mache den Studienverlauf somit früher interpretierbar als das Gesamtüberleben. Des Weiteren hebt der pU die Bedeutung des Endpunkts innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum hervor.

Da derzeit zur Patientenrelevanz des Endpunkts PFS kein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens bestehe, stellt der pU den Endpunkt unterstützend dar und zieht ihn nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Das vom pU beschriebene Therapieziel Progressionsfreiheit spiegelt sich wie vom pU beschrieben in Symptomatik und Nebenwirkungen wider und kann somit durch patientenrelevante Endpunkte dieser Endpunktkategorien erfasst und der Krankheitsverlauf beurteilt werden. Der ebenfalls in den Endpunkt PFS eingehende Tod aufgrund jeglicher Ursache wird über den eingeschlossenen Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt. PFS wird – in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens eingeschlossen.

- Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur Initiierung jeglicher Folgetherapie, einschließlich der vorgesehenen Zweitlinientherapie für Patientinnen und Patienten, die Chlorambucil + Obinutuzumab erhielten.

Die klinische Relevanz einer Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie begründet der pU damit, dass eine Folgetherapie ausschließlich dann begonnen werde, wenn eine ernsthafte Verschlechterung der Symptomatik oder Komplikationen drohten und somit die Lebensqualität gravierend sinke. Der pU stellt den Endpunkt ergänzend dar und zieht ihn nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Symptomatik und Nebenwirkungen können mit patientenrelevanten Endpunkten direkt erhoben werden. Auch für die Erhebung der Lebensqualität stehen geeignete Instrumente zur Verfügung, in der Studie iLLUMINATE war jedoch keine Erhebung von Endpunkten zur Lebensqualität geplant. Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie wird – in Übereinstimmung dem Vorgehen des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens eingeschlossen.

- Gesamtansprechen: nicht eingeschlossen

Das Gesamtansprechen war operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die während oder nach der Behandlung und vor Beginn einer Folgetherapie ein partielles Ansprechen oder besser erreicht hatten. Das Ansprechen wurde für den relevanten Datenschnitt von der Prüferärztin / vom Prüferarzt mittels modifizierter IWCLL-Kriterien (2008) [4,18] erhoben.

Die Patientenrelevanz begründet der pU mit der Aussagekraft des Endpunkts über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie und der damit verbundenen Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Der pU stellt den Endpunkt ergänzend dar und zieht ihn nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die Erhebung des Gesamtansprechens basiert auf Laborparametern, welche nicht per se patientenrelevant sind. Der Endpunkt Gesamtansprechen wird – in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens eingeschlossen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Auf der EQ-5D VAS können Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 bis 100 einstufen, dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand.

Der pU legt Auswertungen zur EQ-5D VAS vor, operationalisiert als Änderung zum Auswertungszeitpunkt (Progression oder Studienende) im Vergleich zu Baseline mittels MMRM. Die Auswertungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie iLLUMINATE wurden keine Endpunkte zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUEs: eingeschlossen
- Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU präsentiert für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs Ereigniszeitanalysen. In der Studie iLLUMINATE wurde ein Ereignis als Abbruch wegen UEs erfasst, wenn die Gabe von ≥ 1 der Kombinationspartner im Interventionsarm (Ibrutinib + Obinutuzumab) bzw. im Vergleichsarm (Chlorambucil + Obinutuzumab) aufgrund von UEs abgebrochen wurde. Die Therapie mit dem jeweils anderen Kombinationspartner wurde planmäßig weitergeführt.

Das Vorgehen des pU ist angesichts der Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sachgerecht (siehe Tabelle 10). Die Ereigniszeitanalysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Der pU legt Auswertungen zu verschiedenen UEs von besonderem Interesse vor. Diese Auswahl ist nur in Teilen adäquat. Des Weiteren werden spezifische UEs ergänzt, die der pU zwar darstellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)
- Schwere Blutungen (modifizierte SMQ)
- Herzerkrankungen (SOC, UEs)
- *Schwere Herzerkrankungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3): ergänzend dargestellt*
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)
- Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Übelkeit (PT, UEs)

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)

Bei dem Endpunkt schwere Blutungen handelt es sich um die Modifikation einer SMQ aus MedDRA (Version 17.0). Die modifizierte SMQ war präspezifiziert und umfasst alle schwerwiegenden oder CTCAE-Grad ≥ 3 Blutungen sowie Blutungen des zentralen Nervensystems jeglichen Schweregrads; Ereignisse, die auf Laborwerten basieren, sind nicht umfasst.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von kleiner 0,05 aus. Der pU berechnet den Test auf Interaktion basierend auf den für die Analyse der einzelnen Endpunkte eingesetzten Regressionsanalysen unter Verwendung eines zusätzlichen Interaktionsterms für Behandlung \times Subgruppe. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 A eine Vielzahl von Subgruppenmerkmalen (siehe Dossier Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.5), die in der eingeschlossenen Studie iLLUMINATE für den primären Endpunkt PFS (auf Basis der Gesamtpopulation der Studie) präspezifiziert waren. Folgende Subgruppenmerkmale werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Abstammung (weiß / nicht weiß)
- RAI Stadium (0–II / III–IV)
- ECOG PS (0 / 1–2)
- CIRS (≤ 6 / > 6)
- IGHV (nicht mutiert / mutiert)

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FCR legt der pU keine Daten aus weiteren Untersuchungen vor (siehe Abschnitt 2.3).

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht kommt

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab legt der pU keine Daten aus weiteren Untersuchungen vor.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib liegen keine geeigneten Daten aus weiteren Untersuchungen vor (siehe Abschnitt 2.5). Die Angaben des pU zu den von ihm deskriptiv dargestellten Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 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.

Die Aussagekraft der Nachweise beurteilt der pU auf Basis der Studie iLLUMINATE, in der Ibrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab verglichen wird. Aus der Studie zieht er Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen heran. Die Studie beurteilt er mit Evidenzstufe 1b und gibt an, dass die Ergebnisse aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

Das Verzerrungspotenzial der Studie iLLUMINATE beurteilt der pU als niedrig. Auf Endpunktebene beurteilt der pU das Verzerrungspotenzial für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs als niedrig und für den eingeschlossenen Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch.

In der Gesamtschau beurteilt der pU die Aussagekraft der Studie iLLUMINATE mit einer hohen Ergebnissicherheit und verbindet dies mit einem Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Auf die Studie iLLUMINATE und die aus der Studie eingeschlossenen Endpunkte wird in Abschnitt 2.4 ausführlich eingegangen.

Die Einschätzung des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ist sachgerecht, auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird in den Abschnitten 2.4.2.2 und 2.7.4.2 ausführlich eingegangen. Auf Basis der Auswertungen zur Studie iLLUMINATE können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für alle übrigen herangezogenen Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2). Die Gesamtschau zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens wird in Abschnitt 2.6 thematisiert.

2.7.8.2 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.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), sowie für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt (Teilpopulation 3), liegen laut pU keine bzw. keine geeigneten Daten vor, daher sieht er einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2), sieht der pU in der Gesamtschau eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und leitet daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Diesen Zusatznutzen stützt der pU auf einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen, welchen er aus den Ergebnissen zu den Endpunkten SUEs sowie schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ableitet. Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sieht der pU einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Zu Fragestellung 1 und Fragestellung 3 ist die Einschätzung des pU sachgerecht.

Zu Fragestellung 2 ergeben sich in der vorliegenden Nutzenbewertung Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Aussagesicherheit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.4.2.3 und 2.4.3). Die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (einschließlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) ist in Abschnitt 2.6 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab eingesetzt.

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

Der pU gibt in Modul 4 A Abschnitt 4.5.2 des Dossiers an, dass für Fragestellung 3 im Rahmen der systematischen Literaturrecherche keine Evidenz zu einem direkten oder zu einem adjustierten indirekten Vergleich identifiziert werden konnte. Aus diesem Grund wurde ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien basierend auf der Studie iLLUMINATE des pU sowie den Publikationen zu weiteren Studien von Burger 2019, Woyach 2018 und Ahn 2018 [13-15] dargestellt.

Der Begründung des pU für die Verwendung eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist sachgerecht. Die Ableitung eines Zusatznutzens ist auf Basis eines solchen Vergleichs allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte möglich. Die vom pU dargestellten Ergebnisse sind jedoch nicht ausreichend groß, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten (siehe Abschnitt 2.5.1). Für weitere relevante Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs liegen keine Ergebnisse zum Vergleich vor. Aus den Publikationen von Burger 2019, Woyach 2018 und Ahn 2018 [13-15] geht nicht hervor, dass diese Endpunkte erhoben bzw. für die jeweils relevanten Teilpopulationen ausgewertet wurden.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und 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. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Ibrutinib [5,6]. Ibrutinib ist als Einzelsubstanz und nun auch in Kombination mit Obinutuzumab zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich für die Zielpopulation folgende Teilpopulationen:

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt
- Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt
- Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien für Patientinnen und Patienten mit CLL in der Erstlinientherapie.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 2 Beschlüsse zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 [19,20].

In den Beschlüssen zu Ibrutinib wurden mit Bezug auf die Erstlinientherapie der CLL folgende Anzahlen ausgewiesen:

- 1810 Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt [19]. Dies entspricht Teilpopulation 1.
- 810 Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt [19]. Dies entspricht Teilpopulation 2.
- 220 Patientinnen und Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen [19]. Dies entspricht einem Teil der Teilpopulation 3 (Teilpopulation 3a).

- 200 bis 300 Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind [20]. Dies entspricht dem verbleibenden Teil der Teilpopulation 3 (Teilpopulation 3b).

Der pU bildet aus Teilpopulation 3b einen Mittelwert von 250 Patientinnen und Patienten und gibt in der Summe 470 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 3 an.

Anschließend nimmt er eine jährliche Steigerungsrate von 1 % an und rechnet somit die Teilpopulationen auf das Jahr 2019 hoch. Es ergeben sich laut pU insgesamt 3184 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgeteilt in 1865 Patientinnen und Patienten in Teilpopulation 1, 835 Patientinnen und Patienten in Teilpopulation 2 und 485 Patientinnen und Patienten in Teilpopulation 3.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den Beschlüssen beruhen auf Dossiers aus den Jahren 2014 und 2016 [21-23]. Wie in den entsprechenden Dossierbewertungen beschrieben, ist davon auszugehen, dass Teilpopulation 1 tendenziell überschätzt und Teilpopulation 2 sowie Teilpopulation 3a tendenziell unterschätzt sind [24]. Diese Einschätzung resultiert aus einer unzureichenden Übertragbarkeit der damals zugrunde gelegten Anteilswerte zum Gesundheitsstatus der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Die Angaben zu Teilpopulation 3b wurden aufgrund des methodischen Vorgehens bei der Herleitung als unsicher bewertet [25,26].

Bei der Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2019 ist nicht nachvollziehbar, aus welchem Grund der pU einen Mittelwert und nicht eine Spanne für Teilpopulation 3 zugrunde legt. Zudem wird die jährliche Steigerungsrate von 1 % zur Hochrechnung nicht begründet und ist daher unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU legt die Prognosen des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2018 zur Inzidenz und Angaben zur 10-Jahres-Prävalenz zu verschiedenen Leukämieformen zugrunde [27]. Er geht davon aus, dass sich die Angaben des RKI zur 10-Jahres-Prävalenz auf das Jahr 2018 beziehen. Den Erläuterungen des Berichts des RKI zur 5-Jahres-Prävalenz zufolge beziehen sie sich jedoch auf den Zeitpunkt 31.12.2014. Anschließend überträgt er die Anteile zur CLL des RKI an allen Neuerkrankungen innerhalb der verschiedenen Leukämieformen auf diese Inzidenz- sowie Prävalenzangaben und weist somit die jeweiligen Anzahlen zur CLL aus. Für die 10-Jahres-Prävalenz ist dies mit Unsicherheit behaftet, da sich die Anteile ausschließlich auf Neuerkrankungen beziehen.

Weiterhin nimmt er eine jährliche Steigerungsrate von 1 % sowohl für die Inzidenz als auch für die 10-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2023 an.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 2 Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.6). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für die Fragestellung 2 nach Geschlecht unterteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation für die Fragestellung 2 liegen im Dossier keine Angaben vor.

Als Annäherung kann die Verteilung der Männer und Frauen zur Inzidenz der CLL herangezogen werden. Im aktuellen Bericht des RKI befinden sich geschlechtsspezifischen Anteile der CLL an den Neuerkrankungen der Leukämien mit ICD (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) 91 bis 95 in Deutschland [28]. Daraus können geschlechtsspezifische Anzahlen zur Inzidenz der CLL gewonnen werden. Es ergeben sich somit für die Inzidenz der CLL eine entsprechende Geschlechterverteilung mit Anteilen der Frauen in Höhe von ca. 40 % und der Männer in Höhe von ca. 60 %.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die Vorgaben des G-BA zur zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL sind:

- Für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt:
 - FCR
- Für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt:
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab
- Für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt:
 - Ibrutinib

Die Kosten für Ofatumumab stellt der pU nicht dar. Die Zulassung von Ofatumumab wurde zurückgezogen [3].

3.2.1 Behandlungsdauer

Ibrutinib und Obinutuzumab

Laut aktueller Fachinformation soll die Behandlung mit Ibrutinib, auch in einer Kombinationstherapie, bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden [5,6]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus. Dies ist plausibel, da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist.

Der pU gibt an, dass der Kombinationspartner Obinutuzumab in einer Behandlung bestehend aus insgesamt 6 Zyklen verabreicht wird. Obinutuzumab wird im 1. Zyklus wie folgt dosiert: 100 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2, jeweils 1000 mg an Tag 8 und 15. In den Zyklen 2 bis 6 werden jeweils 1000 mg an Tag 1 appliziert (vergleiche Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften der Fachinformationen [5,6]).

Für die nachfolgenden Therapien FCR, Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab verweist der pU auf die Fachinformationen [7,8,29-32] und auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [9]. Die Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in den Fachinformationen größtenteils nicht aufgeführt. In der zitierten Literatur der Leitlinie der DGHO lassen sich die vom pU zugrunde gelegten Therapieschemata wiederfinden [15,33,34].

Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab

Die Behandlung besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Fludarabin (25 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) und Cyclophosphamid (250 mg/m² KOF) werden jeweils an Tag 1 bis 3 eines Zyklus intravenös verabreicht. Die Gabe von Rituximab erfolgt im 1. Zyklus an Tag 0 mit einer Dosierung von 375 mg/m² KOF und ab dem 2. Zyklus jeweils an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF.

Bendamustin und Rituximab

Die Therapie umfasst 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Jeweils an den Tagen 1 und 2 wird Bendamustin in einer Dosierung von 70 mg/m² KOF intravenös appliziert. Die Gabe von Rituximab erfolgt an Tag 0 des 1. Zyklus in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF und jeweils an Tag 1 der folgenden Zyklen in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF.

Chlorambucil und Rituximab

Die Therapie besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Patientinnen und Patienten erhalten Chlorambucil oral (0,5 mg/kg Körpergewicht) an den Tagen 1 und 15 eines Zyklus. Rituximab wird an Tag 1 eines Zyklus verabreicht (375 mg/m² KOF im 1. Zyklus, 500 mg/m² KOF ab dem 2. Zyklus). Der pU geht abweichend im 1. Zyklus von einer Gabe an Tag 0 aus. Dies hat keinen Einfluss auf die Kostenberechnung.

Chlorambucil und Obinutuzumab

Die Behandlung besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Chlorambucil wird jeweils an den Tagen 1 und 15 mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Obinutuzumab wird im 1. Zyklus wie folgt dosiert: 1000 mg aufgeteilt über Tag 1 und Tag 2 sowie jeweils 1000 mg an Tag 8 und 15. In den Zyklen 2 bis 6 werden jeweils 1000 mg an Tag 1 appliziert.

Ibrutinib

Laut Fachinformation soll die Behandlung mit Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden [5,6]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus. Dies ist plausibel, da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ibrutinib entsprechen der Fachinformation [5,6]. Die empfohlene tägliche Dosis für Ibrutinib sowohl in der Kombinations- als auch in der Monotherapie beträgt 420 mg.

Der Verbrauch der intravenös verabreichten Arzneimittel Bendamustin, Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab richtet sich nach der KOF, die der pU anhand der Dubois-Formel und den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 korrekt berechnet [35].

Die Dosis der oralen Applikation von Chlorambucil richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU berechnet den Verbrauch korrekt mithilfe des durchschnittlichen Körpergewichts gemäß der Daten des Mikrozensus aus dem Jahr 2017 [35].

Der zugrunde gelegte Verbrauch für Obinutuzumab in den Kombinationstherapien ist ebenfalls korrekt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2019 wieder. Der pU berücksichtigt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Ibrutinib setzt der pU Filmtabletten mit einer Wirkstoffstärke von 420 mg an. Die Hartkapseln mit jeweils 140 mg Ibrutinib und einer Packungsgröße von 120 Stück führen zu niedrigeren Jahrestherapiekosten.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Jahr greift der pU bei Fludarabin, Rituximab und Bendamustin auf Packungen zurück, die mehrere Flaschen beinhalten. Dabei beachtet er nicht den Verwurf, der aus der zeitlich begrenzten Therapie resultiert. Ebenso bleibt der Verwurf bei den Tabletten mit Chlorambucil unberücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt ausschließlich die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Somit vernachlässigt er die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. die Prämedikation bei Rituximab sowie Obinutuzumab und die praxisklinische Betreuung bei den intravenösen Therapien.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in Höhe von 106 451,98 € beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs unterschätzt. Für Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab liegen sie dennoch in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Jahrestherapiekosten von Ibrutinib beinhalten die Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 22.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert Kontraindikationen, Therapieabbrüche und stationäre Versorgungen, die die Anzahl der Patientinnen und Patienten in einer realen Versorgungssituation beeinflussen könnten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU legt Anzahlen aus den Beschlüssen aus dem Jahr 2016 zugrunde [19,20] und rechnet sie für das Jahr 2019 hoch. Die Anzahlen wurden damals als tendenziell überschätzt (Teilpopulation 1), tendenziell unterschätzt (Teilpopulation 2 sowie Teilgruppe von Teilpopulation 3) und unsicher (Teilgruppe von Teilpopulation 3) bewertet [24-26].

Die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapien beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab sowie für Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab sind plausibel bzw. in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den

Arzneimittelkosten der übrigen Kombinationstherapie sind aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs unterschätzt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Jahrestherapiekosten für Ibrutinib (Monotherapie) sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ibrutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab sind je nach Teilpopulation (Fragestellung 1 bis Fragestellung 3) unterschiedlich.

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Ibrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab	Zusatznutzen nicht belegt
2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab <i>oder</i> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ▪ Männer: Zusatznutzen nicht belegt
3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</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 Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ibrutinib + Obinutuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, davon	3184	Der pU legt Anzahlen aus den Beschlüssen aus dem Jahr 2016 zugrunde [19,20] und rechnet sie für das Jahr 2019 hoch. Die Anzahlen wurden damals als tendenziell überschätzt (Teilpopulation 1), tendenziell unterschätzt (Teilpopulation 2 sowie Teilgruppe von Teilpopulation 3) und unsicher (Teilgruppe von Teilpopulation 3) bewertet [24-26]. Als Annäherung zur Verteilung der Frauen und Männer in Teilpopulation 2 können die geschlechtsspezifische Anteile der Inzidenz der CLL herangezogen werden [28]. Diese betragen für Frauen ca.40 % und für Männer ca. 60 %.
	Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt (Teilpopulation 1)	1865	
	Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 2), davon	835	
	Frauen	keine Angaben im Dossier	
	Männer	keine Angaben im Dossier	
Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt (Teilpopulation 3)	485		
<p>a: Angabe des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Zulassung von Ofatumumab wurde nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA zurückgezogen [3]. Somit steht Ofatumumab nicht mehr in Kombinationstherapien für Teilpopulation 2 zur Verfügung.

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ibrutinib + Obinutuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	106 451,98 ^b	Die Arzneimittelkosten für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab sowie für Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab sind plausibel bzw. in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten der übrigen Kombinationstherapie sind aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs unterschätzt. Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt (Teilpopulation 1)	24 886,42 ^b	
Bendamustin + Rituximab	Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 2)	25 911,52 ^b	
Chlorambucil + Rituximab		20 213,68 ^b	
Chlorambucil + Obinutuzumab		28 865,48 ^b	
Ibrutinib	Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt (Teilpopulation 3)	77 912,90 ^c	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
<p>a: Angabe des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit 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 Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMBRUVICA® (Stand August 2019) entnommen und beziehen sich hier auf Anforderungen der Diagnostik für folgende Anwendungsgebiete:

- *Indiziert als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)*
- *Indiziert als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)*
- *Indiziert als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben*
- *Indiziert als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.*
- *Indiziert in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW*

Die aufgeführten Indikationsgebiete unterscheiden sich bezüglich Dosierung und deren Anpassungen, während die weiteren Anforderungen keine Unterschiede bezüglich der unterschiedlichen Indikationsgebiete aufweisen.

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA® kontraindiziert.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals:

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

Anforderungen an die Dosierung/Einnahme und Behandlungsdauer:

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms beträgt 560 mg einmal täglich.

Die empfohlene Dosis zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination beträgt 420 mg einmal täglich. Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström beträgt 420 mg einmal täglich.

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

Bei der Anwendung von IMBRUVICA® in Kombination mit Anti-CD20-Therapien wird empfohlen, IMBRUVICA® vor Rituximab oder Obinutuzumab anzuwenden, wenn beides am gleichen Tag gegeben wird.

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

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition. Gleichzeitige Einnahme soll vermieden werden. Falls dennoch erforderlich, bei gleichzeitiger Einnahme Reduzierung von IMBRUVICA® auf 140 mg (starke Inhibitoren) bzw. 280 mg (mäßige Inhibitoren) oder Unterbrechung bis zu 7 Tage.

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. Keine Daten zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen (mit und ohne Thrombozytopenie) beachten. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA® einnehmen. Gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Risiko für schwerwiegende Blutungen. Auf Anzeichen und Symptome für Blutungen ist zu achten. 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 Infektionsanzeichen, Fieber, Neutropenien. Bei neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen/Symptomen bei der Differentialdiagnose eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie in Betracht ziehen. 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, Hepatitis-B-Reaktivierung, Hypertonie, indikative Symptome für interstitielle Lungenerkrankungen, entsprechende Maßnahmen falls erforderlich. Arzneimittelinteraktionen gemäß Fachinformation beachten. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit und bis zu 3 Monate nach Therapieende. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft. Unterbrechung während der Stillzeit. Geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. 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. European Medicines Agency. Arzerra: withdrawal of the marketing authorisation in the European Union; EMA/149805/2019 [online]. 2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.
4. 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.
5. Janssen. IMBRUVICA 140 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 20.09.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Janssen. IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 20.09.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Roche. Gazyvaro: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 04.09.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Aspen. Leukeran 2mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 04.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Leitlinie [online]. 2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.
10. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2018. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/>.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4102/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_TrG.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
13. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood* 2018; 131(21): 2357-2366.
14. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019; 133(10): 1011-1019.
15. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2517-2528.
16. National Cancer Institute. Rituximab and bendamustine hydrochloride, rituximab and ibrutinib, or ibrutinib alone in treating older patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: tabular view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.06.2019 [Zugriff: 31.10.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01886872?view=record>.
17. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 2014; 99(6): 1095-1100.
18. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30(23): 2820-2822.
19. 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 (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_BAnz.pdf.
20. 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 [online]. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.

21. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 23.06.2016 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/244/#tab/dossier>.
22. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 22.10.2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/#tab/dossier>.
23. Gilead Sciences. Idelalisib (Zydelig): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.10.2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/#tab/dossier>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-39 [online]. 29.09.2016 [Zugriff: 29.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 441). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-39_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-11 [online]. 27.01.2015 [Zugriff: 10.02.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 272). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-11_Ibrutinib_Bewertung-35a-Abs-1-Satz10-SGB-V.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 22.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 267). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
27. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.
28. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=2B480F215DDE4268CB2F828E2CE4C5C1.2_cid381?_blob=publicationFile.
29. Genzyme Europe. Fachinformation Fludara; Stand: November 2018. 2018.
30. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Truxima 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2019. 2019.
31. Baxter Oncology. Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Mai 2015. 2015.

32. Accord Healthcare. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juli 2017. 2017.
33. 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.
34. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1101-1110.
35. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Anhang A – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

A.1 – Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, Studie iLLUMINATE, 2. Datenschnitt (26.02.2019)

A.1.1 – Mortalität

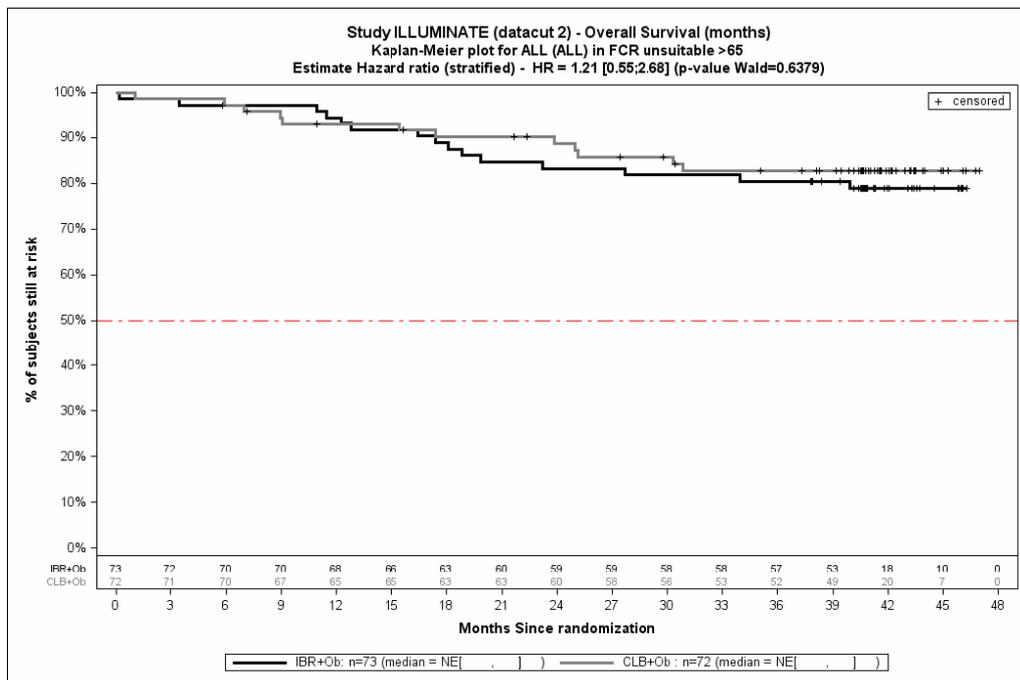


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

A.1.2 – Nebenwirkungen

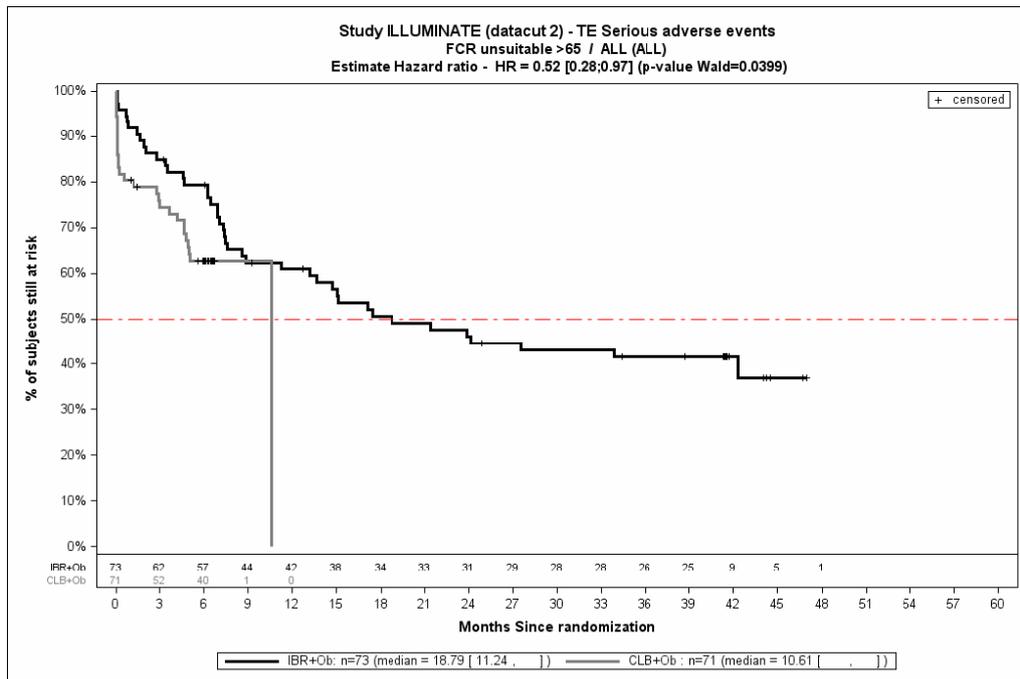


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

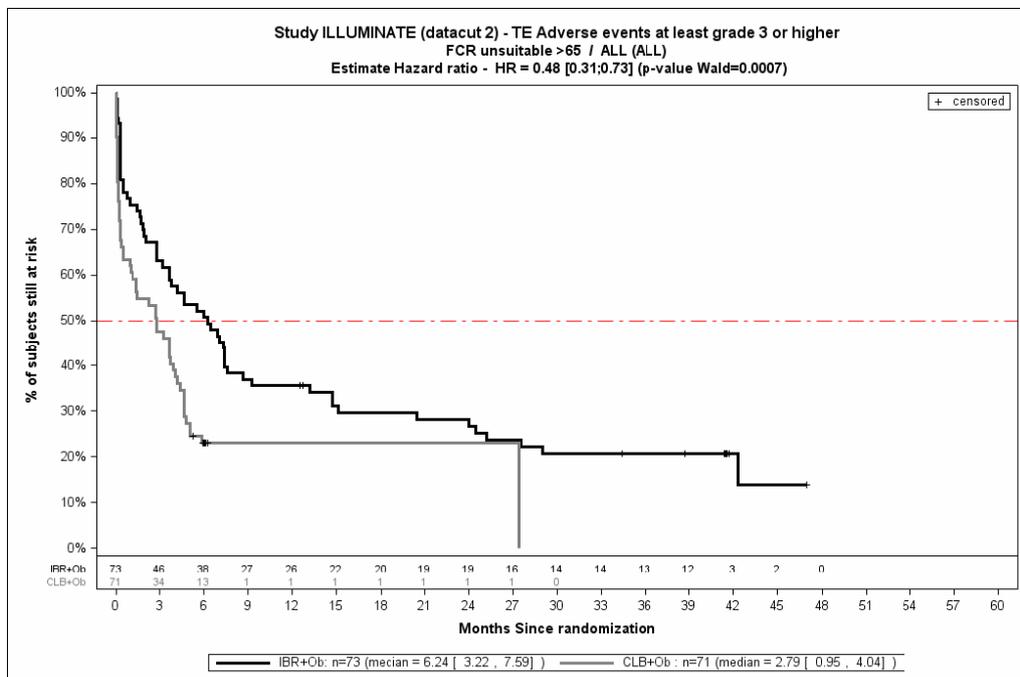


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

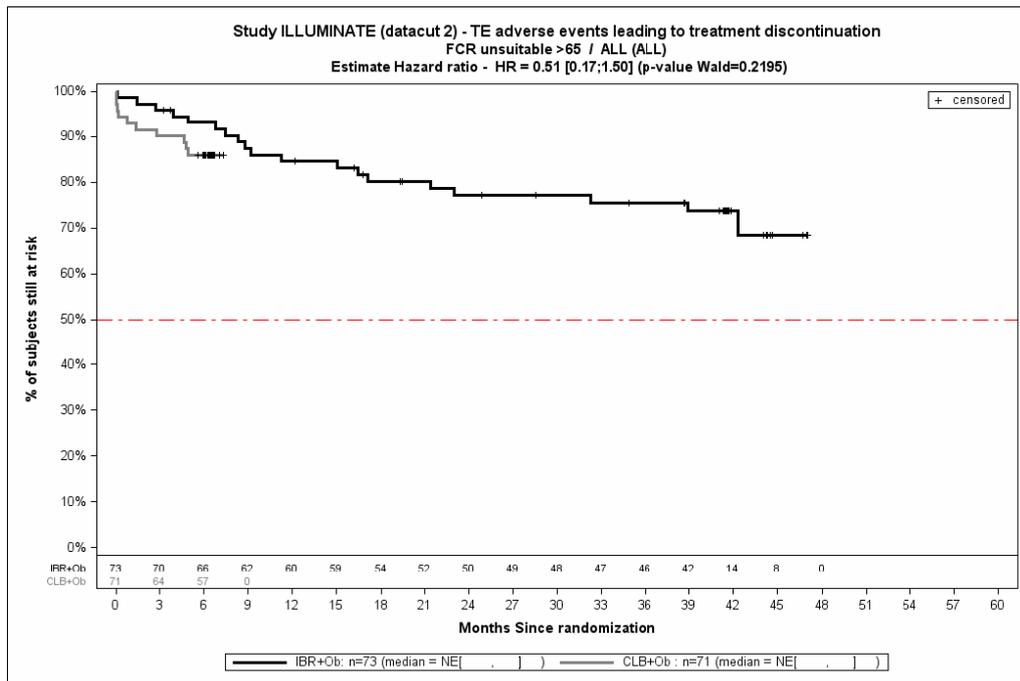


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

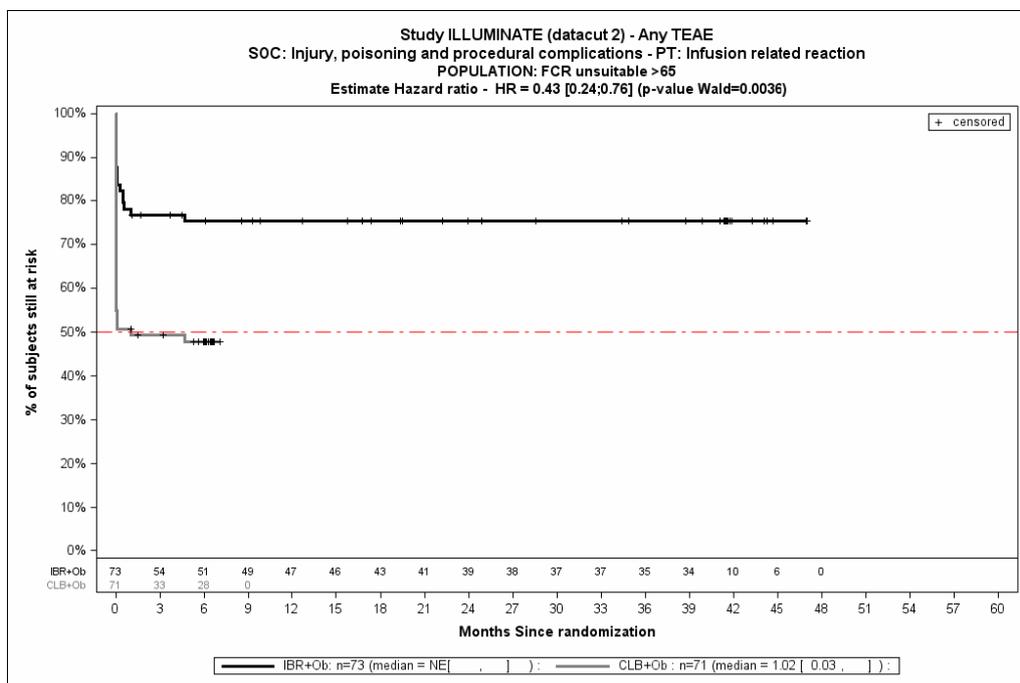


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

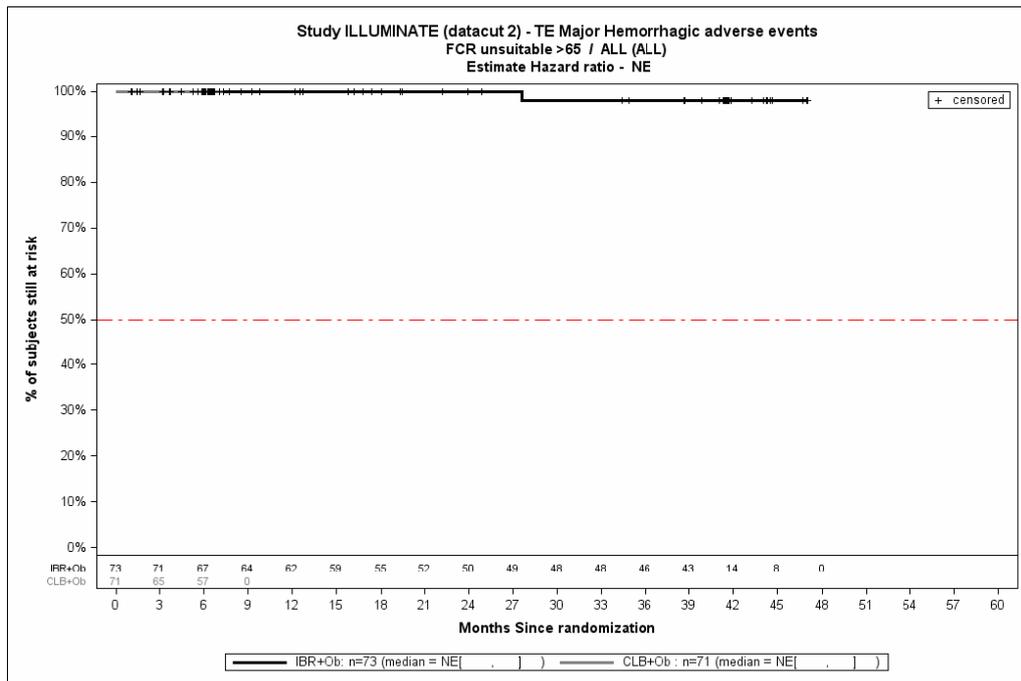


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für schwere Blutungen (modifizierte SMQ) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

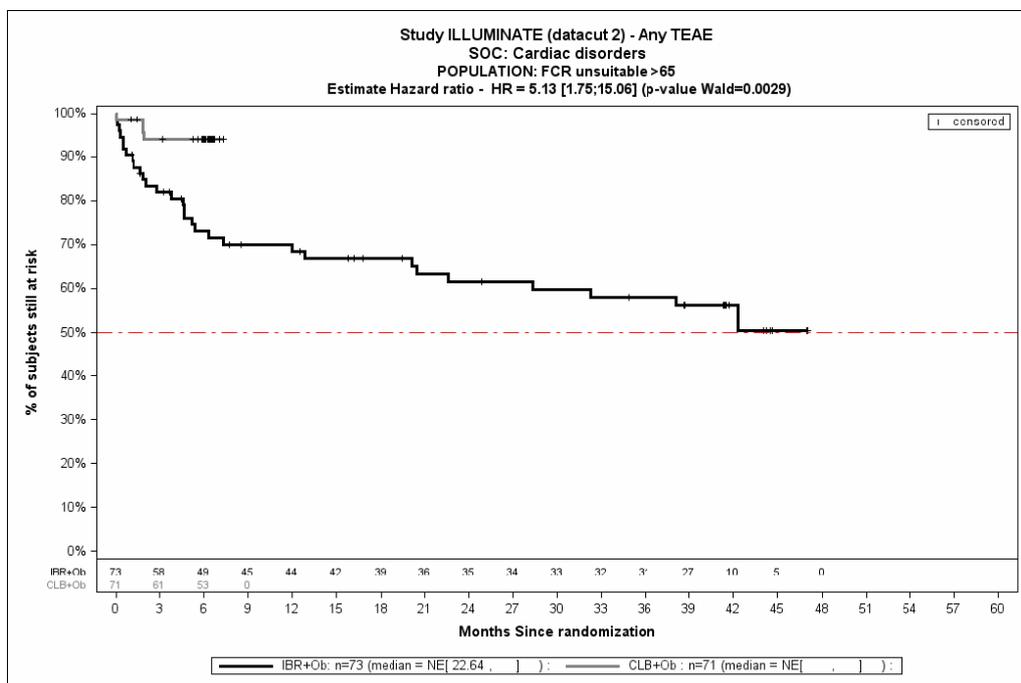


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Herzerkrankungen (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

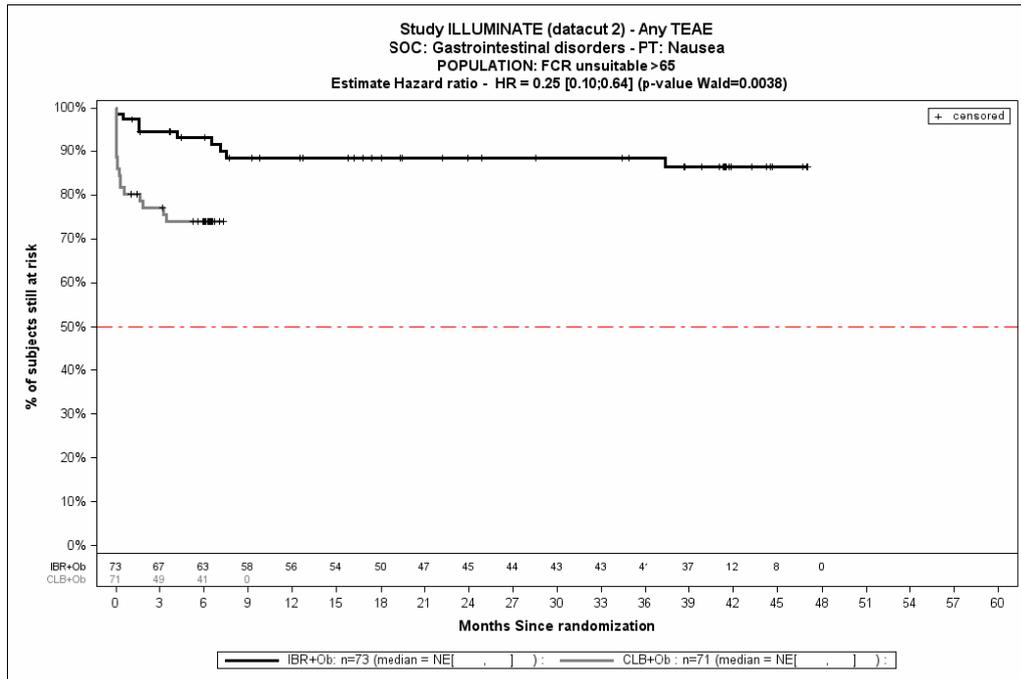


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

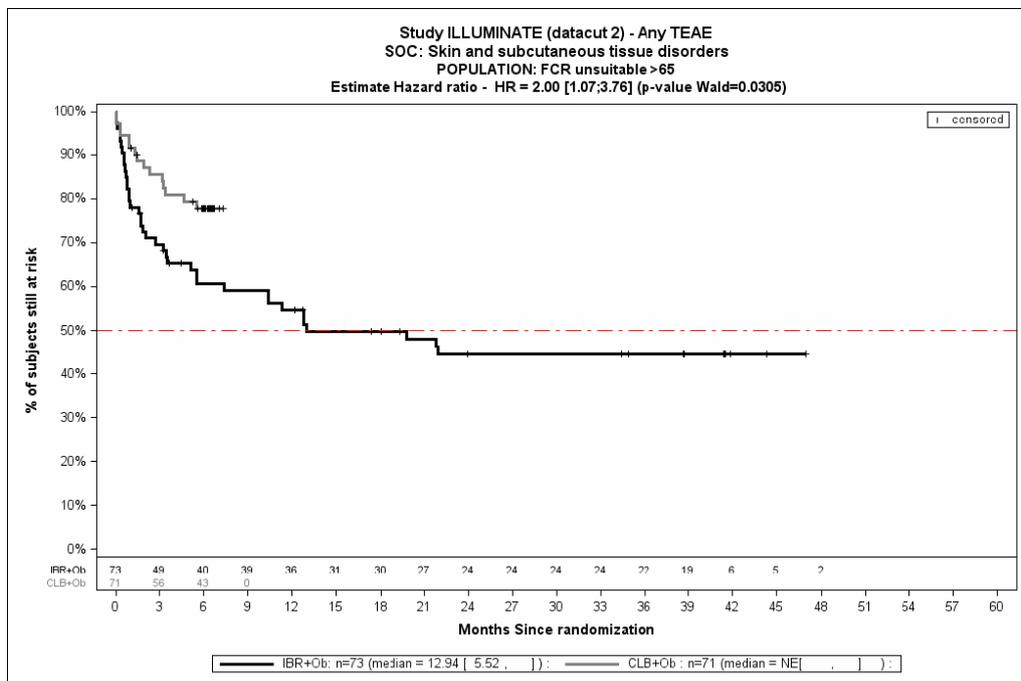


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

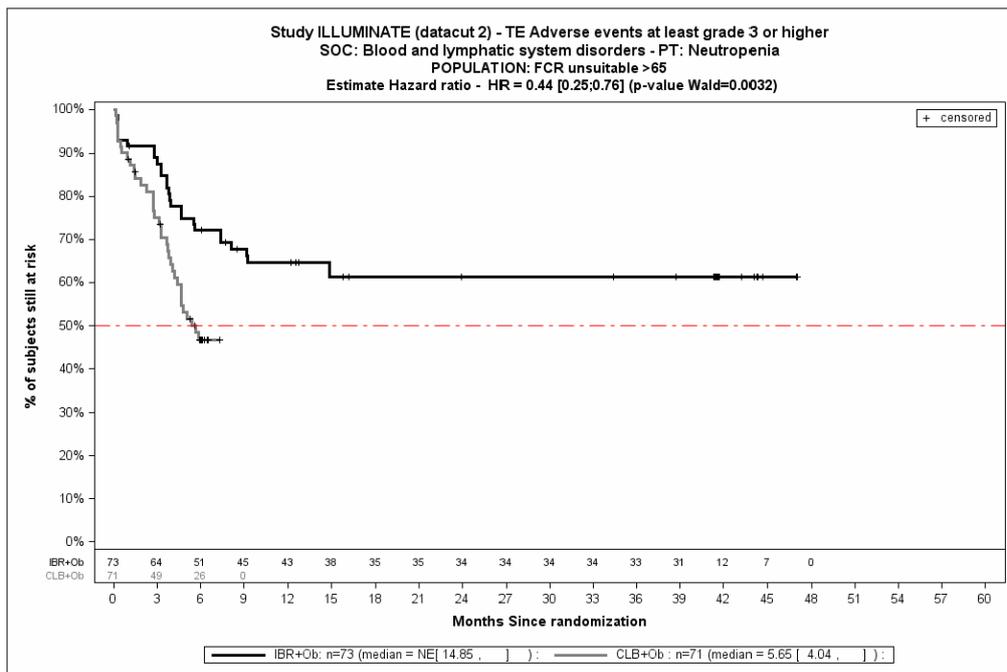


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Für das spezifische UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) liegt für die relevante Teilpopulation zum 2. Datenschnitt keine Kaplan-Meier-Kurve vor.

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Obinutuzumab N = 73	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 71
iLLUMINATE		
Gesamtrate UEs	72 (98,6)	69 (97,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53 (72,6)	54 (76,1)
Neutropenie	33 (45,2)	46 (64,8)
Thrombozytopenie	27 (37,0)	18 (25,4)
Anaemie	14 (19,2)	17 (23,9)
Spontanhaematom	8 (11,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53 (72,6)	38 (53,5)
Diarrhoe	21 (28,8)	9 (12,7)
Obstipation	11 (15,1)	8 (11,3)
Abdominalschmerz	9 (12,3)	2 (2,8)
Uebelkeit	9 (12,3)	18 (25,4)
Dyspepsie	8 (11,0)	2 (2,8)
Erbrechen	6 (8,2)	9 (12,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	53 (72,6)	28 (39,4)
Infektion der oberen Atemwege	11 (15,1)	3 (4,2)
Nasopharyngitis	10 (13,7)	0 (0)
Pneumonie	10 (13,7)	5 (7,0)
Harnwegsinfektion	10 (13,7)	5 (7,0)
Konjunktivitis	9 (12,3)	1 (1,4)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	40 (54,8)	26 (36,6)
Arthralgie	18 (24,7)	10 (14,1)
Rueckenschmerzen	13 (17,8)	9 (12,7)
Muskel spasmen	10 (13,7)	5 (7,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	38 (52,1)	15 (21,1)
Ausschlag makulo-papuloes	12 (16,4)	2 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (50,7)	38 (53,5)
Fieber	13 (17,8)	16 (22,5)
Ermuedung	12 (16,4)	9 (12,7)
Asthenie	7 (9,6)	11 (15,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Obinutuzumab N = 73	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 71
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (47,9)	30 (42,3)
Husten	18 (24,7)	9 (12,7)
Dyspnoe	6 (8,2)	10 (14,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (43,8)	44 (62,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	18 (24,7)	37 (52,1)
Herzerkrankungen	30 (41,1)	4 (5,6)
Vorhofflimmern	12 (16,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (38,4)	25 (35,2)
Schwindelgefuehl	11 (15,1)	4 (5,6)
Kopfschmerz	6 (8,2)	10 (14,1)
Augenerkrankungen	27 (37,0)	10 (14,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	25 (34,2)	17 (23,9)
Hyperurikaemie	8 (11,0)	0 (0)
Untersuchungen	21 (28,8)	16 (22,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (20,5)	7 (9,9)
Psychiatrische Erkrankungen	14 (19,2)	9 (12,7)
Angst	8 (11,0)	4 (5,6)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (17,8)	7 (9,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	11 (15,1)	5 (7,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (11,0)	4 (5,6)

a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Obinutuzumab N = 73	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 71
SOC^a		
PT^a		
iLLUMINATE		
Gesamtrate SUEs	42 (57,5)	27 (38,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (21,9)	9 (12,7)
Pneumonie	6 (8,2)	4 (5,6)
Herzerkrankungen	9 (12,3)	0 (0)
Vorhofflimmern	4 (5,5)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (12,3)	3 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (11,0)	1 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (8,2)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (8,2)	7 (9,9)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2 (2,7)	4 (5,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (6,8)	7 (9,9)
febrile Neutropenie	3 (4,1)	5 (7,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (5,5)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,4)	5 (7,0)
Tumorlysesyndrom	0 (0)	4 (5,6)
a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige UEs CTCAE \geq Grad 3 – RCT, direkter Vergleich:

Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Obinutuzumab N = 73	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 71
iLLUMINATE		
Gesamtrate UEs CTCAE \geq 3	58 (79,5)	55 (77,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	35 (47,9)	41 (57,7)
Neutropenie	27 (37,0)	35 (49,3)
Thrombozytopenie	15 (20,5)	7 (9,9)
febrile Neutropenie	4 (5,5)	6 (8,5)
Anaemie	2 (2,7)	6 (8,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (24,7)	11 (15,5)
Pneumonie	8 (11,0)	4 (5,6)
Herzerkrankungen	10 (13,7)	0 (0)
Vorhofflimmern	5 (6,8)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (9,6)	0 (0)
Untersuchungen	7 (9,6)	2 (2,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (8,2)	8 (11,3)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2 (2,7)	6 (8,5)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (8,2)	2 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (8,2)	2 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (6,8)	2 (2,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (6,8)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (5,5)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (4,1)	6 (8,5)
a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich:
Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Obinutuzumab N = 73	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 71
iLLUMINATE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	19 (26,0)	10 (14,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (5,5)	1 (1,4)
bronchopulmonale Aspergillose	1 (1,4)	0 (0)
Pneumonie	1 (1,4)	0 (0)
Prostatainfektion	1 (1,4)	0 (0)
Atemwegsinfektion	1 (1,4)	0 (0)
Sepsis	0 (0)	1 (1,4)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (5,5)	1 (1,4)
Adenokarzinom des Magens	1 (1,4)	0 (0)
Kolonkarzinom	1 (1,4)	0 (0)
myelodysplastisches Syndrom	1 (1,4)	0 (0)
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (1,4)	0 (0)
Keratoakanthom	0 (0)	1 (1,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	3 (4,1)	3 (4,2)
Thrombozytopenie	2 (2,7)	1 (1,4)
Anaemie aplastisch	1 (1,4)	0 (0)
Anaemie	0 (0)	1 (1,4)
febrile Neutropenie	0 (0)	1 (1,4)
Herzerkrankungen	3 (4,1)	0 (0)
Vorhofflimmern	1 (1,4)	0 (0)
Herzstillstand	1 (1,4)	0 (0)
ventrikuläre Extrasystolen	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (4,1)	1 (1,4)
Stomatitis	2 (2,7)	0 (0)
Diarrhoe	1 (1,4)	0 (0)
Erbrechen	0 (0)	1 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,7)	0 (0)
apoplektischer Insult	1 (1,4)	0 (0)
Hemianopie	1 (1,4)	0 (0)
Untersuchungen	1 (1,4)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (1,4)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich:

Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Obinutuzumab N = 73	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 71
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,4)	0 (0)
Osteoarthritis	1 (1,4)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	4 (5,6)
unabsichtliche Überdosierung	0 (0)	1 (1,4)
Kraniozerebrale Verletzung	0 (0)	1 (1,4)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	2 (2,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (1,4)
Tumorlysesyndrom	0 (0)	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (2,8)
akute respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (1,4)
Dyspnoe	0 (0)	1 (1,4)

a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – erhaltene Folgetherapien der Gesamtpopulation in der Studie iLLUMINATE

Tabelle 27: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Gesamtpopulation der Studie iLLUMINATE, 1. Datenschnitt [26.03.2018])

Studie Folgetherapie Wirkstoff oder Wirkstoffkombination	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Ibrutinib + Obinutuzumab N = 113	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 116
iLLUMINATE		
Gesamt	4 (3,5)	51 (44,0)
Jegliche Ibrutinib-haltige Folgetherapie	k. A.	46 (39,7)
Cross-over zu Ibrutinib-Folgetherapie	k. A.	42 (36,2)
Kommerzielle Ibrutinib-Folgetherapie	k. A.	5 (4,3)
Jegliche andere Folgetherapie als Ibrutinib	4 (3,5)	6 (5,2)
Systemische Therapie	4 (3,5)	6 (5,2)
Azacitidin	1 (0,9)	0 (0)
BR	1 (0,9)	0 (0)
Chlorambucil + Prednison	0 (0)	1 (0,9)
Dexamethason	0 (0)	1 (0,9)
Methylprednisolon	0 (0)	1 (0,9)
Proteinkinaseinhibitoren	0 (0)	1 (0,9)
R-CHOP	1 (0,9)	0 (0)
R-HOP	0 (0)	1 (0,9)
Rituximab + Cyclophosphamid	0 (0)	1 (0,9)
Venetoclax	1 (0,9)	1 (0,9)
BR: Bendamustin + Rituximab; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-HOP: Rituximab in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, 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 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 Person 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	Frage 7
Höllein, Alexander	ja	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?