



IQWiG-Berichte – Nr. 1017

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

Dossierbewertung

Auftrag: A20-88
Version: 1.0
Stand: 23.12.2020

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

01.10.2020

Interne Auftragsnummer

A20-88

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, Rotkreuzklinikum, 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

- Helmut Hörn
- Christiane Balg
- Klaus Gossens
- Charlotte Hecker
- Michaela Florina Kerekes
- Anke Schulz
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ibrutinib, Rituximab, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung, NCT02048813

Keywords: Ibrutinib, Rituximab, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT02048813

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1.1 Informationsbeschaffung	12
2.3.1.2 Eingeschlossene Studien	12
2.3.1.3 Studiencharakteristika	13
2.3.1.3.1 Studien- und Interventionscharakteristika	13
2.3.1.3.2 Geplante Behandlungsdauer und Nachbeobachtung	17
2.3.1.3.3 Datenschnitte	18
2.3.1.3.4 Auswertungsmethodik	19
2.3.1.3.5 Charakterisierung der Population	19
2.3.1.3.6 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien	22
2.3.1.3.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	24
2.3.1.3.8 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	24
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	25
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	27
2.3.2.3 Ergebnisse	29
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	37
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	38
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	42

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt.....	44
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	44
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	45
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	45
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	45
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	46
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	46
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	48
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	48
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	48
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	48
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	48
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	50
3.2.1 Behandlungsdauer	50
3.2.2 Verbrauch	51
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	52
3.2.6 Versorgungsanteile	53
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	54
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	54
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	55
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	56
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57

5	Literatur	60
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt		
	A.1 – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben	64
	A.2 – Kaplan-Meier-Kurven zu den Nebenwirkungen	67
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt		
	Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	85
		92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab.....	3
Tabelle 3: Ibrutinib + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt).....	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR- Therapie infrage kommt)	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt).....	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt).....	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt).....	21
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt).....	23
Tabelle 11: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt).....	24
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)	26
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt).....	28
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR- Therapie infrage kommt)	30
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)	33
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)	39
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt).....	43
Tabelle 18: Ibrutinib + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46

Tabelle 19: Ibrutinib + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	54
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	55
Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	56
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt).....	86
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)	89
Tabelle 24: Abbrüche mindestens 1 Therapiekomponente wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1, ergänzend dargestellt).....	64
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 2).....	65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 2, Sensitivitätsanalyse)	66
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	67
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu Abbruch wegen UEs ≥ 1 Komponente (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	68
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu Blutungen – Kontusion (PT, UE) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	70
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	71
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	72
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Übelkeit (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1).....	73
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu Obstipation (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1).....	74
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu Erbrechen (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1).....	75
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu Appetit vermindert (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	76
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu Pollakisurie (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1).....	77
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	78
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zu Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	79
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu febrile Neutropenie (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	80
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	81
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zu Leukozytose (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	82

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	83
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu Hyperglykämie (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)	84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
11q-Deletion	Deletion des langen Arms von Chromosom 11
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-ACRIN	Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + 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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Small lymphocytic Lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TOI	Trial Outcome Index
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

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 01.10.2020 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.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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 Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der 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 01.10.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab (im Folgenden „Ibrutinib + Rituximab“) im Vergleich zur 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. Tabelle 2 zeigt die daraus resultierenden 3 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	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.
17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

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

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit einer Deletion des kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) und / oder Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen 3 Fragestellungen.

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

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für Fragestellung 1 besteht aus der Studie ECOG-E1912. Diese ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Rituximab mit FCR, die ausschließlich in den USA durchgeführt wurde.

In die Studie ECOG-E1912 wurden Erwachsene (zwischen 18 und 70 Jahre alt) mit jeweils unbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 haben und durften keine 17p-Deletion aufweisen.

Der pU legt Auswertungen für die relevante Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, für die eine FCR-Therapie gemäß den Kriterien der Fachinformationen und der Leitlinien infrage kam. Dies sind 141 der 354 Patientinnen und Patienten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 65 der 175 Patientinnen und Patienten im FCR-Arm.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Ibrutinib + Rituximab gemäß der Fachinformation für Ibrutinib. Demgemäß wurde Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten gegeben. Die Gabe von Rituximab war im Interventionsarm auf die Zyklen 2 bis 7 beschränkt. Im Kontrollarm erfolgte die Behandlung in den Zyklen 1 bis 6, wobei Fludarabin und Cyclophosphamid als Kombinationspartner von

Rituximab gemäß der Fachinformation für Rituximab gegeben wurden. Die Gabe von Rituximab weicht leicht von den Empfehlungen der Fachinformation ab, da die Dosis für Zyklus 1 nicht als gesamte Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. an Tag 1 verabreicht wurde, sondern in 2 Teildosen (50 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und 325 mg/m² KOF i. v. an Tag 2) aufgeteilt worden war. Die Studienbehandlung wurde jederzeit beim Eintreten von mindestens 1 der folgenden Abbruchkriterien beendet: Krankheitsprogression (beurteilt anhand der IWCLL-Kriterien von 2008), Tod, Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Morbidität und unerwünschte Ereignisse.

Die Studie ECOG-E1912 ist noch laufend, und es liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war 24 bis 27 Monate nach Abschluss der Rekrutierung geplant und wurde am 17.07.2018 durchgeführt. Ausgewertet wurden alle Endpunkte. Mit dem 1. Datenschnitt wurde das präspezifizierte Wirksamkeitskriterium für das PFS erreicht. Der 2. Datenschnitt erfolgte auf Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur; er umfasst nur das PFS und das Gesamtüberleben und wurde am 02.08.2019 durchgeführt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden mit Ausnahme des Gesamtüberlebens die Ergebnisse des 1. Datenschnitts 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.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für die übrigen Endpunkte lässt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, aussprechen.

Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse (UEs) Lymphozytenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (definiert jeweils als bevorzugter Begriff [PT] gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA], schwere UEs [Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3]) ist die Ergebnissicherheit trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht verringert, da der beobachtete Effekt sehr groß ist.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Haupt- als auch in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich

zu FCR. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Morbidität

Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia – Trial Outcome Index (FACT-Leu-TOI)

Für den Morbiditätsendpunkt FACT-Leu-TOI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der FACT-Leu-TOI wurde abweichend vom Vorgehen des pU der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen somit keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Kontrollarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 9 Monate nach Randomisierung abbildet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs liegen keine Ergebnisse vor, da die Datenerhebung eine Auswertung im Vergleich der beiden Behandlungsarme nicht zulässt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Blutungen

Schwere Blutungen (Standardized MedDRA Query [SMQ] Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) liegen keine Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs)

Für den Endpunkt Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs) legt der pU lediglich die Anteile pro Studienarm an Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Eine Effektschätzung und ein p-Wert basierend auf einer Ereigniszeitanalyse präsentiert der pU nicht. Somit liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Kontusion (PT, UEs)

Für die spezifischen UEs Kontusion (PT, UEs), einem Teil der SMQ Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Rituximab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektion der oberen Atemwege (PT, UE)

Für die spezifischen UEs Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Die Ergebnisse aller weiteren spezifischen UEs werden im Folgenden entsprechend der Effektrichtung zusammenfassend beschrieben.

Weitere spezifische UEs zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab

Zytopenien: Lymphozytenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die spezifischen UEs Lymphozytenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Daraus ergibt sich für die Endpunkte febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Für die Endpunkte Lymphozytenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ergibt sich aufgrund der Größe der jeweiligen beobachteten Effekte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Hyperglykämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die spezifischen UEs Hyperglykämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Übelkeit, Obstipation, Erbrechen und Appetit vermindert (jeweils PT, UE)

Für die spezifischen UEs Übelkeit, Obstipation, Erbrechen und Appetit vermindert (jeweils PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Pollakisurie (PT, UEs)

Für den Endpunkt Pollakisurie (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Weitere spezifische UEs zum Nachteil von Ibrutinib + Rituximab

Lymphozytenzahl erhöht und Leukozytose (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die spezifische UEs Lymphozytenzahl erhöht und Leukozytose (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Rituximab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

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

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

Ergebnisse für Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab 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 des Wirkstoffs Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte, die mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben, Lymphozytenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (jeweils Hinweis) die Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts haben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Auf der Ebene der Nebenwirkungen ergibt sich für die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein geringerer Schaden geringen Ausmaßes und für die Abbrüche wegen UEs ein geringerer Schaden beträchtlichen Ausmaßes mit jeweils der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Innerhalb der schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend positive und wenige negative Effekte.

Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Ergebnisse vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FCR.

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

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab bei Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab für diese Population nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab für diese Population nicht belegt.

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

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

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
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. 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53			

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 Rituximab (im Folgenden „Ibrutinib + Rituximab“) im Vergleich zur 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. Tabelle 4 zeigt die daraus resultierenden 3 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	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. 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53		

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

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) und / oder Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Der pU folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen 3 Fragestellungen.

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 Therapie mit FCR infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib (Stand zum 03.08.2020)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ibrutinib (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ibrutinib (letzte Suche am 07.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 08.10.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.2 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
E1912/ PCYC-1126e-CA (ECOG-E1912 ^c)	ja	nein ^d	ja ^d	ja [3-5]	ja [6]]	ja [7]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Die Studie wird im Folgenden mit dieser Kurzbezeichnung genannt. d. Die Studie wurde von der ECOG-ACRIN-Gruppe durchgeführt und vom NCI gesponsert. ECOG-ACRIN: Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; NCI: National Cancer Institute; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.1.3 Studiencharakteristika

2.3.1.3.1 Studien- und Interventionscharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ECOG-E1912	RCT, offen, parallel	Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem, behandlungsbedürftiger CLL / SLL ^b ohne 17p-Deletion im Alter ≥ 18 Jahre bis ≤ 70 Jahre und ECOG-PS: 0–2	Ibrutinib + Rituximab (N = 354) FCR (N = 175) davon relevante Teilpopulation ^c : Ibrutinib + Rituximab (n = 141) FCR (n = 65)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Tod, (Rituximab im Interventionsarm und FCR im Kontrollarm maximal 6 Zyklen) Beobachtung ^d : bis 10 Jahre ab Studieneinschluss	201 Zentren in den USA 03/2014–laufend Datenschnitte: 17.07.2018 ^e 02.08.2019 ^f	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UEs
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. CLL-Diagnose in Übereinstimmung mit den NCI- oder IWCLL-Kriterien oder SLL-Diagnose in Übereinstimmung mit den WHO-Kriterien c. nicht vorbehandelte CLL-Patientinnen und -Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. e. 1. Interimsanalyse war geplant 24–27 Monate nach Abschluss der Rekrutierung (Auswertung aller Endpunkte). f. von der EMA angeforderte Analyse für PFS und Gesamtüberleben 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NCI: National Cancer Institute; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ECOG-E1912	Ibrutinib 420 mg, oral, 1-mal/Tag^a (ab Tag 1) + Rituximab Zyklus 2: 50 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 325 mg/m² KOF i. v. an Tag 2 Zyklen 3–7: 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 Eine Zykluslänge entspricht 28 Tagen. Dosisanpassungen: ▪ Ibrutinib: bei UEs CTCAE-Grad ≥ 3 Unterbrechung der Behandlung bis CTCAE-Grad ≤ 1 erreicht, danach Wiederaufnahme bei reduzierter Dosis (um jeweils 140 mg/Tag) mit der Möglichkeit Reeskalation nach 2 Zyklen; ▪ Abbruch der Behandlung ab dem 4. Auftreten eines UE im Zusammenhang mit Ibrutinib, oder bei > 60 Tagen Unterbrechung wegen nicht toxisitätsbedingter UEs ▪ keine Dosisanpassungen für Rituximab; bei Abbruch der Behandlung mit Rituximab konnten die anderen Behandlungskomponenten weitergegeben werden	Fludarabinphosphat 25 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 2 und 3 (Zyklen 1–6) + Cyclophosphamid 250 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 2 und 3 (Zyklen 1–6) + Rituximab Zyklus 1: 50 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 325 mg/m² i. v. an Tag 2 Zyklen 2–6: 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 ▪ Fludarabin und Cyclophosphamid: Dosisreduktion bei hämatologischen UEs oder CTCAE-Grad ≥ 2 nicht hämatologischen UEs (danach keine Reeskalation); ▪ bei Neutropenie: Unterbrechung aller Behandlungskomponenten (Wiederaufnahme von Fludarabin und Cyclophosphamid mit einer niedrigeren Dosisstufe); ▪ Therapieabbruch aller Komponenten bei Unterbrechung > 56 Tage, nach der 2. Dosisreduktion oder autoimmuner Zytopenie
Vorbehandlung <u>nicht erlaubt:</u> ▪ Chemotherapie, BTK-Inhibitor, monoklonale Antikörpertherapie zur Behandlung der CLL oder SLL ▪ Kortikosteroide bei Autoimmunkomplikationen, die sich seit der Erstdiagnose der CLL entwickelt haben ▪ antibiotische Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation ▪ Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 4 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation ▪ Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss ▪ große Operationen innerhalb von 28 Tagen oder kleinere Operation innerhalb von 3 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation ▪ andere systemische Immunsuppressionstherapie als Kortikosteroide innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Begleitbehandlung <u>alle Patientinnen und Patienten:</u> ▪ Vormedikation zu Rituximab: ▫ Hydrokortison 100 mg i. v. (vor Dosis 1 und 2, danach bei unkontrollierten UEs) ▫ Diphenhydramin 50 mg i. v. oder oral (alternativ Antihistamin) und Paracetamol 650 mg oral 30 Minuten vor der Rituximab-Infusion ▪ Antiemetika vor Fludarabin und Cyclophosphamid ▪ supportive Behandlung: ▫ Allopurinol 300 mg täglich an Tag 1–14 des 1. Zyklus, bzw. auch im 2. Zyklus nur im Interventionsarm, danach im Ermessen der Prüferin oder des Prüfers ▫ prophylaktische Behandlung mit - Antibiotika-Sulfamethoxazol / Trimethoprim (oder Alternative), jeweils 1 Tablette 3-mal pro Woche (montags / mittwochs / freitags) - Acyclovir 400 mg 2-mal täglich ab Zyklus 1 bis Woche 52 <u>erlaubt:</u> ▪ Steroide bei niedriger Dosierung (< 10 mg Prednison oder Äquivalent) zur Behandlung von nicht hämatologischen Erkrankungen (bis zu 14 Tage); für autoimmune Zytopenien nur im Interventionsarm erlaubt ▪ Neutrophilen-Wachstumsfaktoren (Filgrastim, Sargramostim, PEG-Filgrastim) zur Behandlung von febriler Neutropenie ▪ Erythropoietin <u>nicht erlaubt:</u> ▪ starke CYP3A-Inhibitoren ▪ Chemotherapie, Antikrebs-Immuntherapie, andere Studienmedikation oder Radiotherapie	
a. Behandlung ab Zyklus 1 bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Tod		
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A: Cytochrom P450 3A4; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PEG: pegyliert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Studie ECOG-E1912 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Rituximab mit FCR. Die Studie ECOG-E1912 wird von der Studiengruppe der Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN) durchgeführt; alle Studienzentren befinden sich in den USA.

In die Studie ECOG-E1912 wurden Erwachsene (zwischen 18 und 70 Jahre alt) mit jeweils unbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) [8] oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [9] eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 haben und durften keine 17p-Deletion aufweisen.

Insgesamt wurden 529 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Ibrutinib + Rituximab (354 Patientinnen und Patienten) oder FCR (175 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre), ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2), Rai-Stadium (I–II vs. III–IV) und zytogenetischer Status beim Studieneinschluss (Deletion des langen Arms von Chromosom 11 [11q-Deletion] vs. andere).

Für die vorliegende Fragestellung ist lediglich eine Teilpopulation der Studie ECOG-E1912 relevant (siehe Abschnitt 2.3.1.3.3).

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Ibrutinib + Rituximab gemäß der Fachinformation für Ibrutinib [10]. Demgemäß wurde Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten gegeben. Die Gabe von Rituximab war im Interventionsarm auf die Zyklen 2 bis 7 beschränkt. Im Kontrollarm erfolgte die Behandlung in den Zyklen 1 bis 6, wobei Fludarabin und Cyclophosphamid als Kombinationspartner von Rituximab gemäß der Fachinformation für Rituximab [11] gegeben wurden. Die Gabe von Rituximab weicht von den Empfehlungen der Fachinformation ab, da die Dosis für Zyklus 1 nicht als gesamte Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. an Tag 1 verabreicht wurde, sondern in 2 Teildosen (50 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und 325 mg/m² KOF i. v. an Tag 2) aufgeteilt worden war. Diese Abweichung ist ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, die Morbidität und unerwünschte Ereignisse.

2.3.1.3.2 Geplante Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Die Behandlung mit Rituximab (zusätzlich zu Ibrutinib) im Interventionsarm und mit FCR im Kontrollarm erfolgte jeweils für 6 Zyklen zu 28 Tagen oder bis zum Eintreten von mindestens 1 der folgenden Abbruchkriterien: Krankheitsprogression (beurteilt anhand der IWCLL-Kriterien von 2008 [8]), Tod, Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung. Bei Abbruch von Rituximab konnten die anderen Komponenten weitergegeben werden. Nach dem Ende der Behandlung mit Rituximab im Interventionsarm wurde die Behandlung mit Ibrutinib als Monotherapie bis zum Eintritt von mindestens 1 der Abbruchkriterien fortgeführt. Zusätzlich zur Studienbehandlung wurden unterstützende Behandlungen (z. B. Antiemetika, Kortikosteroide) gegeben. Darüber hinaus waren weitere unterstützende Behandlungen (z. B. mit Neutrophilen-Wachstumsfaktoren) erlaubt. Falls bei den Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nach Vollendung der Studienbehandlung eine Progression auftrat, konnten sie gemäß dem Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes behandelt 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 + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ECOG-E1912	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
FACT-Leu-TOI ^a	bis zu 3 Jahren nach Studieneinschluss, unabhängig von Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben ^b
Nebenwirkungen	
UEs, schwere UEs ^c und UEs, die zum Therapieabbruch führen	bis zu 30 Tagen nach Therapieende oder 1 Tag vor Beginn einer Folgetherapie (was zuerst auftrat) ^d
a. Der FACT-Leu-TOI wird der Morbidität zugeordnet, da in ihm nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgedeckt sind. b. Vom FACT-Leu wurden nur die Subskalen PWB und FWB sowie das leukämiespezifische Modul Leu ausgefüllt (siehe auch Abschnitt 2.3.2.1). c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. Bestimmte Toxizitäten und sekundäre Malignitäten wurden über die 30 Tage nach Therapieende hinaus weiterbeobachtet. Die Angaben des pU in Modul 4 A, wonach UEs bis zu 10 Jahre nach dem Studieneinschluss dokumentiert wurden, lassen sich anhand der Studienunterlagen nicht nachvollziehen. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FWB: Functional Well-being; PWB: Physical Well-being; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt. Die Daten zu Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben, während die Daten zur Morbidität bis zu 3 Jahre nach Studieneinschluss (unabhängig von einer Krankheitsprogression) 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.

2.3.1.3.3 Datenschnitte

Für die Studie ECOG-E1912 liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war 24 bis 27 Monate nach Abschluss der Rekrutierung geplant und wurde am 17.07.2018 durchgeführt. Ausgewertet wurden alle Endpunkte. Der 2. Datenschnitt erfolgte auf Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur; er umfasst nur das PFS und das Gesamtüberleben und wurde am 02.08.2019 durchgeführt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden mit Ausnahme des Gesamtüberlebens die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.

Die Studie ist laufend. Laut statistischem Analyseplan (SAP) sollen jährlich weitere Analysen für das Gesamtüberleben folgen, bis die Kriterien für das vorzeitige Ende der Studie oder 125 Todesfälle eingetreten sind.

2.3.1.3.4 Auswertungsmethodik

Für die Studie ECOG-E1912 liegen 2 Versionen des SAP vor, wobei unklar ist, ob sie unter Kenntnis der Veröffentlichung von Ergebnissen zum Gesamtüberleben und zum PFS durch Shanafelt 2018 [12] erstellt wurden. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass er erst am 02.08.2019 und damit nach Finalisierung der Version 2 des SAP (26.03.2019) Zugriff auf die Daten bekam. Außerdem seien alle Analysen der SAP-Versionen bereits in den Protocol Amendments 6 (vom 01.12.2016) bzw. 8 (vom 25.05.2018) skizziert gewesen.

Es gibt aber insbesondere 2 Änderungen zwischen den beiden SAP-Versionen, denen keine zuvor skizzierten Protokolländerungen zugrunde liegen:

- Für das Gesamtüberleben wurden stratifizierte Analysen durch einen unstratifizierten Log-Rank-Test und eine unstratifizierte Cox-Regression unter Anführung der Anzahl der Todesereignisse ersetzt.
- Die für den Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia – Trial Outcome Index (FACT-Leu-TOI) geplante, nicht näher spezifizierte Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde ohne erklärende Ausführungen durch ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ersetzt.

Da für das Gesamtüberleben sowohl die stratifizierte als auch die unstratifizierte Analyse für die Gesamtpopulation der Studie ECOG-E1912 zum 1. Datenschnitt vorliegen, und sich die beiden Ergebnisse nicht unterscheiden, wird davon ausgegangen, dass diese Änderung keine Auswirkungen auf die für diese Bewertung relevanten Gesamtüberlebensdaten hat. Die Auswirkung der Änderung der Analysen des FACT-Leu-TOI hingegen sind aufgrund der vorliegenden Angaben nicht abzuschätzen. Dies wird bei der Bestimmung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum FACT-Leu-TOI berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

2.3.1.3.5 Charakterisierung der Population

Für die Dossierbewertung hat der pU anhand der vom G-BA angegebenen Kriterien [13] geprüft, für welche Patientinnen und Patienten der Studie ECOG-E1912 eine Therapie mit FCR infrage kam, und die Ergebnisse für diese Teilpopulation als Hauptanalyse und die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation ergänzend dargestellt.

Der pU hat folgende Kriterien (Trennwerte) bei der Auswahl der relevanten Teilpopulation zugrunde gelegt: TP53-Mutation (unmutiert), Kreatinin-Clearance (≥ 70 ml/min), Alter (≤ 65 Jahre), ECOG-PS (< 2), Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (≤ 6), Anzahl der Thrombozyten ($\geq 100\,000/\mu\text{l}$) und Hämoglobin (≥ 10 g/dl).

Die vom pU angewendeten Kriterien und Trennwerte stehen im Einklang mit den Angaben in den Fachinformationen für Fludarabin [14] und Cyclophosphamid [15], der deutschen S3-Leitlinie [16] und dem G-BA [13]. Sie sind somit zur Auswahl der relevanten Teilpopulation geeignet. Daher werden die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Ibrutinib + Rituximab N = 141	FCR N = 65
ECOG-E1912		
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (7)	54 (7)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	31 / 69
Abstammung, n (%)		
weiß	131 (93)	58 (89)
nicht weiß oder fehlend	10 (7) ^a	7 (11) ^a
Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnosestellung bis zur Randomisierung [Monate], Median [Q ₁ ; Q ₃]	9,7 [1,3; 36,0]	17,0 [1,2; 48,4]
Histologie, n (%)		
CLL	116 (82)	59 (91)
SLL	25 (18)	6 (9)
Rai-Stadium, n (%)		
0/I/II	117 (83)	56 (86)
III/IV	24 (17)	9 (14)
Bulky Disease, n (%)		
≥ 10 cm	11 (8)	5 (8)
≥ 5 cm	51 (36)	25 (38)
unbekannt	4 (3)	3 (5)
Zytopenie ^b , n (%)	31 (22)	12 (18)
ECOG-PS (0 oder 1), n (%)	141 (100)	65 (100)
Kreatinin-Clearance (≥ 70 ml/min), n (%)	141 (100)	65 (100)
Beta2-Microglobulin (mg/l), n (%)		
≤ 3,5	80 (57)	35 (54)
> 3,5	61 (43)	30 (46)
11q-Deletion, n (%)		
ja	37 (26)	15 (23)
nein	103 (73)	50 (77)
unbekannt	1 (1)	0 (0)
IGHV, n (%)		
nicht mutiert	98 (70)	32 (49)
mutiert	28 (20)	20 (31)
unbekannt	15 (11)	13 (20)
CIRS ≤ 6, n (%)	141 (100)	65 (100)
Therapieabbruch, n (%) ^c	26 (18)	16 (25)
Studienabbruch, n (%)	3 (2)	15 ^d (23)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Ibrutinib + Rituximab N = 141	FCR N = 65
a. eigene Berechnung b. Hämoglobin ≤ 110 g/l oder Thrombozyten $\leq 100 \times 10^9/l$ oder absolute Neutrophilenzahl $\leq 1,5 \times 10^9/l$ c. Angaben zum 1. Datenschnitt vom 17.07.2018 d. davon 6 Todesfälle 11q-Deletion: Deletion des langen Arms von Chromosom 11; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q ₁ : 1. Quartil oder 25 %-Quantil, Q ₃ : 3. Quartil oder 75 %-Quantil, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 55 Jahre und der Männeranteil etwa 70 %; die Abstammung war mehrheitlich (90 %) weiß. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (etwa 85 %) hatte eine leichte Erkrankung (Rai-Stadium 0, I oder II). Eine CLL lag bei 82 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 91 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm vor.

Auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich insbesondere für die Merkmale Krankheitsdauer und Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region(IGHV)-Mutationsstatus. Die Krankheitsdauer beim Studieneinschluss betrug im Median 9,7 Monate im Interventionsarm und 17,0 Monate im Kontrollarm. Bei 70 % vs. 49 % der Patientinnen und Patienten lag ein ungünstigere Prognose aufgrund einer nicht mutierten IGHV (siehe z. B. [16,17]) vor.

Die unterschiedlichen Anteile an Patientinnen und Patienten mit mutiertem und nicht mutiertem IGHV haben sich vermutlich nicht relevant auf das Studienergebnis ausgewirkt. Die vom pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.2) vorgelegten Subgruppenanalysen zeigen zumindest keine statistisch signifikante Interaktion durch den Mutationsstatus der IGHV (mutiert vs. nicht mutiert).

Die auffälligen Unterschiede haben keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.3.1.3.6 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien

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 + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Ibrutinib + Rituximab N = 141	FCR N = 65
ECOG-E1912		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q ₁ ; Q ₃]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben (DS 1) ^a		
Median (95 %-KI)	37,5 (k. A.)	35,5 (k. A.)
Gesamtüberleben (DS 2) ^a		
Median (95 %-KI)	47,5 (k. A.)	42,7 (k. A.)
Morbidität (FACT-Leu-TOI ^b , DS 1) ^c		
Median [Q ₁ ; Q ₃]	30,7 (k. A.)	24,0 (k. A.)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben	
Nebenwirkungen ^d (DS 1)		
Median [Q ₁ ; Q ₃]	34,1 (k. A.)	4,8 (k. A.)
a. Per inverser Kaplan-Meier-Methode: Zensurierungen in der Beobachtung des Gesamtüberlebens werden als Ereignisse, Todesereignisse als Zensurierungen behandelt. b. Der FACT-Leu-TOI wird der Morbidität zugeordnet, da in ihm nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgedeckt sind. c. Median der beobachteten Werte der Beobachtungsdauern auf der Grundlage der letzten in den MMRM-Analysen verwendeten Periode d. Zeit seit Behandlungsbeginn bis zum Abbruchdatum +30 Tage oder Datum des Datenschnitts, je nachdem was zuerst eintrat unter Verwendung des Medians der beobachteten Werte der Beobachtungsdauern DS: Datenschnitt; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FWB: Functional Well-being; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PWB: Physical Well-being; Q₁: 1. Quartil oder 25 %-Quantil, Q₃: 3. Quartil oder 75 %-Quantil, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TOI: Trial Outcome Index		

Für die Behandlungsdauer liegen keine Angaben vor. Die Beobachtung der Endpunkte für das Gesamtüberleben und die Morbidität war im Interventionsarm etwas länger als im Kontrollarm. Die fixe Behandlungsdauer im Kontrollarm und die Koppelung der Beobachtungszeit für Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer führte für die Endpunkte der Nebenwirkungen zu einer deutlich längeren Beobachtungszeit im Interventionsarm (Median 34 Monate) als im Kontrollarm (Median 5 Monate). Dieser Unterschied in den Beobachtungszeiten wird bei der Herleitung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials einiger Endpunkte berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Es liegen keine Angaben zu Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation vor, eine Einschätzung zur Häufigkeit von Folgetherapien sowie zur Art der eingesetzten Folgetherapien ist somit nicht möglich. Da das Studienprotokoll die Gabe von Folgetherapien nicht eingeschränkt hat, ergibt sich keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

2.3.1.3.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ECOG-E1912	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.1.3.8 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU verweist bei der Diskussion der Übertragbarkeit der ausschließlich in den USA durchgeführten Studie ECOG-E1912 auf den hohen Anteil kaukasischer Patientinnen und Patienten und gibt an, dass das in der Studie ECOG-E1912 verwendete Behandlungsschema in Deutschland verbreitet sei.

Darüber hinaus vergleicht der pU die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der FCR-Behandlung im Kontrollarm der Studie ECOG-E1912 mit den Ergebnissen einer FCR-Behandlung in 2 Studien [18,19], die von der deutschen CLL-Studiengruppe mit Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und überwiegend in Deutschland durchgeführt worden seien. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ECOG-E1912 leitet der pU aufgrund der Überlebensrate nach 3 Jahren und dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen ab.

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

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - FACT-Leu-TOI
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)
 - Blutungen
 - schwere Blutungen (Standardized MedDRA Query [SMQ] Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe]¹, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe]¹, UEs)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - 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.

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

¹ „Ausschließlich Laborbegriffe“ bedeutet, dass in der SMQ keine PTs enthalten sind, die aus Laboruntersuchungen resultieren.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Morbidität (FACT-Leu-TOI) ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe] ^c schwere UEs) ^b	Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe] ^c , UEs)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^d
ECOG-E1912	ja ^e	ja	nein ^f	nein ^g	ja	ja	nein ^h	nein ⁱ	ja	ja	ja
a. Der FACT-Leu-TOI wird der Morbidität zugeordnet, da in ihm nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgedeckt sind. b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. „Ausschließlich Laborbegriffe“ bedeutet, dass in der SMQ keine PTs enthalten sind, die aus Laboruntersuchungen resultieren. d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Übelkeit (PT, UEs)“, „Obstipation (PT, UEs)“, „Erbrechen (PT, UEs)“, „Appetit vermindert (PT, UEs)“, „Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs)“, „Kontusion (PT, UEs)“, „Pollakisurie“, „Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Leukozytose“ (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Hyperglykämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“ e. Ergebnisse liegen nicht nur zum 1. Datenschnitt, sondern auch zum 2. Datenschnitt vor. f. nicht erhoben g. keine Daten vorhanden, siehe unten h: keine Ergebnisse vorhanden i. Bei den Unterschieden in den Beobachtungszeiten zwischen den Armen wäre eine Überlebenszeitanalyse notwendig; diese liegt nicht vor. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FWB: Functional Well-being; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; PWB: Physical Well-being; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschtes Ereignis											

Der FACT-Leu-TOI wurde abweichend vom Vorgehen des pU der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet, da die Module des sozialen / familiären und des emotionalen Wohlbefindens des FACT-Leu nicht eingesetzt wurden und somit nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.

Für den Endpunkt SUEs liegen keine Ergebnisse vor, da die Datenerhebung eine Auswertung zum Vergleich der beiden Behandlungsarme nicht zulässt. Dies liegt zum einen daran, dass der Fallberichtsbogen nicht darauf ausgelegt war, innerhalb aller erhobenen UEs schwerwiegende

von nicht schwerwiegenden UEs zu unterscheiden. Darüber hinaus wurde das Kriterium, ob ein Ereignis schwerwiegend ist, für das beschleunigte Berichtswesen von UEs nur im Interventionsarm nicht aber im Kontrollarm einbezogen. Im Kontrollarm waren nur Ereignisse dem beschleunigten Berichtswesen unterworfen, die vom CTCAE-Grad ≥ 4 waren, wobei von den Ereignissen des CTCAE-Grads 4 nur unerwartete UEs zu berichten waren, deren Kausalzusammenhang mit der Behandlung vom Prüfarzt oder der Prüferärztin als mindestens wahrscheinlich erachtet wurde.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Morbidität (FACT-Leu-TOI) ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Schwere Blutungen (SMQ Blutungs- begriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs) ^{b,c}	Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe] ^c)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^d
ECOG-E1912	N	N	H ^{e, f} , _g	_h	H ⁱ	H ^{e, i}	_j	_k	H ^{e, i}	H ⁱ	H ^{e, i}	
a. Der FACT-Leu-TOI wird der Morbidität zugeordnet, da in ihm nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgedeckt sind. b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. „Ausschließlich Laborbegriffe“ bedeutet, dass in der SMQ keine PTs enthalten sind, die aus Laboruntersuchungen resultieren. d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Übelkeit (PT, UEs)“, „Obstipation (PT, UEs)“, „Erbrechen (PT, UEs)“, „Appetit vermindert (PT, UEs)“, „Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs)“, „Kontusion (PT, UEs)“, „Pollakisurie“, „Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Leukozytose“ (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Hyperglykämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“ e. Fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Bei den weiteren spezifischen Nebenwirkungen trägt dieser Aspekt nur zu hohem Verzerrungspotenzial bei, wenn es sich nicht um schwere Nebenwirkungen von einem CTCAE-Grad ≥ 3 handelt. f. Deutliche Abnahme des Fragebogenrücklaufs im Studienverlauf (außer wegen Tod oder Zensierungen wegen Erreichen des Datenschnitts) mit Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen aus unbekannten und damit auch potenziell informativen Gründen. Dazu vom pU nicht begründete Änderung des Auswertungsmodells von ANCOVA zu MMRM, nachdem mindestens Daten zum Gesamtüberleben bereits publiziert waren. g. nicht erhoben h. keine Daten vorhanden, siehe Erläuterung zu Tabelle 12 i. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Kontrollarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 9 Monate nach Randomisierung abbildet. j. keine Ergebnisse vorhanden k. Keine verwertbaren Ergebnisse vorhanden; bei den vorhandenen Unterschieden in den Beobachtungszeiten zwischen den Armen wäre eine Überlebenszeitanalyse notwendig; diese liegt nicht vor.												

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

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FWB: Functional Well-being; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; PWB: Physical Well-being; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschtes Ereignis

Übereinstimmend mit dem pU wird bei allen eingeschlossenen Endpunkten außer dem Gesamtüberleben jeweils von einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ausgegangen.

Dabei bedingt allein schon das offene Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Morbidität und den Nebenwirkungsendpunkten, die nicht den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) zugeordnet werden. Zusätzlich ergibt sich bei allen Nebenwirkungsendpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial durch die Beschränkung der Beobachtungszeiten im Kontrollarm auf die 6 Zyklen der Chemoimmuntherapie. Beim FACT-Leu-TOI kommt hinzu, dass sich der Fragebogenrücklauf im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen stark unterscheidet und das Auswertungsmodell im SAP geändert wurde, nachdem zumindest Daten zum Gesamtüberleben bereits publiziert waren (siehe Abschnitt 2.3.1.3.4).

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ibrutinib + Rituximab mit FCR bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In Anhang A finden sich die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereignis-Zeit-Analysen und in Anhang B die Tabellen zu den häufigen Nebenwirkungen. Für den Endpunkt schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs) liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

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

Studie	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
Endpunktkategorie					
Endpunkt	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] ^a ; p-Wert aus Wald-Test ^b
ECOG-E1912					
Mortalität					
Gesamtüberleben (Hauptanalyse DS 1 ^c)	141	n. e. 0 (0)	65	n. e. 6 (9,2)	n. b.; < 0,001 ^d
Gesamtüberleben (Hauptanalyse DS 2 ^e)	141	n. e. 0 (0)	65	n. e. 7 (10,8)	n. b.; < 0,001 ^d
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse DS 2 ^f)	141	n. e. 1 (0,7)	65	n. e. 7 (10,8)	0,06 [0,01; 0,48]; < 0,001 ^d
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	141	1,0 [n. b.; n. b.] 141 (100,0)	65	1,0 [n. b.; n. b.] 65 (100,0)	–
SUEs		keine Ergebnisse vorhanden			
schwere UEs ^g	141	1,9 [1,0; 1,9] 126 (89,4)	65	1,0 [1,0; 1,9] 59 (90,8)	0,71 [0,52; 0,97]; 0,035
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)	141	n. e. 15 (10,6)	65	n. e. 8 (12,3)	0,29 [0,10; 0,86]; 0,025
Blutungen					
schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe] ^h , schwere UE ^g)				k. A.	
Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe] ^h , UEs)	141	k. A. 66 (46,8)	65	k. A. 6 (9,2)	k. A.
Kontusion (PT, UEs)	141	n. e. 41 (29,1)	65	n. e. 3 (4,6)	4,47 [1,36; 14,70]; 0,014
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	141	21,2 [12,9; 26,7] 90 (63,8)	65	n. e. [5,6; n. b.] 24 (36,9)	0,78 [0,48; 1,28]; 0,323
Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs)	141	n. e. [40,5; n. b.] 50 (35,5)	65	n. e. 17 (26,2)	0,31 [0,15; 0,63]; 0,001

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	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] ^a ; p-Wert aus Wald-Test ^b
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^g)	141	n. e. 11 (7,8)	65	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,266 ^d
Übelkeit (PT, UEs)	141	37,8 [12,9; n. b.] 69 (48,9)	65	1,0 [1,0; 2,8] 45 (69,2)	0,42 [0,28; 0,62]; < 0,001
Obstipation (PT, UEs)	141	n. e. 29 (20,6)	65	n. e. 22 (33,8)	0,33 [0,18; 0,61]; < 0,001
Erbrechen (PT, UEs)	141	n. e. 28 (19,9)	65	n. e. 20 (30,8)	0,30 [0,15; 0,58]; < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	141	n. e. 21 (14,9)	65	n. e. 17 (26,2)	0,37 [0,18; 0,74]; 0,005
Pollakisurie (PT, UEs)	141	n. e. 8 (5,7)	65	n. e. 8 (12,3)	0,18 [0,05; 0,63]; 0,007
Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^g)	141	n. e. 12 (8,5)	65	2,8 [1,9; 3,7] 49 (75,4)	0,03 [0,01; 0,08]; < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^g)	141	n. e. 11 (7,8)	65	n. e. [5,6; n. b.] 25 (38,5)	0,06 [0,02; 0,17]; < 0,001
febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^g)	141	n. e. 1 (0,7)	65	n. e. 8 (12,3)	0,05 [0,01; 0,41]; 0,005
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^g)	141	n. e. 2 (1,4)	65	n. e. 4 (6,2)	0,11 [0,01; 0,97]; 0,047
Leukozytose (PT, schwere UEs ^g)	141	n. e. 21 (14,9)	65	n. e. 1 (1,5)	8,02 [1,07; 60,28]; 0,043
Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs ^g)	141	1,9 [1,9; n. b.] 78 (55,3)	65	n. e. 17 (26,2)	2,16 [1,28; 3,66]; 0,004
Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^g)	141	n. e. 6 (4,3)	65	n. e. 4 (6,2)	0,15 [0,02; 0,96]; 0,045

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	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] ^a ; p-Wert aus Wald-Test ^b
a. unstratifiziertes Cox-Modell b. unstratifiziert c. 17.07.2018; Datenschnitt wird ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen d. p-Wert aus Log-Rank-Test, unstratifiziert e. 02.08.2019 f. unter Annahme eines Ereignisses im Interventionsarm direkt nach der Randomisierung g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 h. „Ausschließlich Laborbegriffe“ bedeutet, dass in der SMQ keine PTs enthalten sind, die aus Laboruntersuchungen resultieren. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; 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					

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

Studie	Ibrutinib + Rituximab			FCR			Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
Endpunktkategorie							
Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
ECOG-E1912							
Morbidität							
FACT-Leu-TOI ^c	139	93,2 (19,0)	6,0 (1,0)	64	93,5 (17,4)	8,1 (1,5)	-2,04 [-5,58; 1,50]; 0,258
PWB	140	22,8 (5,4)	0,4 (0,3)	65	23,5 (4,2)	0,5 (0,4)	-0,08 [-1,11; 0,95]
FWB	140	20,6 (5,7)	1,1 (0,3)	65	20,3 (5,5)	1,8 (0,4)	-0,74 [-1,77; 0,30]
Leu	139	49,6 (9,9)	4,5 (0,5)	64	49,8 (9,5)	5,9 (0,8)	-1,41 [-3,27; 0,46]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						nicht erhoben	
a. Laut pU wurden in der MMRM-Auswertung bei der Effektschätzung nur Patientinnen und Patienten mit 1 Wert zu Studienbeginn und mindestens 1 Wert danach berücksichtigt; dies widerspricht der Angabe, dass nur 127 vs. 57 Patientinnen und Patienten 1 Wert zu Studienbeginn hatten							
b. MMRM-Auswertung, wobei als abhängige Variable die Veränderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn verwendet wurde; als unabhängige Variablen wurden im Modell Wert zu Studienbeginn, Visite, Behandlung sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Erhebungszeitpunkt verwendet. Als Korrelationsstruktur wurde eine Compound-Symmetry-Matrix zugrunde gelegt.							
c: Der FACT-Leu-TOI wird der Morbidität zugeordnet, da in ihm nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgedeckt sind. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseres Befinden; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.							
FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FWB: Functional Well-being; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Leu: leukämiespezifisches Modul des FACT-Leu; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PWB: Physical Well-being; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TOI: Trial Outcome Index							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für den Endpunkt zur Morbidität lässt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, aussprechen.

Bei den Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich zum Teil trotz des hohen Verzerrungspotenzials Hinweise, beispielsweise auf einen höheren Schaden, aussprechen, da die Ergebnissicherheit teilweise aufgrund der hohen Zahl früh auftretender Ereignisse und des deutlichen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen nicht verringert ist. Weitere Angaben finden sich bei der Beschreibung der Ergebnisse unten.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Haupt- als auch in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

FACT-Leu-TOI

Für den Morbiditätsendpunkt FACT-Leu-TOI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt im Ergebnis mit der Einschätzung des pU überein, der den FACT-Leu-TOI jedoch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der FACT-Leu-TOI wurde abweichend vom Vorgehen des pU der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen somit keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der auf Basis des FACT-Leu-TOI keinen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Kontrollarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 9 Monate nach Randomisierung abbildet.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen aus den in Abschnitt 2.3.2.1 beschriebenen Gründen keine Ergebnisse vor.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt im Ergebnis mit der Einschätzung des pU überein, der angibt, dass SUEs in der Studie ECOG-E1912 nicht systematisch ausgewiesen wurden.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Blutungen

Schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe]), schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) liegen keine Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs)

Für den Endpunkt Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs) legt der pU lediglich die Anteile pro Studienarm an Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Eine Effektschätzung und ein p-Wert basierend auf einer Ereigniszeitanalyse präsentiert der pU nicht. Eine eigene Effektschätzung kann auf Basis der aggregierten Daten nicht durchgeführt werden. Somit liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Kontusion (PT, UEs)

Für die spezifischen UEs Kontusion (PT, UEs), einem Teil der SMQ Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Rituximab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Dies weicht vom pU ab, der für den Endpunkt Blutungen nur eine Teilmenge der Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe]) einbezieht und übergreifend für alle Endpunkte der Nebenwirkungen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ableitet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt nicht gesondert betrachtet.

Infektion der oberen Atemwege (PT, UE)

Für die spezifischen UEs Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diesen Endpunkt bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht einbezieht, sondern den Effekt ohne Angaben zum Zusatznutzen darstellt und übergreifend für alle Endpunkte der Nebenwirkungen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ableitet.

Die Ergebnisse aller weiteren spezifischen UEs werden im Folgenden entsprechend der Effektrichtung zusammenfassend beschrieben. Der Abgleich mit der Einschätzung des pU für die spezifischen UEs erfolgt im Anschluss.

Weitere spezifische UEs zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab

Zytopenien: Lymphozytenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die spezifischen UEs Lymphozytenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Daraus ergibt sich für die Endpunkte febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Für die Endpunkte Lymphozytenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ergibt sich aufgrund der Größe der jeweiligen beobachteten Effekte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Hyperglykämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die spezifischen UEs Hyperglykämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Übelkeit, Obstipation, Erbrechen und Appetit vermindert (jeweils PT, UE)

Für die spezifischen UEs Übelkeit, Obstipation, Erbrechen und Appetit vermindert (jeweils PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Pollakisurie (PT, UEs)

Für den Endpunkt Pollakisurie (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Weitere spezifische UEs zum Nachteil von Ibrutinib + Rituximab

Lymphozytenzahl erhöht und Leukozytose (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die spezifische UEs Lymphozytenzahl erhöht und Leukozytose (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Rituximab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Abgleich mit der Einschätzung des pU für die spezifischen UEs

Die Einschätzung des Zusatznutzens bei den spezifischen UEs weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Endpunkte bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht einbezieht, sondern die Effekte ohne Angaben zum Zusatznutzen darstellt und übergreifend für alle Endpunkte der Nebenwirkungen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ableitet.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Alter (< 60 , ≥ 60 Jahre), Geschlecht (weiblich, männlich) und Schweregrad der Erkrankung beim Studieneinschluss (Rai-Stadium 0/I/II vs. III/IV) als potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet.

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 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter, das Geschlecht oder den Schweregrad der Erkrankung beim Studieneinschluss identifiziert.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

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.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie 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.

Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da geschätzt mehr als 50 % der Abbrüche vom CTCAE-Grad ≥ 3 waren.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW (Änderung im Studienverlauf) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben (DS 2)	Hauptanalyse Median: n. e. vs. n. e. 0 (0) vs. 7 (10,8) Patientinnen und Patienten HR: n. b. $p < 0,001$ Sensitivitätsanalyse Median: n. e. vs. n. e. 1 (0,7) vs. 7 (10,8) Patientinnen und Patienten HR: 0,06 [0,01; 0,48]; $p < 0,001$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $KI_o < 0,85$ Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
FACT-Leu-TOI	MW (Änderung im Studienverlauf): 6,0 vs. 8,1 MD: -2,04 [-5,58; 1,50] $p = 0,258$	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Der FACT-Leu-TOI bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht vollständig ab und wurde daher der Morbidität zugeordnet	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine Ergebnisse vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs ^c	Median: 1,9 vs. 1,0 Monate HR: 0,71 [0,52; 0,97] $p = 0,035$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,29 [0,10; 0,86] $p = 0,025$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,85 \leq KI_o < 0,95$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW (Änderung im Studienverlauf) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Blutungen		
schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs ^c)	k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe])	Median: k. A. 66 (46,8) vs. 6 (9,2) Patientinnen und Patienten HR: k. A. p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kontusion (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,47 [1,36; 14,70] HR: 0,22 [0,07; 0,74] ^d p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Median: 21,2 vs. n. e. Monate HR: 0,78 [0,48; 1,28] p = 0,323	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,31 [0,15; 0,63]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. n. e. 11 (7,8) vs. 0 (0) Patientinnen und Patienten HR: n. b. p = 0,266	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Übelkeit (PT, UEs)	Median: 37,8 vs. 1,0 Monate HR: 0,42 [0,28; 0,62] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW (Änderung im Studienverlauf) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Obstipation (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,33 [0,18; 0,61] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,30 [0,15; 0,58] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,18; 0,74] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pollakisurie (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,18 [0,05; 0,63] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Zytopenien		
Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. 2,8 HR: 0,03 [0,01; 0,08] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,06 [0,02; 0,17] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,05 [0,01; 0,41] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW (Änderung im Studienverlauf) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,11 [0,01; 0,97] p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Leukozytose (PT, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 8,02 [1,07; 60,28] HR: 0,12 [0,02; 0,94] ^d p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs ^c)	Median: 1,9 vs. n. e. HR: 2,16 [1,28; 3,66] HR: 0,46 [0,27; 0,78] ^d p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,15 [0,02; 0,96] p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen^a ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering darunter ▫ Zytopenien - Lymphozytenzahl erniedrigt - Leukozytenzahl erniedrigt jeweils Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich - febrile Neutropenie Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich - Thrombozytenzahl vermindert Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Hyperglykämie Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen^a ▪ Übelkeit ▪ Obstipation ▪ Erbrechen ▪ Appetit vermindert ▪ Infektion der oberen Atemwege ▪ Pollakisurie jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen^a ▫ Lymphozytenzahl erhöht (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Leukozytose (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen^a ▪ Kontusion^b Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie kein Endpunkt erhoben. a. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 9 Monate abbildet. b. Kontusion ist das einzige Ereignis der Nebenwirkung Blutungen, für die verwertbare Ergebnisse vorliegen. FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; TOI: Trial Outcome Index; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte, die mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben, Lymphozytenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (jeweils Hinweis) die Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts haben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Auf der Ebene der Nebenwirkungen ergibt sich für die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein geringerer Schaden geringen Ausmaßes und für die Abbrüche wegen UEs ein geringerer Schaden beträchtlichen Ausmaßes mit jeweils der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Innerhalb der schweren Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich überwiegend positive und einzelne negative Effekte; diese betreffen hauptsächlich Ereignisse zur Anzahl von Immunzellen.

Auf der Ebene der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls mehr positive als negative Effekte; diese betreffen überwiegend gastrointestinale Ereignisse.

Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Ergebnisse vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FCR.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese Fragestellung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR 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 (Stand zum 03.08.2020)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ibrutinib (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ibrutinib (letzte Suche am 07.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 08.10.2020)

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

indirekten Vergleich über einen Brückenkompator durchgeführt, da die für Fragestellung 2 relevante Population in der von ihm vorgelegten Studie (ECOG-E1912) nicht ausreichend abgedeckt sei.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab bei Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab für diese Population nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib (Stand zum 03.08.2020)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ibrutinib (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ibrutinib (letzte Suche am 07.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 08.10.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante RCT für einen direkten oder indirekten Vergleich identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine geeigneten Studien für einen direkten Vergleich. Der pU hat keine Informationsbeschaffung nach RCTs für einen adjustierten indirekten Vergleich über einem Brückenkompator durchgeführt, da die für Fragestellung 3 relevante Population in der von ihm vorgelegten Studie (ECOG-E1912) nicht ausreichend abgedeckt sei.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab 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 + Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab für diese Population nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Ibrutinib + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
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. 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53			

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

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

Der pU stellt die CLL nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [10]. Demnach ist Ibrutinib bereits als Einzelsubstanz, in Kombination mit Obinutuzumab und nun auch in Kombination mit Rituximab indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 Teilpopulationen:

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass die CLL grundsätzlich unheilbar bleibt, sodass das therapeutische Ziel in der Langzeitkontrolle der Erkrankung und der Verlängerung der Überlebenszeit besteht. Der therapeutische Bedarf besteht laut pU für Therapien, die unabhängig vom genetischen Risiko wirksam sind und eine gute Verträglichkeit aufweisen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gesetzliche-Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation auf 3 Beschlüsse zu Ibrutinib aus den Jahren 2020 [21] und 2016 [22,23].

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 [21]. Dies entspricht Teilpopulation 1.
- 810 Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt [21]. Dies entspricht Teilpopulation 2.

- 220 Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen [22]. Dies entspricht einem Teil der Teilpopulation 3 (Teilpopulation 3a).
- 200 bis 300 Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind [23]. Dies entspricht dem verbleibenden Teil der Teilpopulation 3 (Teilpopulation 3b).

Für Teilpopulation 3 summiert er die Patientenzahlen der Teilpopulationen 3a und 3b und gibt eine Spanne von 420 bis 520 Patientinnen und Patienten an.

Der pU ermittelt durch Summierung der Anzahlen der Teilpopulationen 1 bis 3 insgesamt eine Spanne von 3040 bis 3140 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, aufgeteilt in 1810 Patientinnen und Patienten in Teilpopulation 1, 810 Patientinnen und Patienten in Teilpopulation 2 und 420 bis 520 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 [24-26]. Wie in der entsprechenden Dossierbewertung beschrieben, ist davon auszugehen, dass Teilpopulation 1 tendenziell überschätzt und Teilpopulation 2 sowie Teilpopulation 3a tendenziell unterschätzt sind [27]. 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 [28,29].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU legt die Prognosen des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2020 zur Inzidenz und Angaben zur 10-Jahres-Prävalenz zu verschiedenen Leukämieformen zugrunde [30]. Er geht davon aus, dass sich die Angaben des RKI zur 10-Jahres-Prävalenz auf das Jahr 2020 beziehen. Den Erläuterungen des Berichts des RKI zufolge beziehen sie sich jedoch auf den Zeitpunkt 31.12.2016. 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 2024 an.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL sind:

- Für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:
 - FCR
- Für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder
 - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- Für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:
 - Ibrutinib

3.2.1 Behandlungsdauer

Ibrutinib und Rituximab

Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden [10]. Da in der Fachinformation [10] somit keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr (365 Tage) zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU gibt an, dass der Kombinationspartner Rituximab ab dem 2. Zyklus über insgesamt 6 Behandlungszyklen mit jeweils 28 Tagen verabreicht wird. Die Gabe von Rituximab erfolgt laut pU im 1. Behandlungszyklus an Tag 1 mit einer Dosierung von 50 mg/m² KOF und an Tag 2 mit einer Dosierung von 325 mg/m² KOF. In den Zyklen 2 bis 6 werden jeweils 500 mg/m² KOF an Tag 1 appliziert (vergleiche Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften der Fachinformationen [10]).

Für die nachfolgenden Therapien FCR, Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab verweist der pU auf die Fachinformationen [14,15,31-35] und auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [17]. 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 [18,36,37].

Für alle Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht die Behandlung aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen.

Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab

Fludarabin (25 mg/m² 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

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

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

Chlorambucil wird jeweils oral 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 [10]. Da in der Fachinformation [10] somit keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr (365 Tage) zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ibrutinib entsprechen der Fachinformation [10]. Die empfohlene tägliche Dosis für Ibrutinib sowohl in der Kombinations- als auch in der Monotherapie beträgt 420 mg.

Der Verbrauch pro Gabe der intravenös verabreichten Arzneimittel Rituximab, Bendamustin, Fludarabin und Cyclophosphamid richtet sich nach der KOF, die der pU anhand der Du Bois-

Formel und den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 korrekt berechnet [38].

Die Dosis der oralen Applikation von Chlorambucil richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU berechnet den Verbrauch pro Gabe korrekt mithilfe des durchschnittlichen Körpergewichts gemäß der Daten des Mikrozensus aus dem Jahr 2017 [38].

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 01.09.2020 wieder.

Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [39]).

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. Für Rituximab 100 mg stehen inzwischen Packungen mit Einzelflaschen eines Anbieters zur Verfügung, wodurch sich der Verwurf verringern würde. Dies führt jedoch nicht zu geringeren Jahrestherapiekosten. 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

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab in Höhe von 92 767,61 € beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs von Rituximab unterschätzt. 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 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.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU benennt Kontraindikationen gemäß Fachinformation [10] und diskutiert Therapieabbrüche, die die Anzahl der Patientinnen und Patienten in einer realen Versorgungssituation beeinflussen könnten.

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 Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

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

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
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. 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53			

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 20: 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 + Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, davon	3040–3140	Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf 3 Beschlüsse zu Ibrutinib aus den Jahren 2020 [21] und 2016 [22,23]. 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 [27-29].
	diejenigen, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Teilpopulation 1)	1810	
	diejenigen, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Teilpopulation 2)	810	
	diejenigen mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Teilpopulation 3)	420–520	
a. Angabe des pU 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Ibrutinib + Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	92 270,61	0	497,00	92 767,61	Die Arzneimittelkosten für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab sowie der Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs unterschätzt. Für Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab liegen die Arzneimittelkosten dennoch in einer plausiblen Größenordnung. 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	diejenigen, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Teilpopulation 1)	20 969,81	0	3342,00	24 311,81	
Bendamustin + Rituximab	diejenigen, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Teilpopulation 2)	23 860,91	0	1398,00	25 258,91	
Chlorambucil + Rituximab		19 254,11	0	426,00	19 680,11	
Chlorambucil + Obinutuzumab		27 508,88	0	639,00	28 147,88	
Ibrutinib	diejenigen mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt (Teilpopulation 3)	73 328,50	0	0	73 328,50	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
a. Angaben des pU b. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 % 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorseitens p53						

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 September 2020) 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 Rituximab oder 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

oder zur Behandlung des Morbus Waldenström entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination 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 einer Anti-CD20-Therapie wird empfohlen, Imbruvica® vor der Anti-CD20-Therapie 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.

**Besondere Patientengruppen/Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen/
Warnhinweise:**

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 Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Risiko für schwere 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 von Krankheitsstatus/Milzgröße nach Absetzen/Unterbrechung der Behandlung im Hinblick auf Milzruptur. Überwachung auf Infektionsanzeichen (bis hin zu Sepsis, neutropenische Sepsis, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen), 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 Überwachung auf Vorhofflimmern, auch bei auftretender kardialer Symptomatik (einschließlich Herzinsuffizienz). Alternativbehandlungen erwägen bei Vorhofflimmern und Antikoagulantien-Therapie. Risikoabwägung bei Patienten mit verkürztem QT-Intervall. Regelmäßige Überwachung auf zerebrovaskuläre Vorfälle (einschließlich transiente ischämische Attacken und ischämische Schlaganfälle), Tumorlysesyndrom, nicht-melanozytärem Hautkrebs, Hepatitis-B-Reaktivierung, Hypertonie, hämophagozytische Lymphohistiozytose (klinische Anzeichen und Symptome für systemische Hyperinflammation), 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]. 2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Janssen-Cilag. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-based Therapy vs Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); study E1912-PCYC1126e - Datacut 1; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2020.
4. Janssen-Cilag. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-based Therapy vs Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); study E1912-PCYC1126e - Datacut 2; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2020.
5. Pharmacyclics LLC. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-based Therapy vs Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); study E1912/PCYC-1126e-CA; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
6. National Cancer Institute. Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma [online]. 2020 [Zugriff: 15.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048813>.
7. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2019; 381(5): 432-443. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1817073>.
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D 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. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906>.
9. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117(19): 5019-5032. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>.

10. Janssen-Cilag. IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 10.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Roche. Mabthera i.v. [online]. 2020 [Zugriff: 10.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). Blood 2018; 132(Suppl 1): LBA-4. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-120779>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.
14. Genzyme Europe. Fachinformation Fludara. Stand: November 2018. 2018.
15. Baxter Oncology. Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Mai 2015. 2015.
16. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe et al. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); Langversion 1.0; 2018; AWMF Register-nummer: 018-032OL [online]. 2018 [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie [online]. 2020 [Zugriff: 30.11.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.
18. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G 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. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61381-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61381-5).
19. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2016; 17(7): 928-942. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30051-1](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30051-1).

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 17.12.2020]. URL:

https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [online]. 2020 [Zugriff: 30.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf.

22. 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 [Zugriff: 30.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_BAnz.pdf.

23. 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 [Zugriff: 30.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.

24. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/244/#tab/dossier>.

25. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/#tab/dossier>.

26. Gilead Sciences. Idelalisib (Zydelig): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/#tab/dossier>.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-39 [online]. 2016 [Zugriff: 29.09.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-39_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-11 [online]. 2015 [Zugriff: 10.02.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/G14-11_Ibrutinib_Bewertung-35a-Abs-1-Satz10-SGB-V.pdf.

29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
30. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019.
31. Roche Registration. Fachinformation Gazyvaro. Stand: Februar 2020. 2020.
32. Aspen Pharma. Fachinformation Leukeran 2 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019. 2019.
33. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Truxima 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2019. 2019.
34. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Truxima 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2019. 2019.
35. Accord Healthcare. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2019. 2019.
36. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 2018; 379(26): 2517-2528. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812836>.
37. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2014; 370(12): 1101-1110. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313984>.
38. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
39. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

A.1 – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben

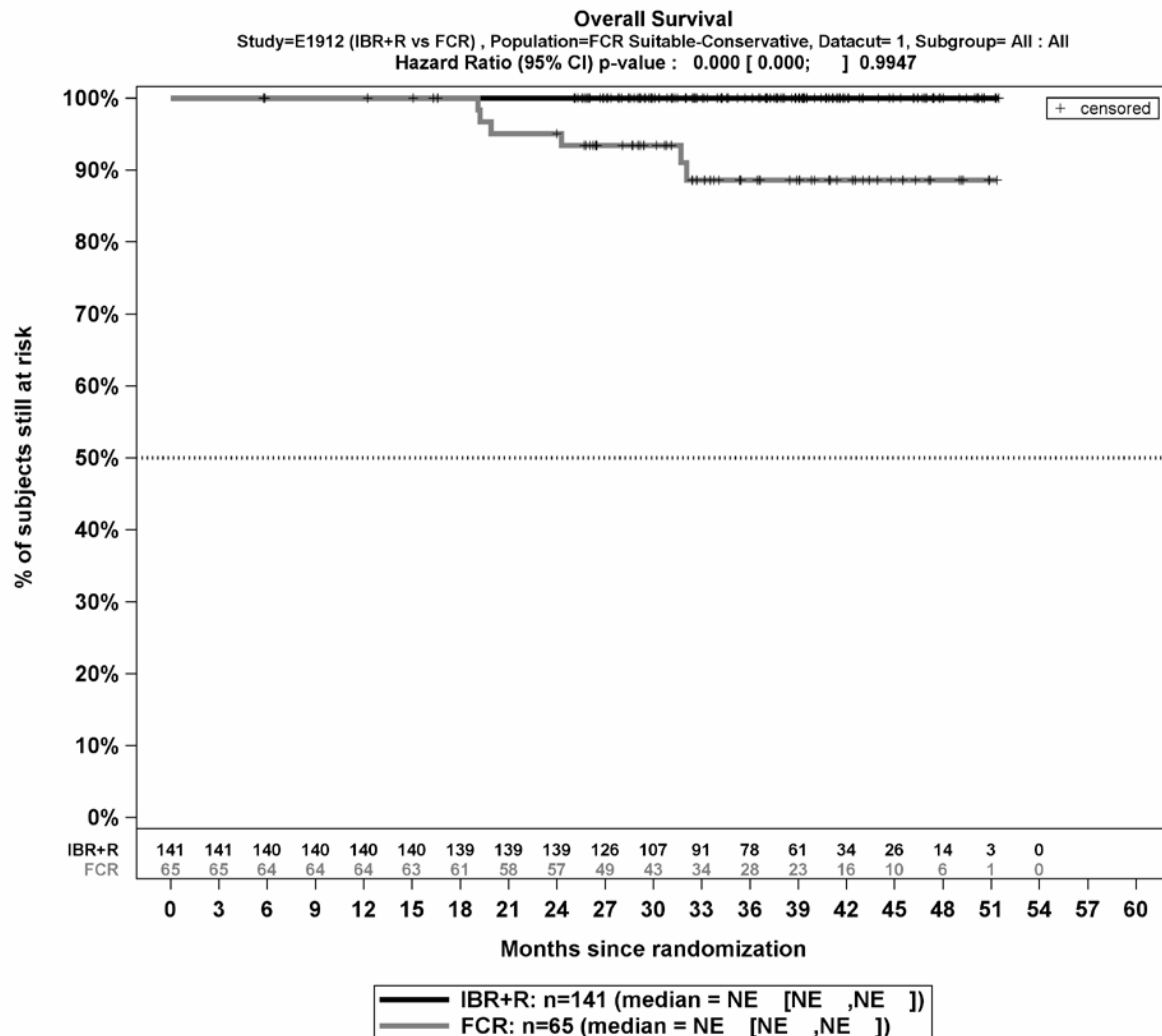


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1, ergänzend dargestellt)

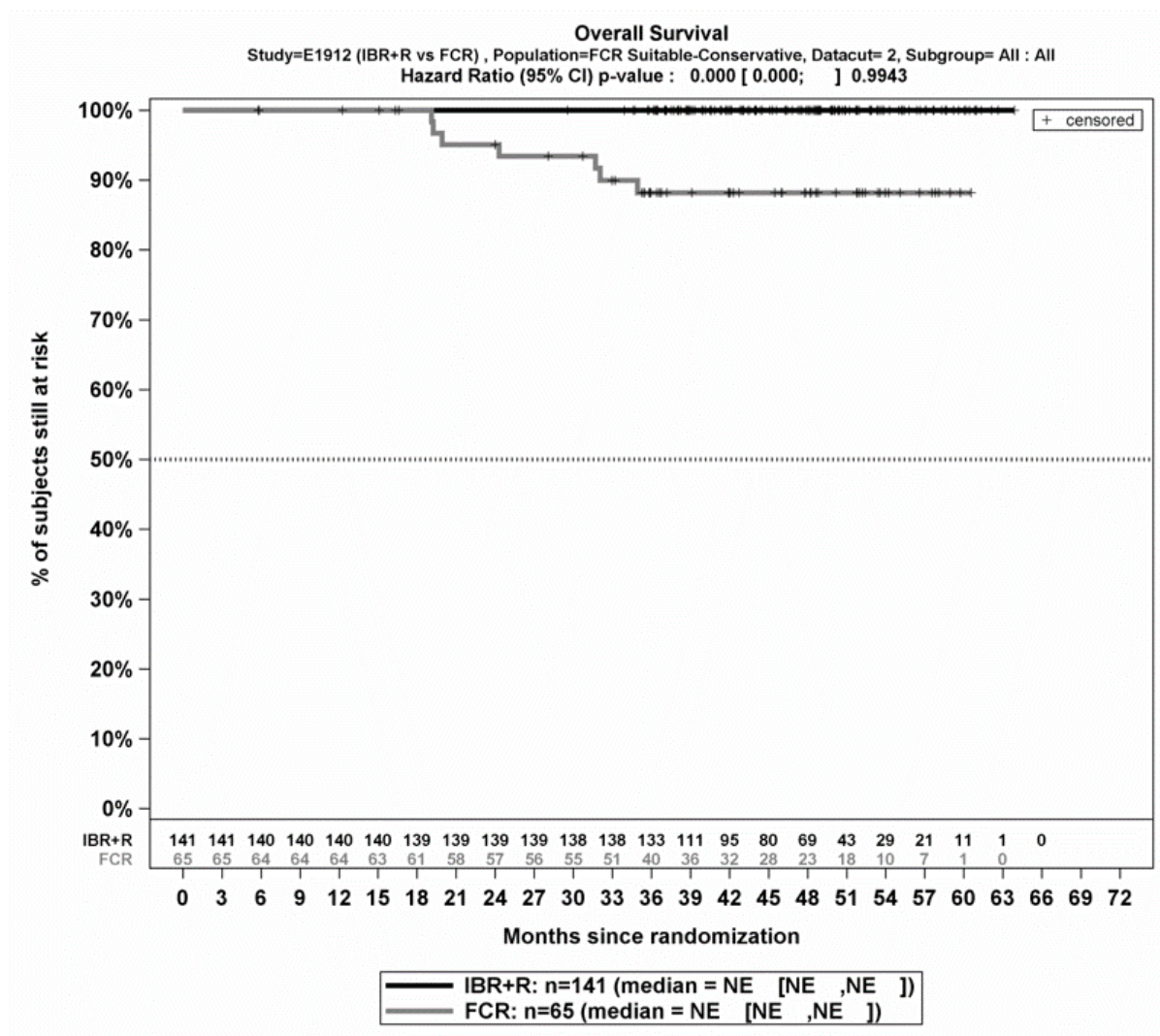


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 2)

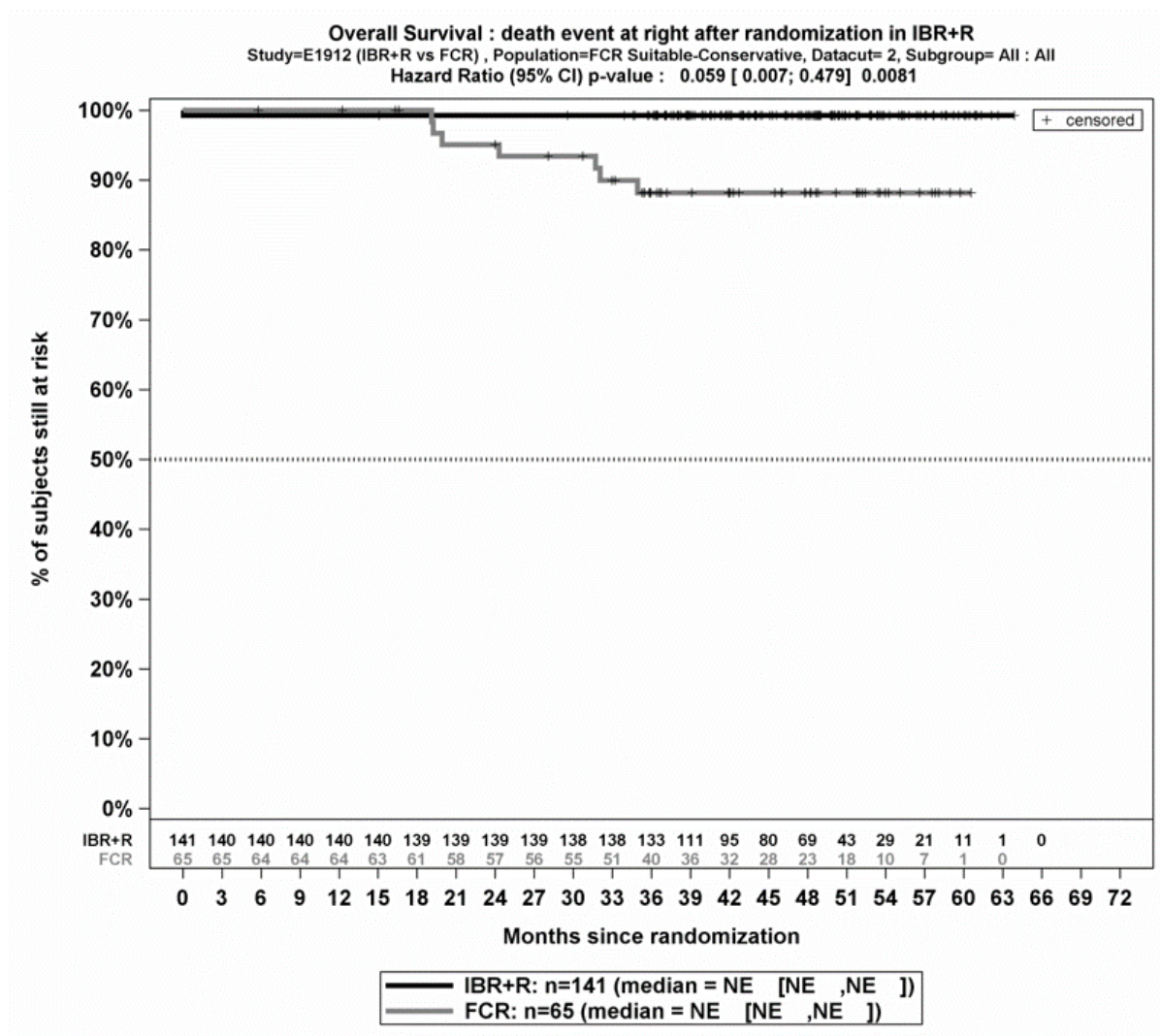


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 2, Sensitivitätsanalyse)

A.2 – Kaplan-Meier-Kurven zu den Nebenwirkungen

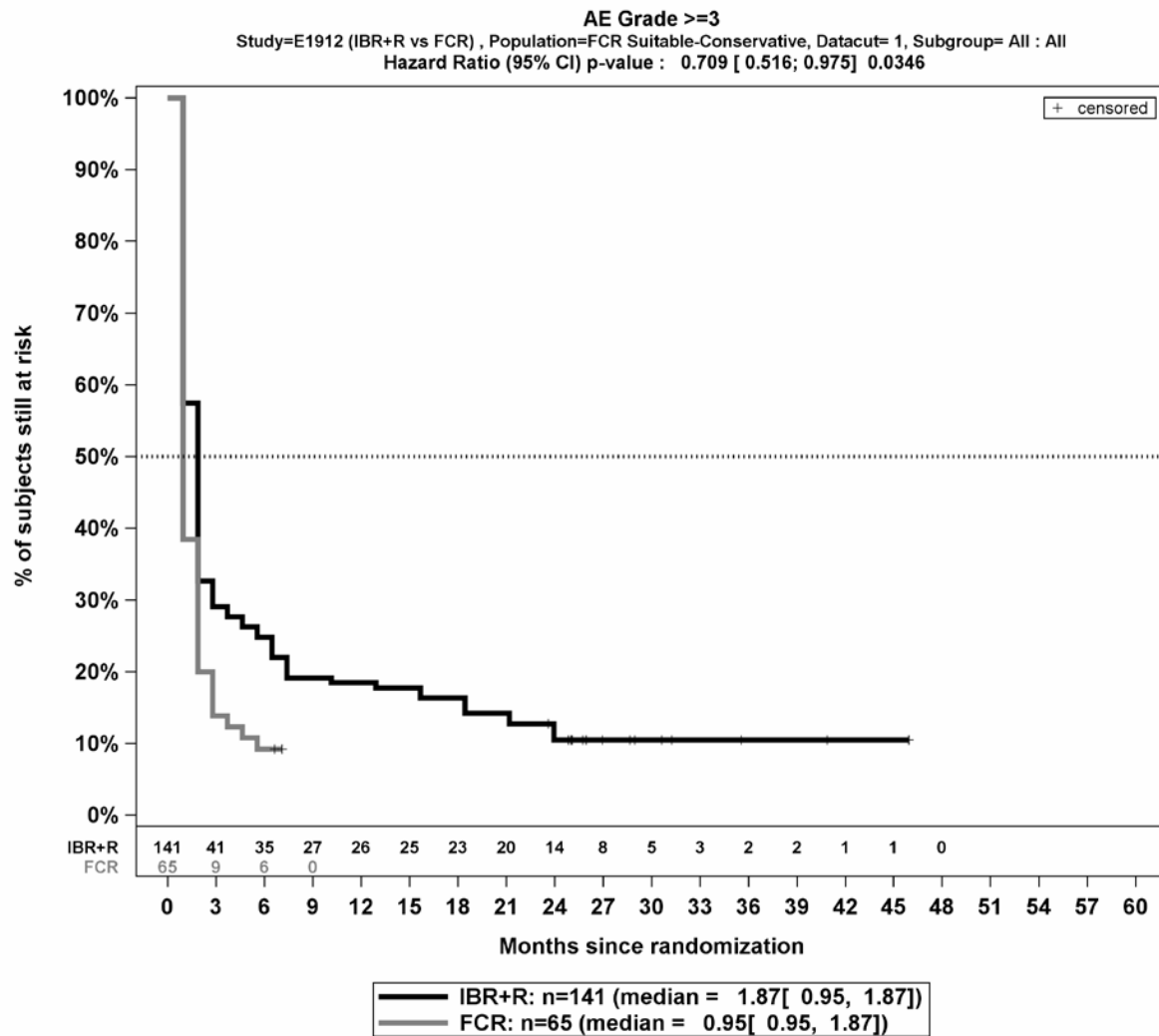


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

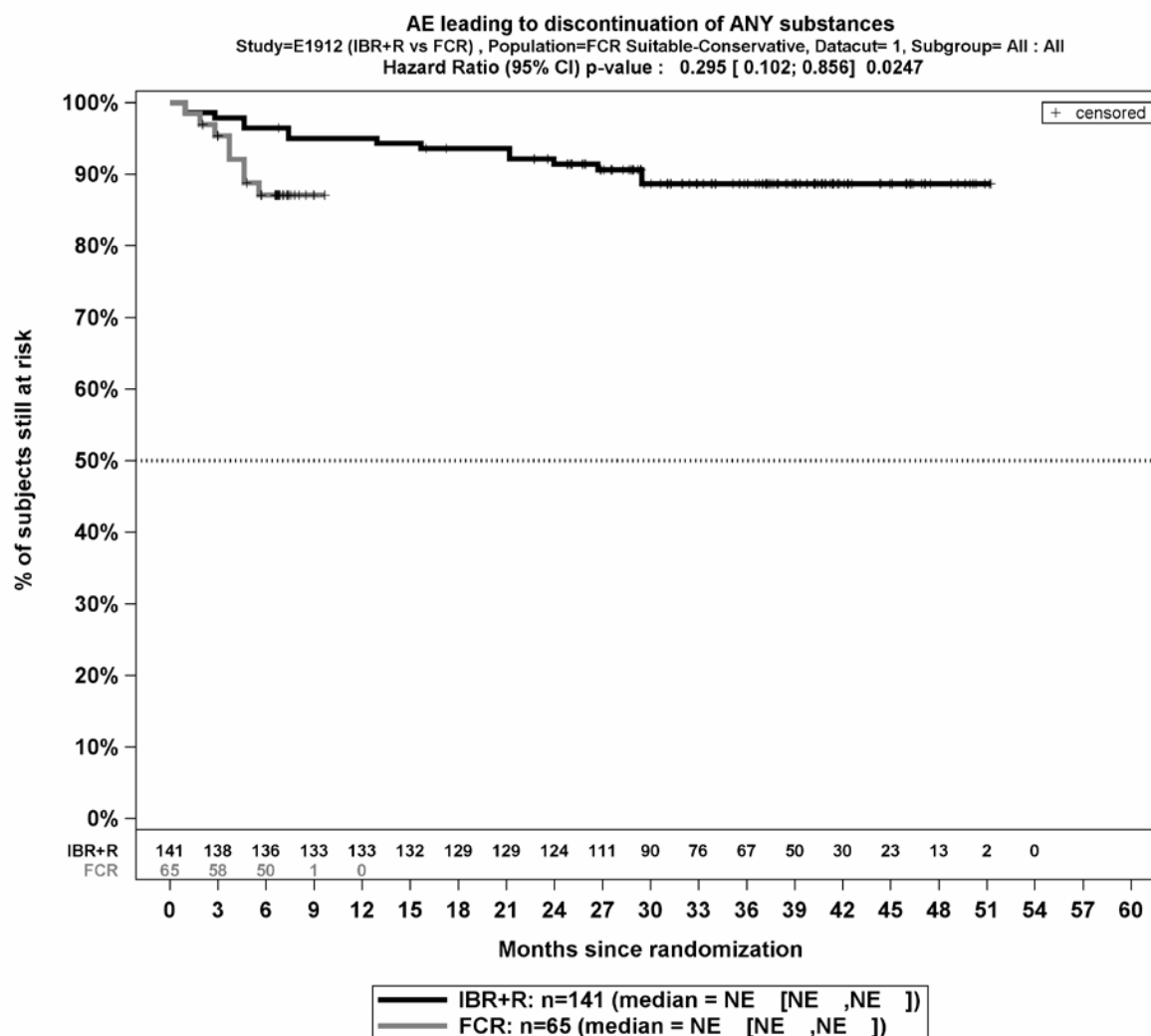


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu Abbruch wegen UEs ≥ 1 Komponente (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

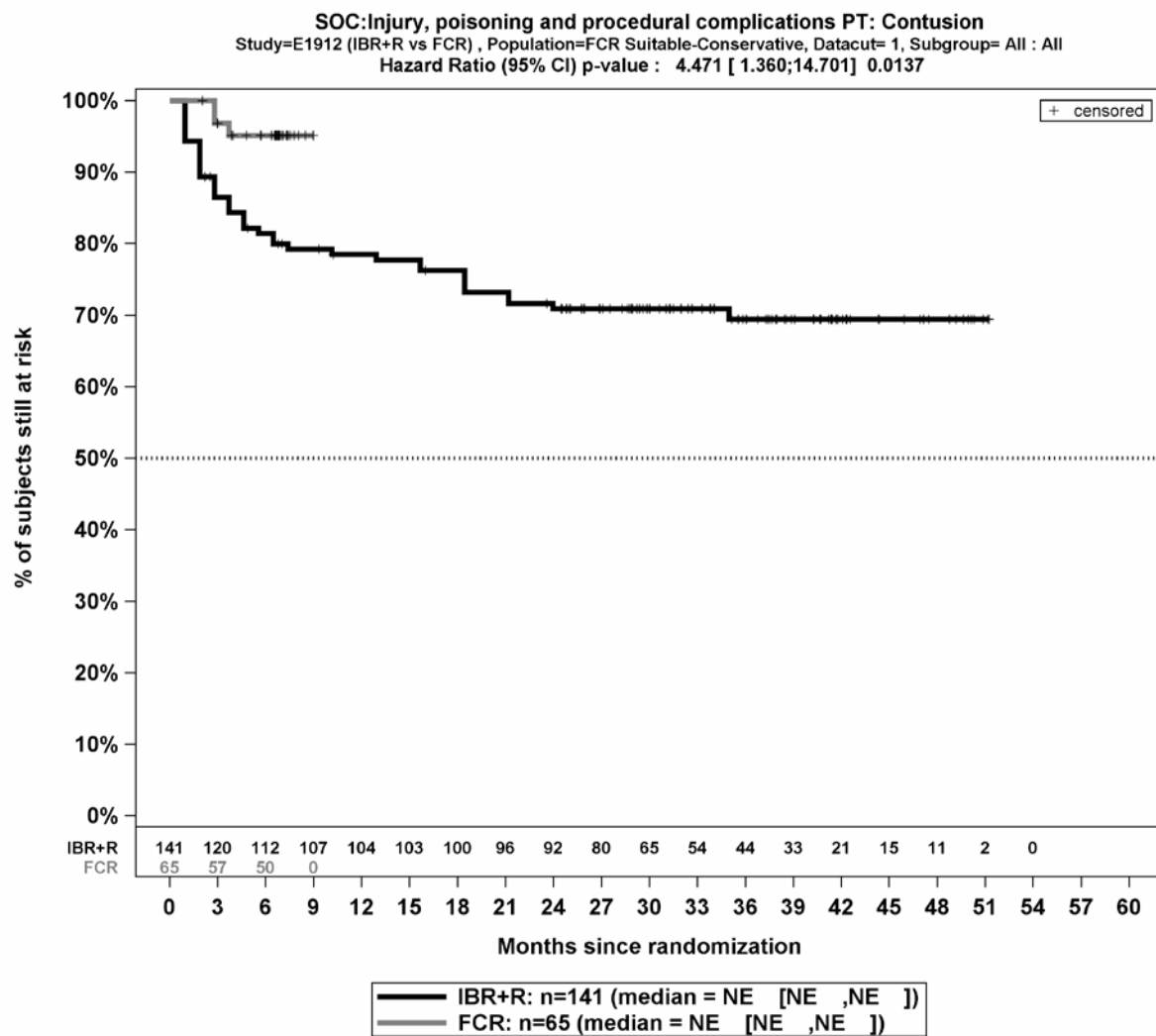


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu Blutungen – Kontusion (PT, UE) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

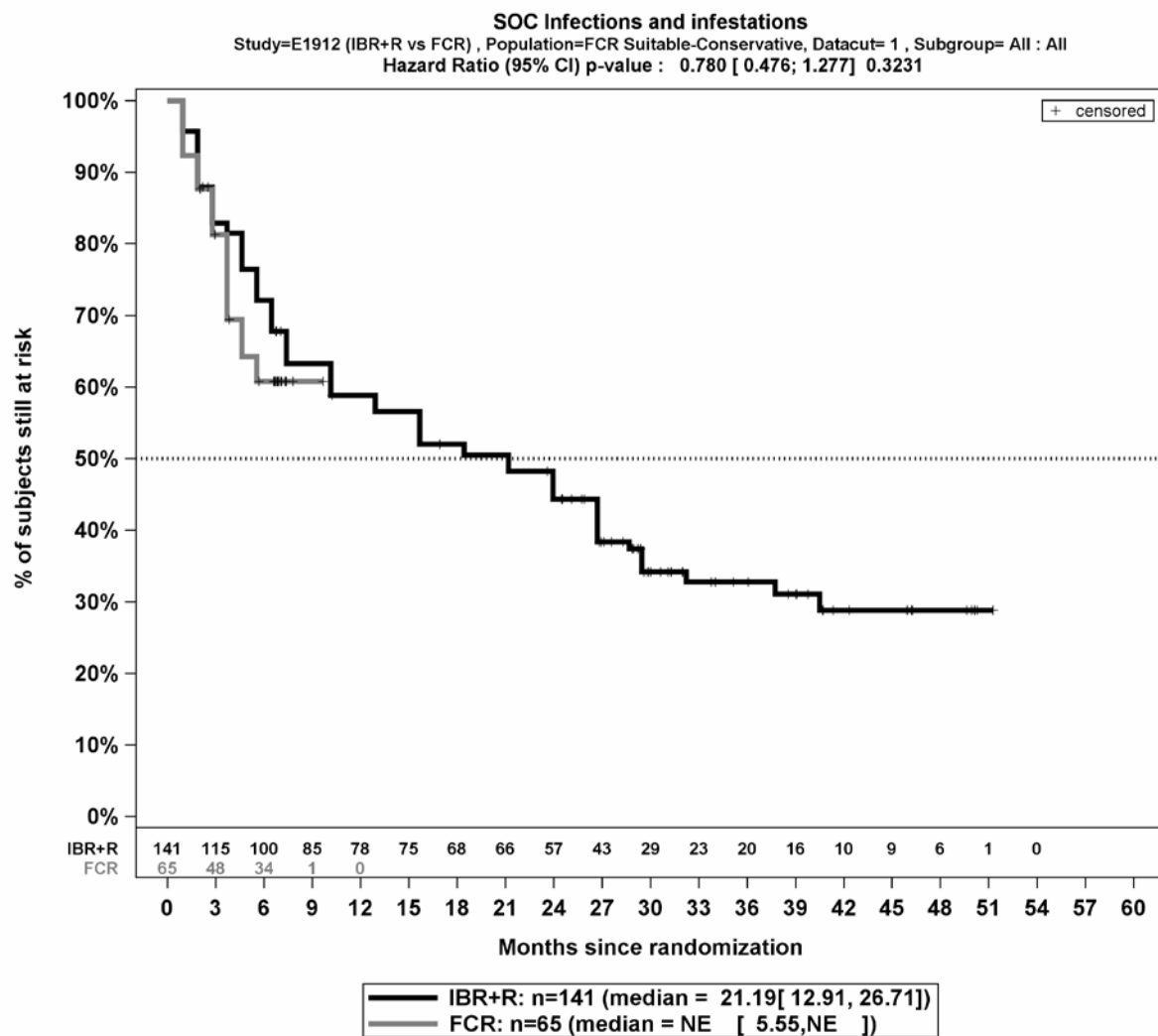


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

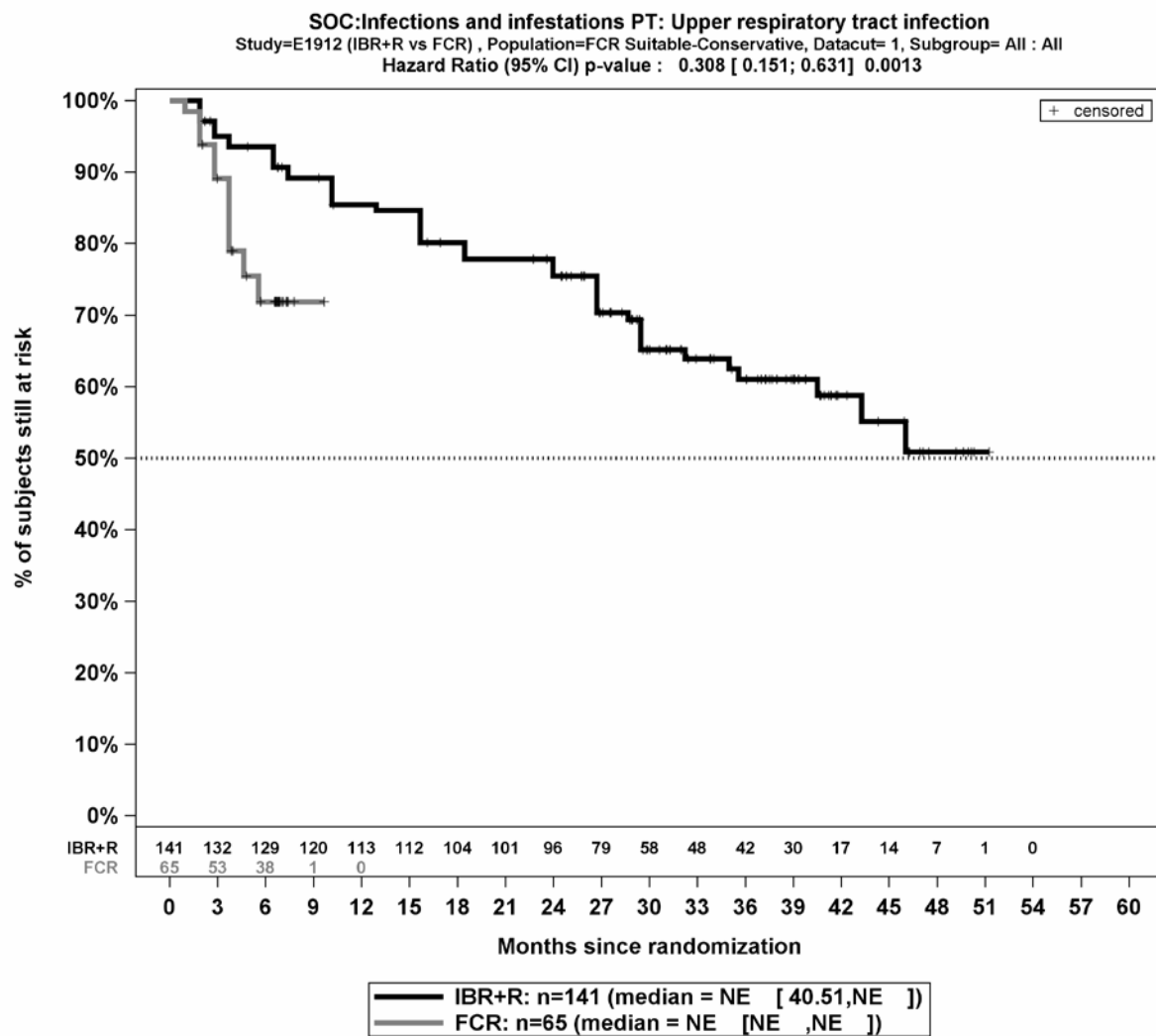


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

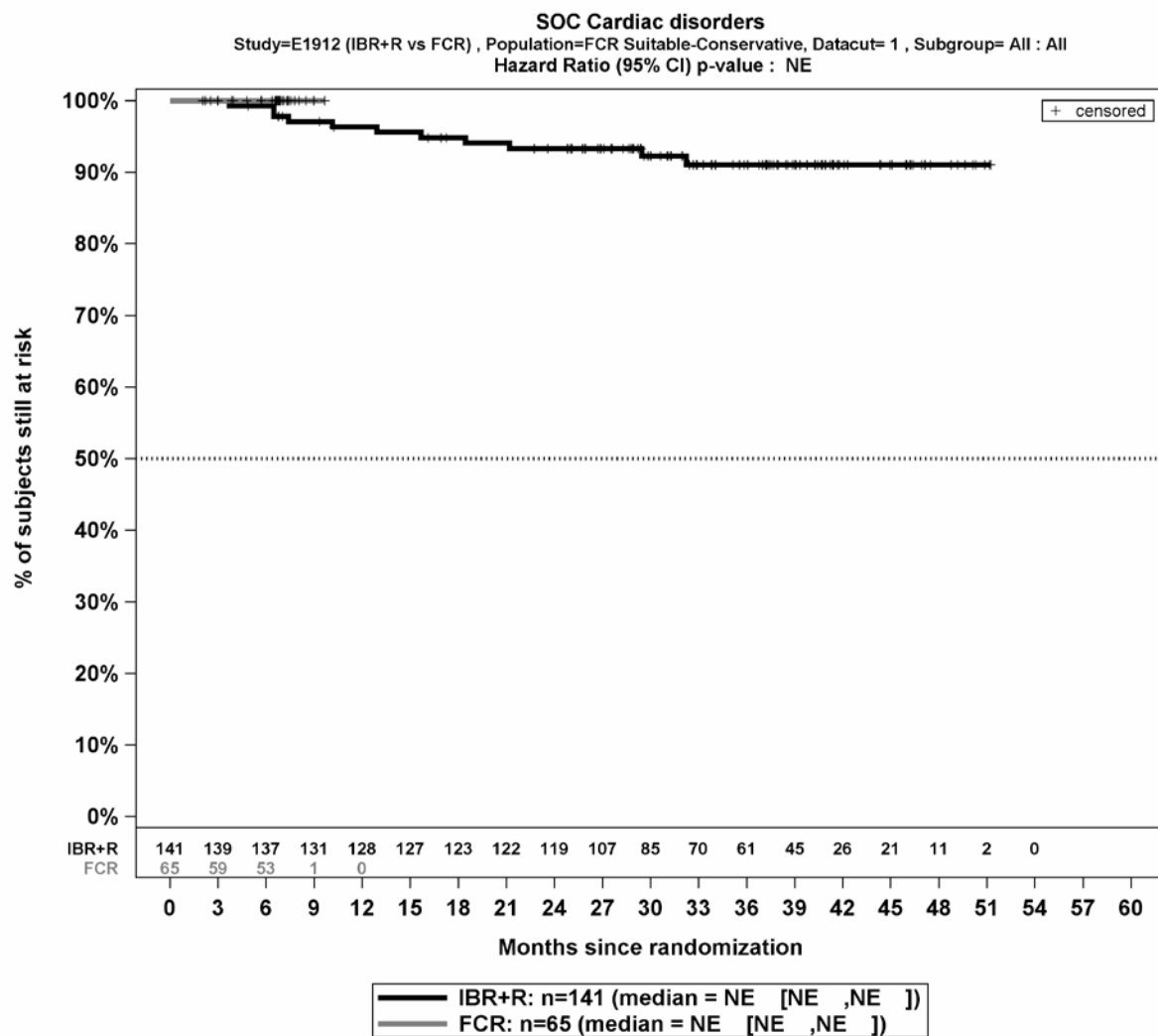


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

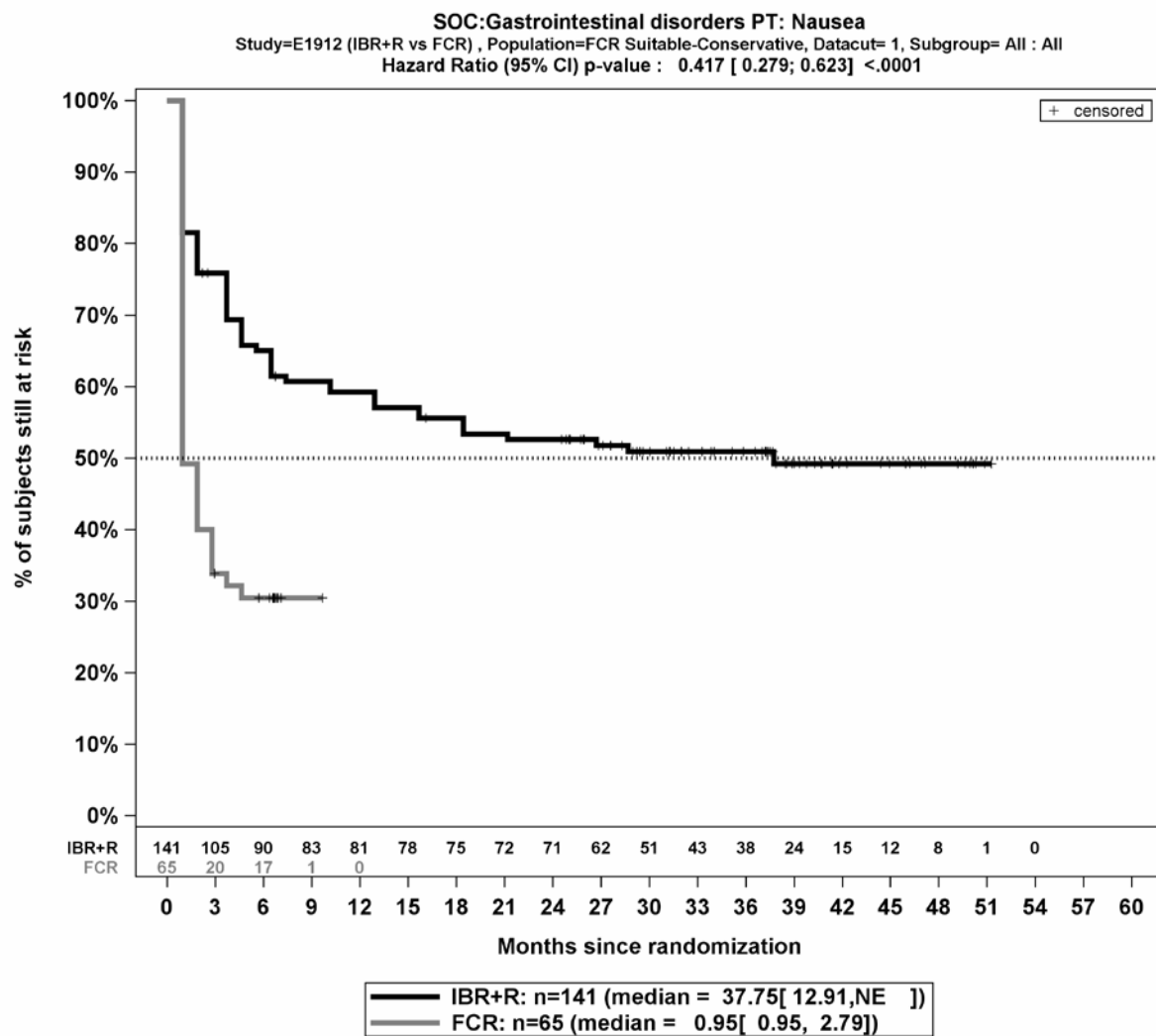


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Übelkeit (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

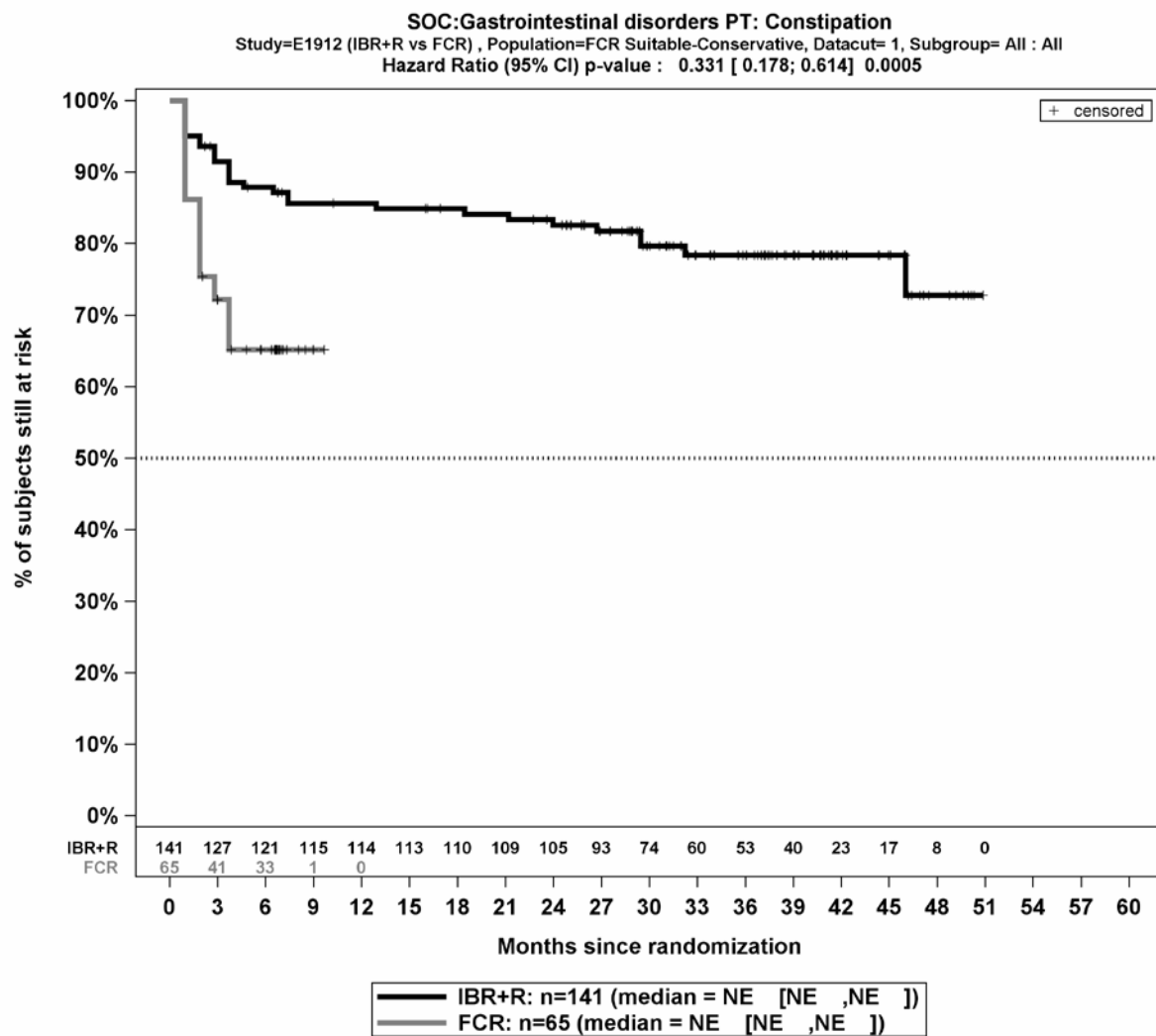


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu Obstipation (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

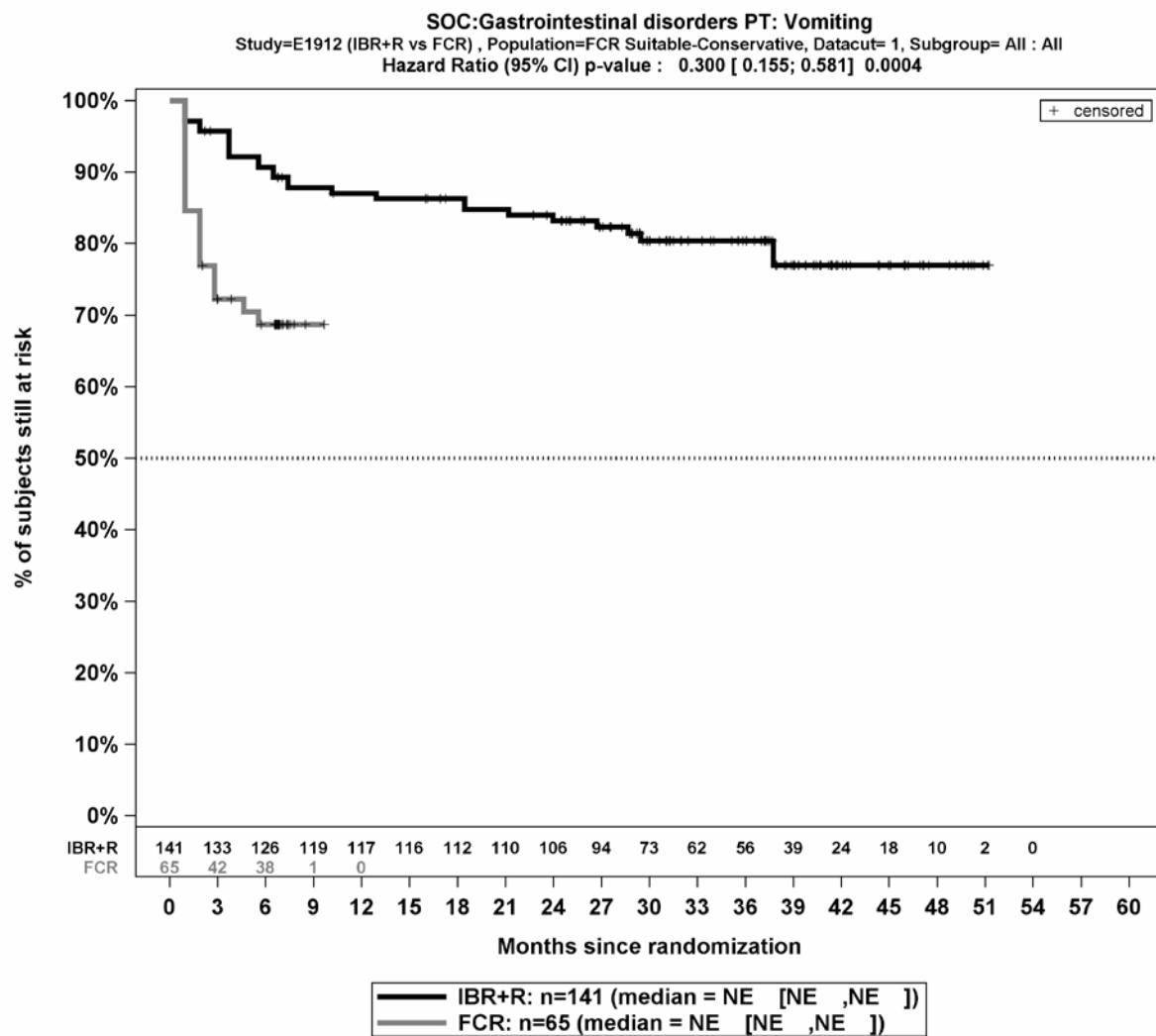


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu Erbrechen (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

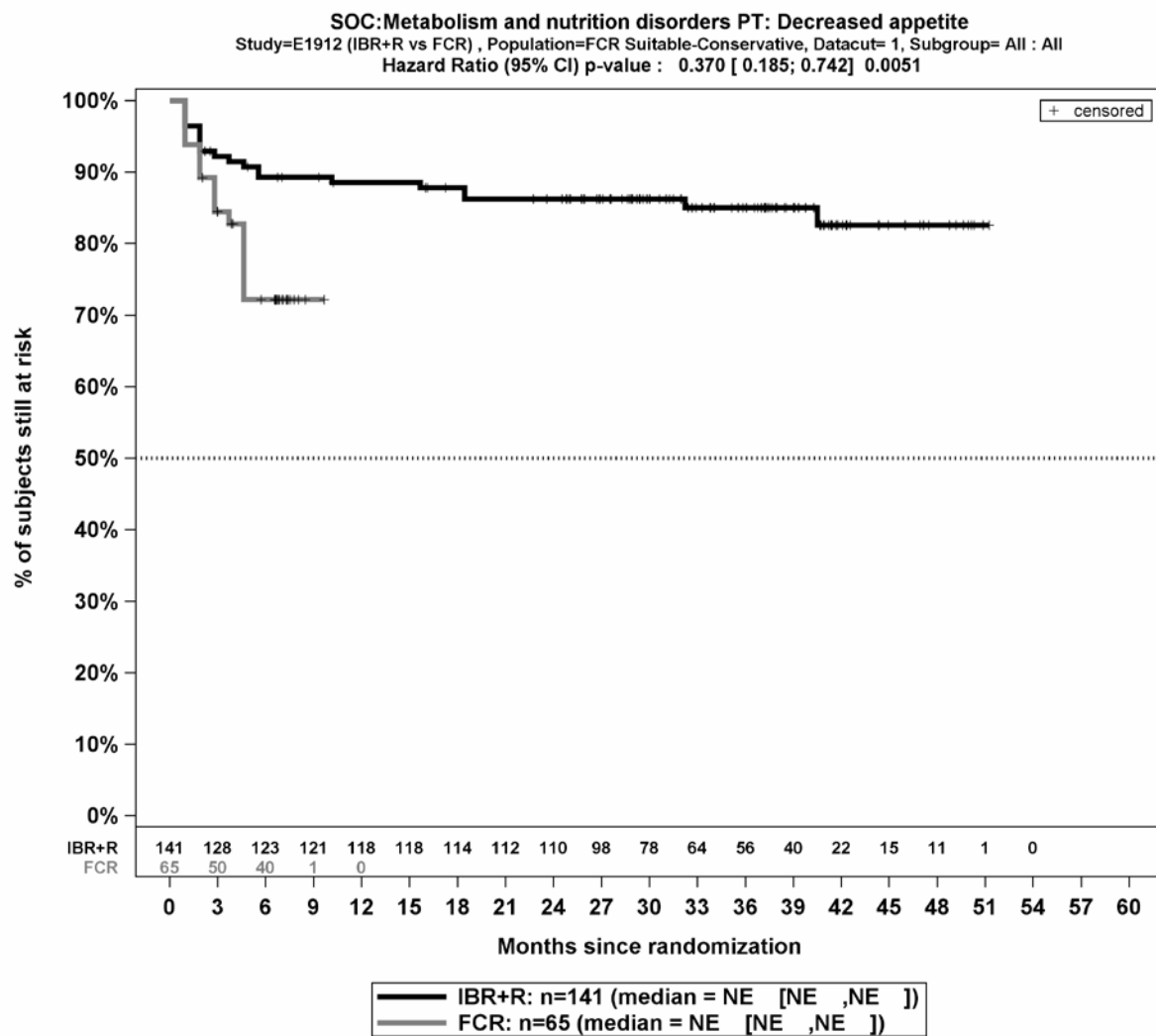


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu Appetit vermindert (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

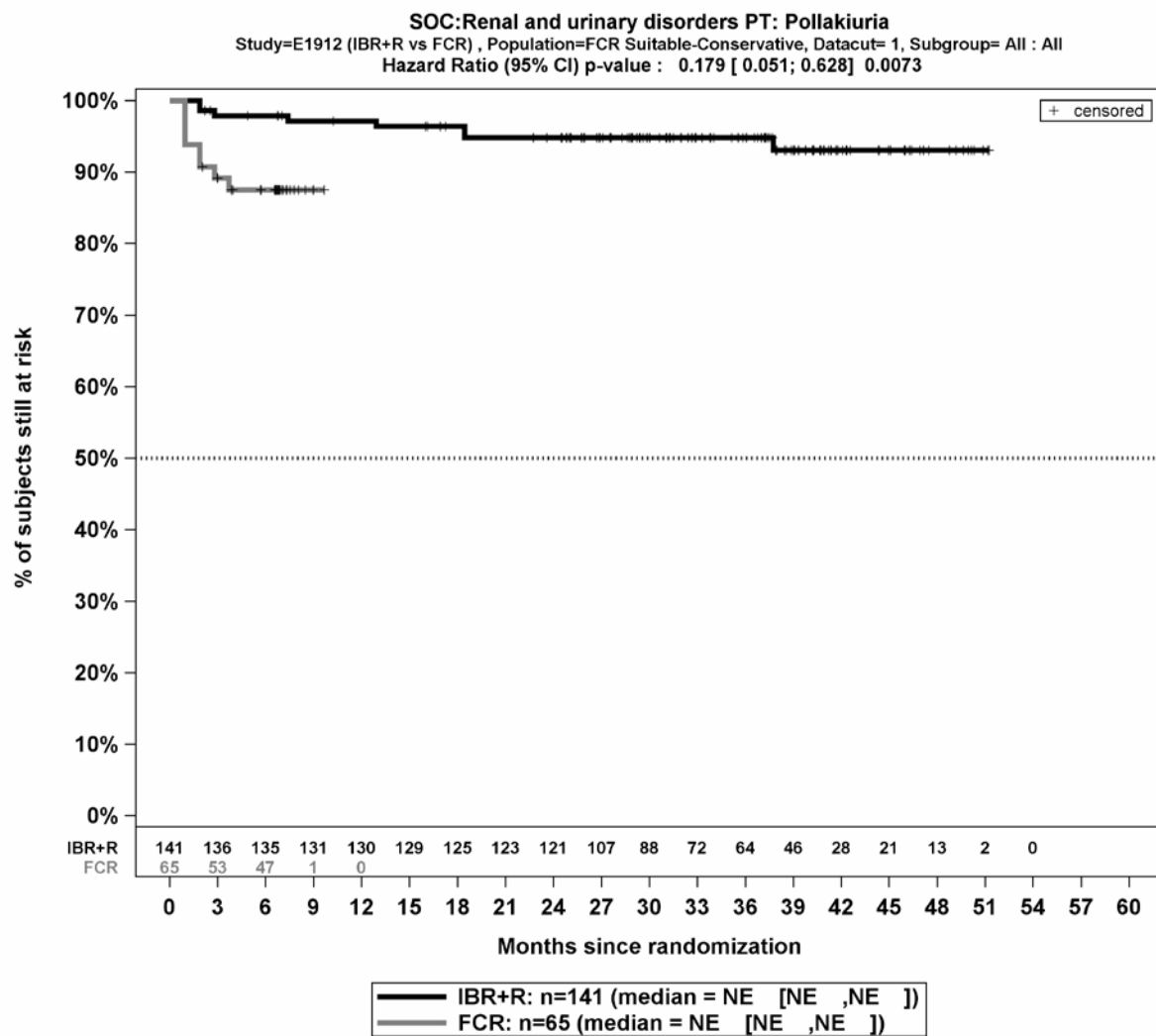


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu Pollakisurie (PT, UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

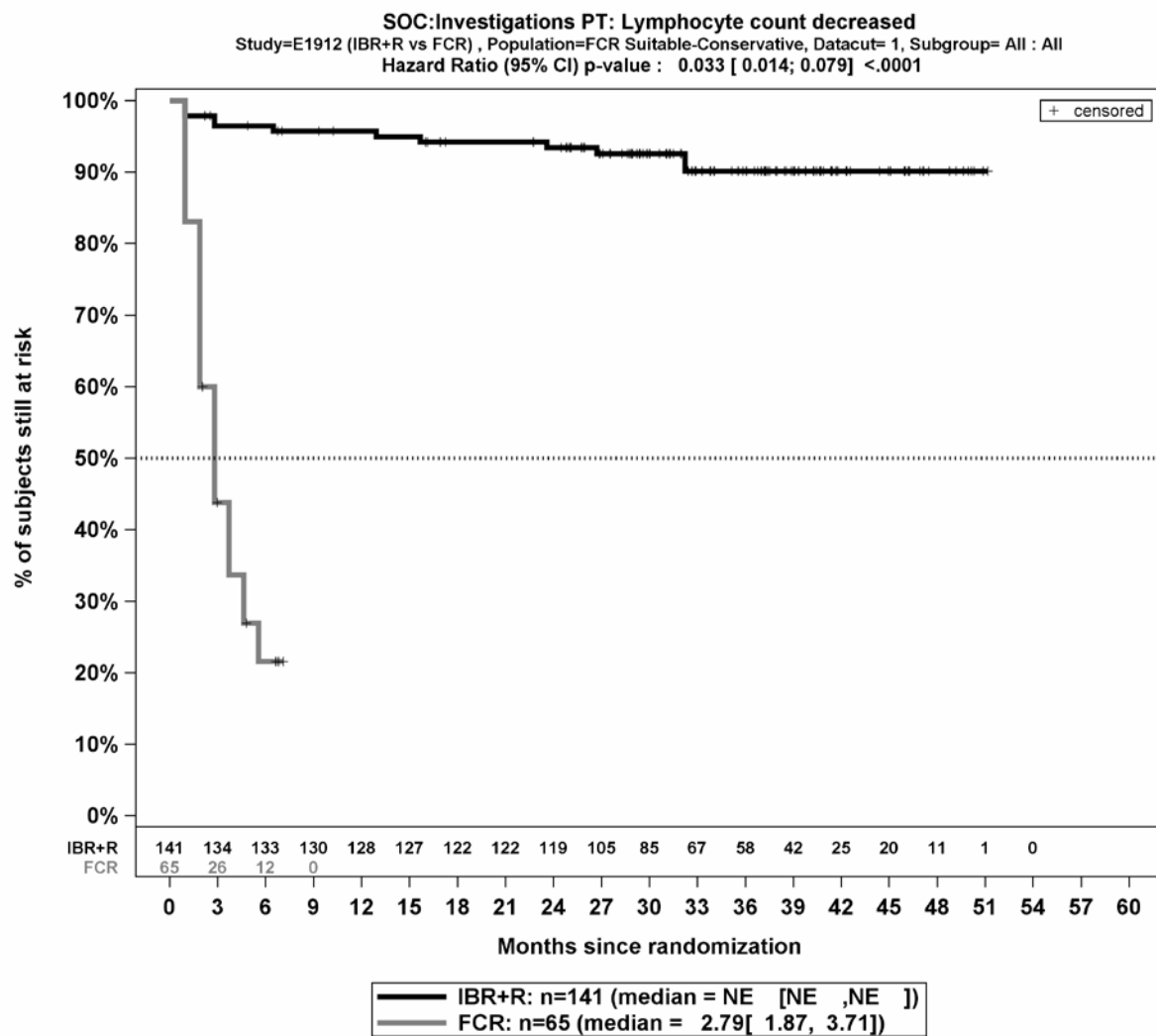


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)
(Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

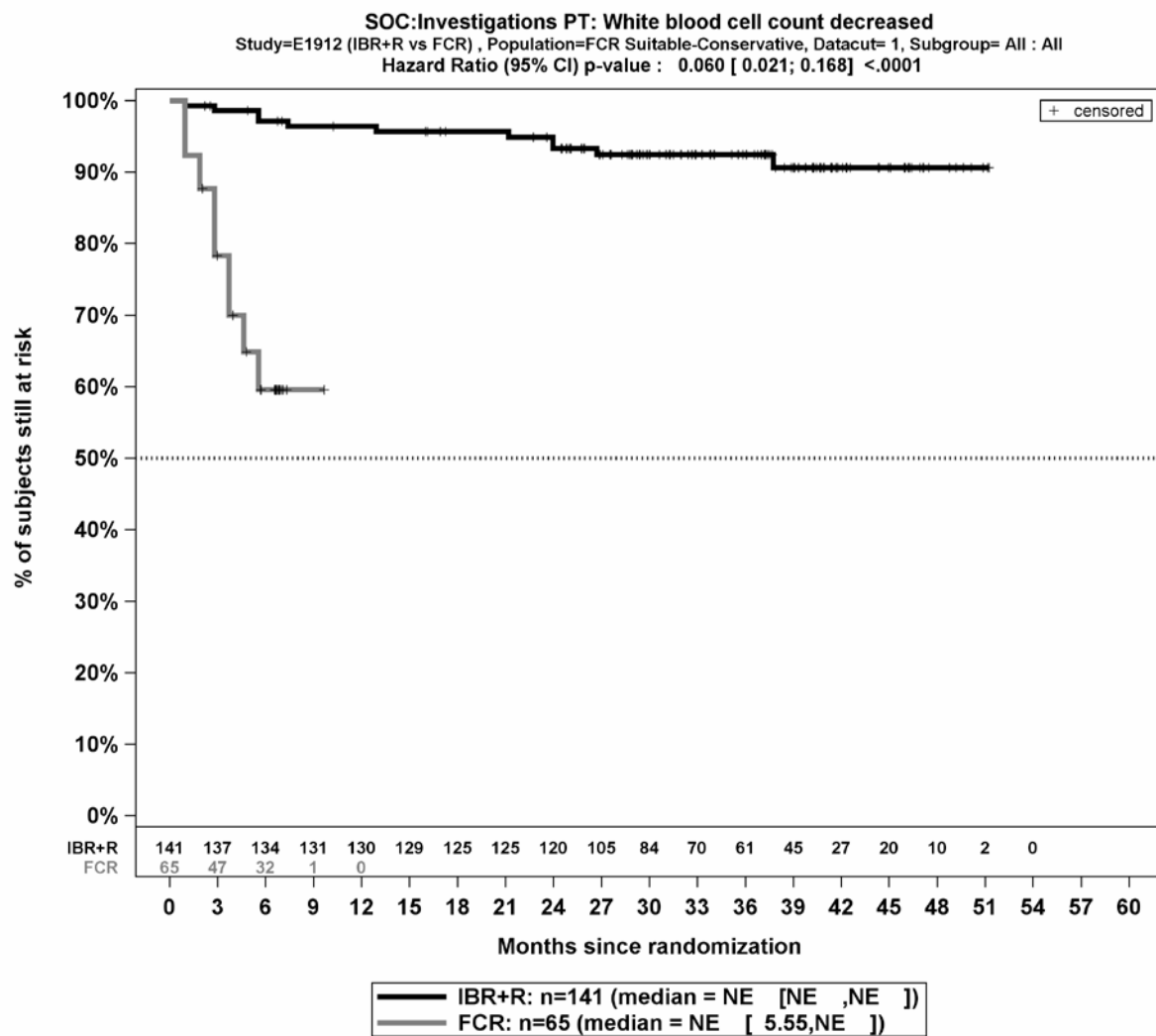


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zu Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)
(Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

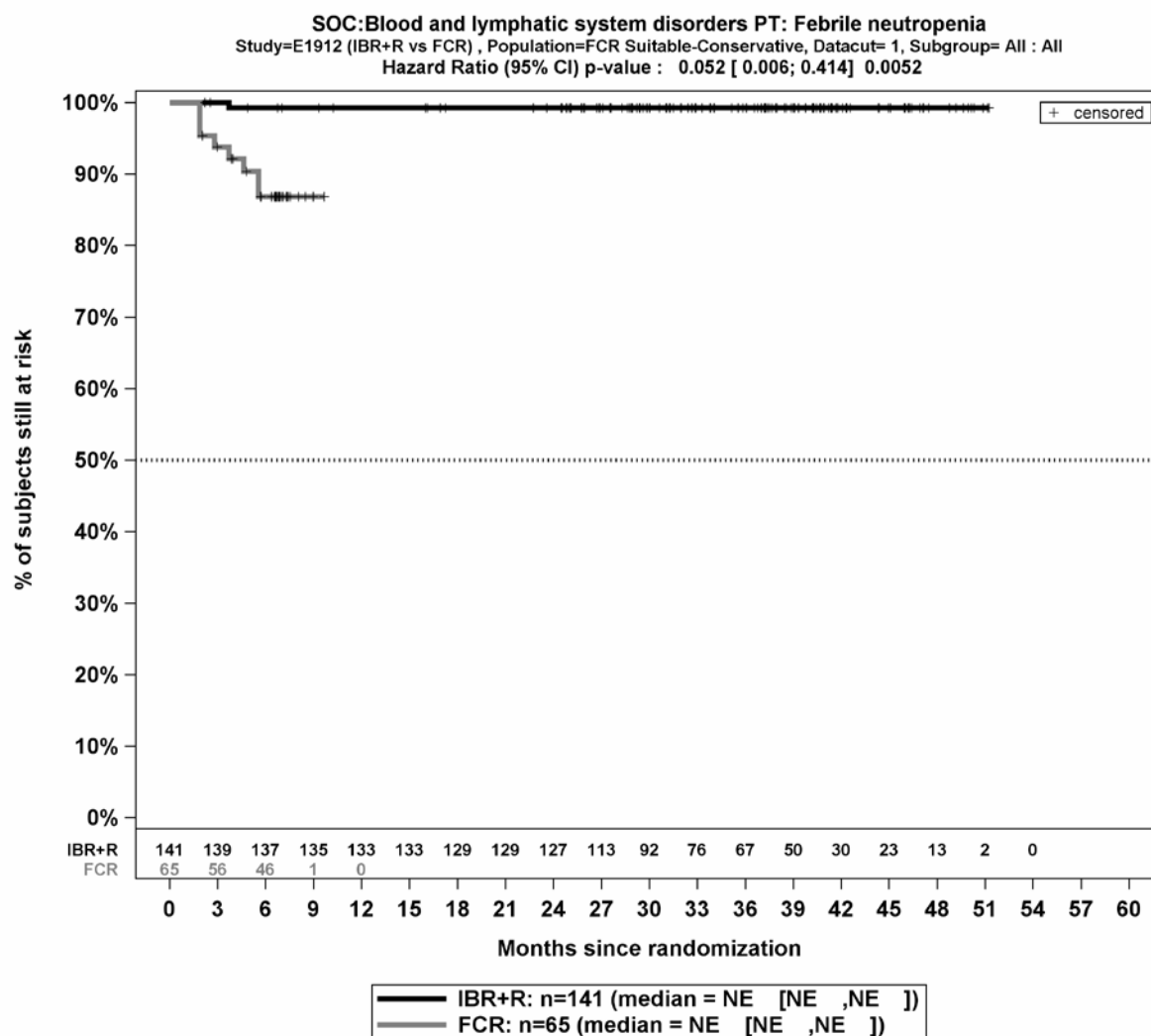


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu febrile Neutropenie (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

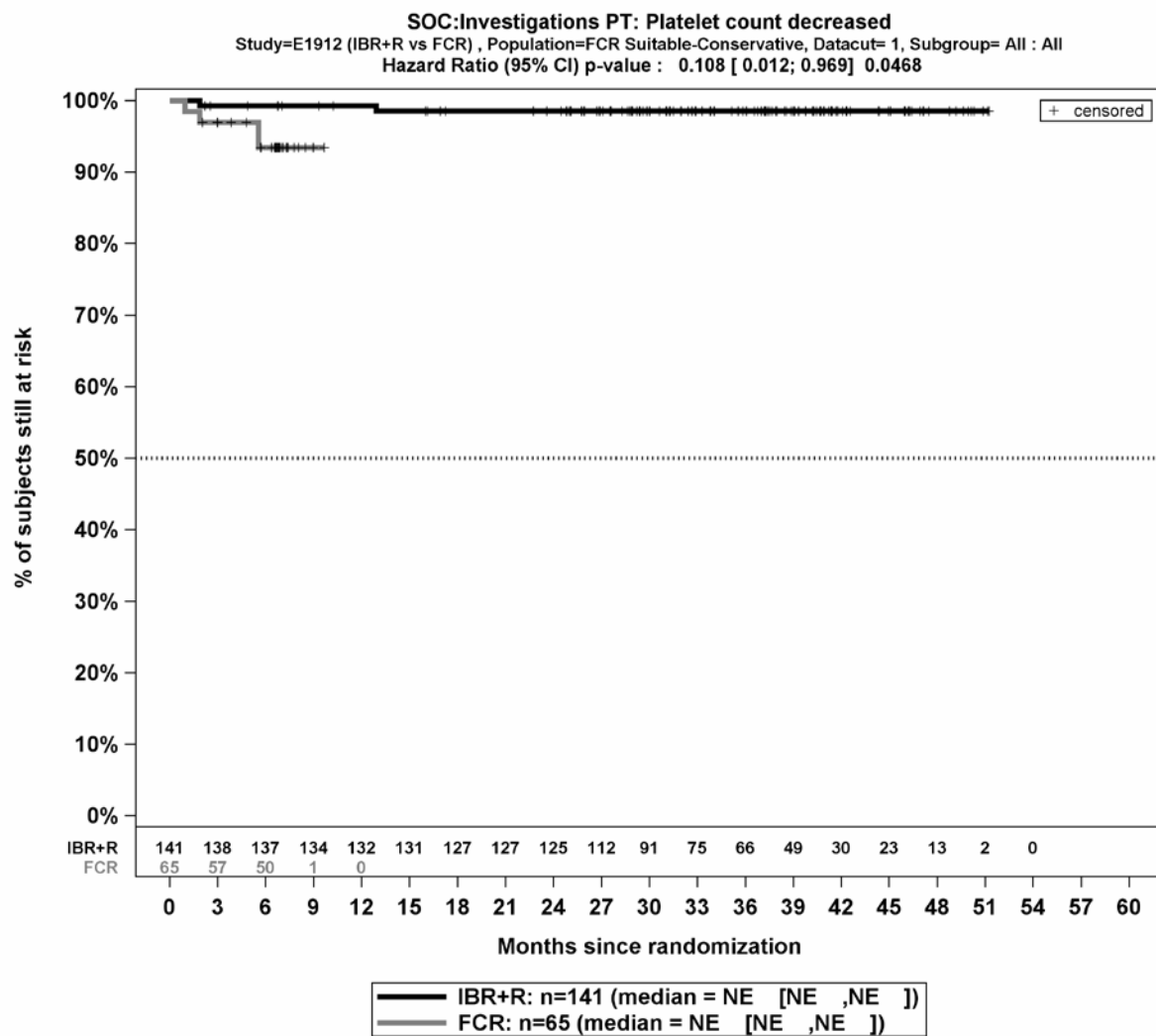


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)
(Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

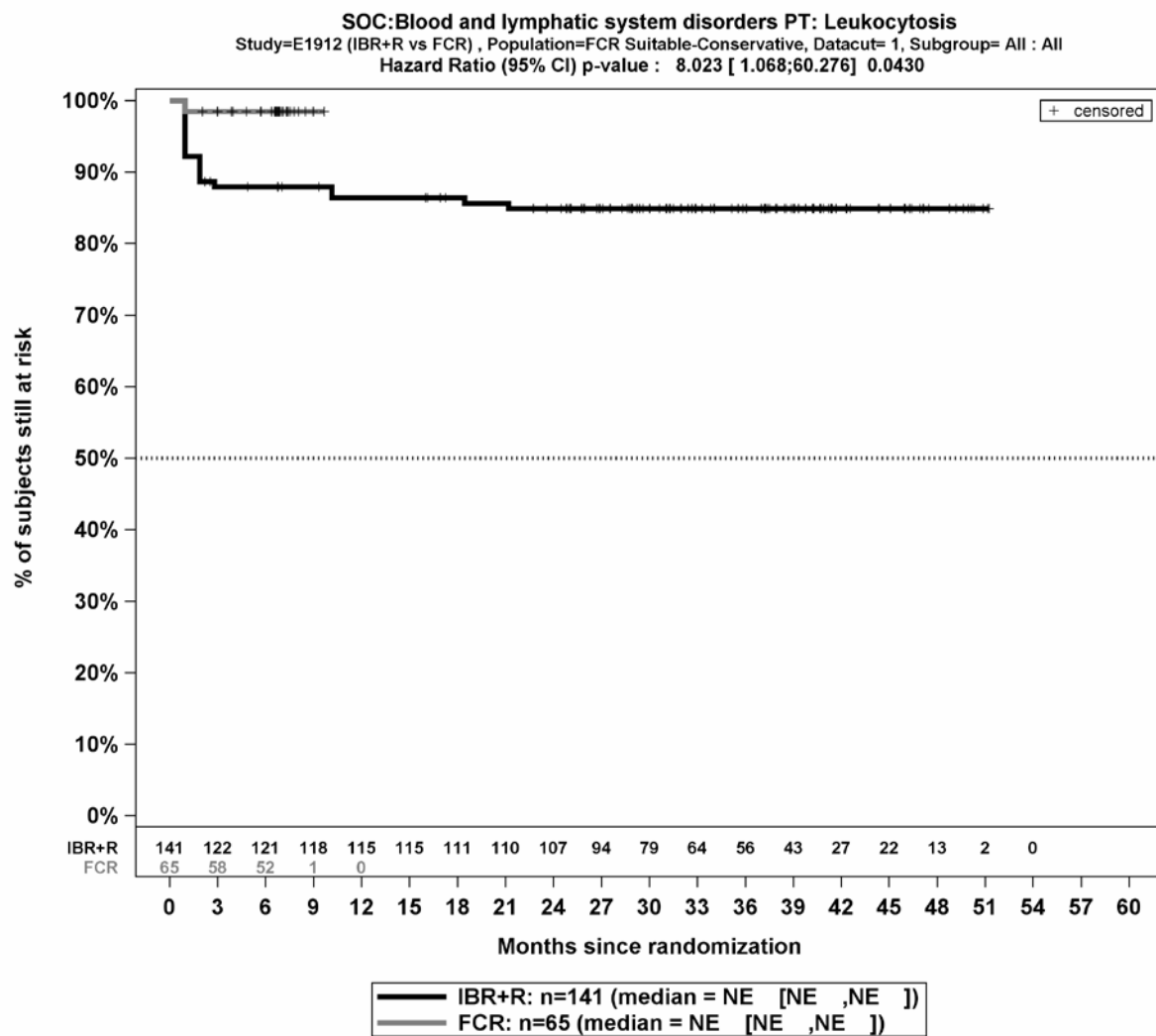


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zu Leukozytose (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

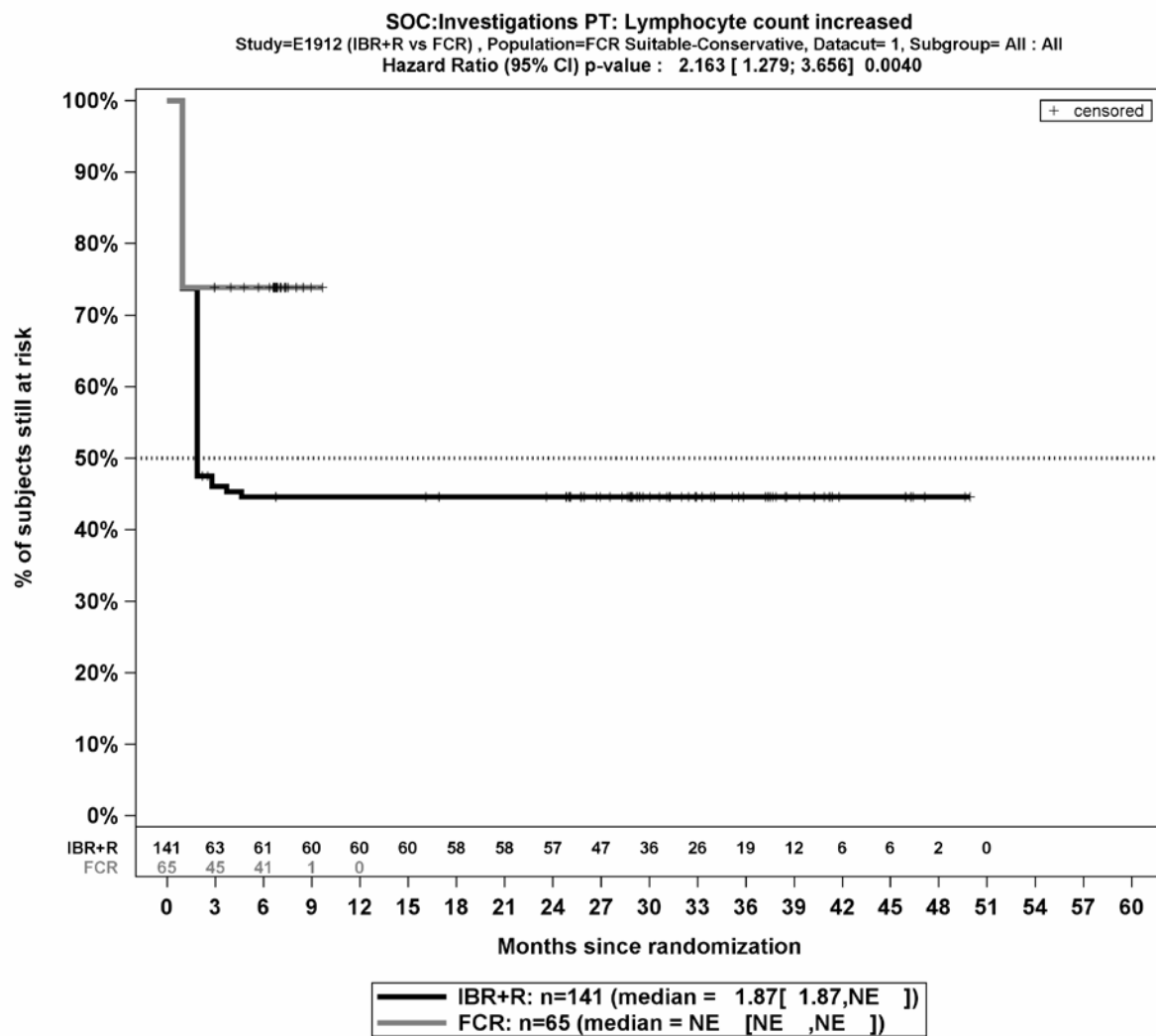


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

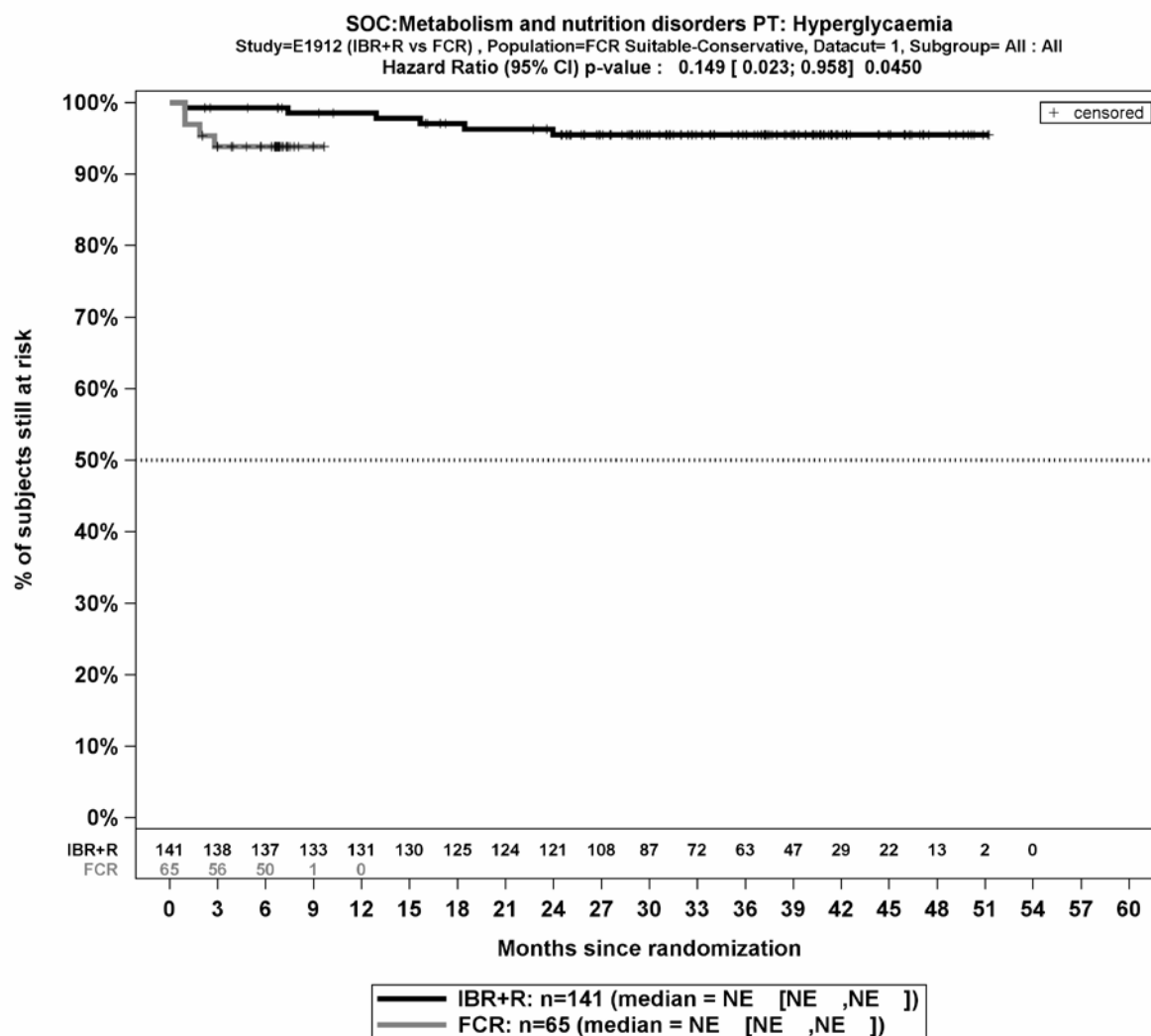


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu Hyperglykämie (PT, schwere UEs) (Studie ECOG-E1912, Datenschnitt 1)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's 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 (CTCAE-Grad ≥ 3): 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 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
(Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Rituximab N = 141	FCR N = 65
ECOG-E1912		
Gesamtrate UEs	141 (100)	65 (100)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	129 (91,5)	57 (87,7)
Ermüdung	115 (81,6)	52 (80,0)
Fieber	46 (32,6)	19 (29,2)
Ödem peripher	38 (27,0)	13 (20,0)
Schmerz	33 (23,4)	7 (10,8)
Schüttelfrost	18 (12,8)	13 (20,0)
Grippeähnliche Erkrankung	12 (8,5)	1 (1,5)
Lokalisiertes Ödem	12 (8,5)	2 (3,1)
Untersuchungen	129 (91,5)	63 (96,9)
Lymphozytenzahl erhöht	104 (73,8)	24 (36,9)
Thrombozytenzahl vermindert	68 (48,2)	50 (76,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	66 (46,8)	45 (69,2)
Kreatinin im Blut erhöht	51 (36,2)	7 (10,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	43 (30,5)	53 (81,5)
Bilirubin im Blut erhöht	40 (28,4)	12 (18,5)
Aspartataminotransferase erhöht	39 (27,7)	21 (32,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	34 (24,1)	57 (87,7)
Gewicht erhöht	29 (20,6)	3 (4,6)
Alaninaminotransferase erhöht	21 (14,9)	15 (23,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	21 (14,9)	15 (23,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	126 (89,4)	52 (80,0)
Diarrhö	79 (56,0)	18 (27,7)
Übelkeit	69 (48,9)	45 (69,2)
Stomatitis	35 (24,8)	3 (4,6)
Obstipation	29 (20,6)	22 (33,8)
Erbrechen	28 (19,9)	20 (30,8)
Dyspepsie	27 (19,1)	4 (6,2)
Abdominalschmerz	23 (16,3)	6 (9,2)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	21 (14,9)	3 (4,6)
Mundtrockenheit	19 (13,5)	2 (3,1)
Bauch aufgetrieben	10 (7,1)	2 (3,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	108 (76,6)	35 (53,8)
Myalgie	61 (43,3)	22 (33,8)
Arthralgie	59 (41,8)	9 (13,8)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
(Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Rituximab N = 141	FCR N = 65
Rückenschmerzen	40 (28,4)	12 (18,5)
Schmerz in einer Extremität	37 (26,2)	8 (12,3)
Muskelspasmen	19 (13,5)	2 (3,1)
Arthritis	12 (8,5)	1 (1,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	100 (70,9)	30 (46,2)
Ausschlag makulo-papulös	67 (47,5)	17 (26,2)
Pruritus	17 (12,1)	8 (12,3)
Trockene Haut	14 (9,9)	3 (4,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97 (68,8)	44 (67,7)
Hyperglykämie	40 (28,4)	20 (30,8)
Hypokalzämie	33 (23,4)	17 (26,2)
Hyperurikämie	23 (16,3)	5 (7,7)
Appetit vermindert	21 (14,9)	17 (26,2)
Hyponatriämie	19 (13,5)	10 (15,4)
Hypoglykämie	16 (11,3)	2 (3,1)
Hypokaliämie	16 (11,3)	9 (13,8)
Hypophosphatämie	15 (10,6)	5 (7,7)
Hyperkaliämie	13 (9,2)	3 (4,6)
Hypoalbuminämie	12 (8,5)	6 (9,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	96 (68,1)	52 (80,0)
Anämie	89 (63,1)	52 (80,0)
Leukozytose	21 (14,9)	1 (1,5)
Febrile Neutropenie	2 (1,4)	8 (12,3)
Erkrankungen des Nervensystems	92 (65,2)	36 (55,4)
Kopfschmerz	63 (44,7)	23 (35,4)
Schwindelgefühl	28 (19,9)	9 (13,8)
Periphere sensorische Neuropathie	25 (17,7)	10 (15,4)
Dysgeusie	9 (6,4)	7 (10,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90 (63,8)	24 (36,9)
Infektion der oberen Atemwege	50 (35,5)	17 (26,2)
Hautinfektion	16 (11,3)	2 (3,1)
Harnwegsinfektion	15 (10,6)	3 (4,6)
Lungeninfektion	13 (9,2)	4 (6,2)
Sinusitis	11 (7,8)	3 (4,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	89 (63,1)	35 (53,8)
Husten	48 (34,0)	18 (27,7)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
(Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Rituximab N = 141	FCR N = 65
Dyspnoe	33 (23,4)	19 (29,2)
Schmerzen im Oropharynx	23 (16,3)	1 (1,5)
Nasenverstopfung	15 (10,6)	9 (13,8)
Allergische Rhinitis	14 (9,9)	3 (4,6)
Epistaxis	11 (7,8)	0 (0)
Husten mit Auswurf	10 (7,1)	6 (9,2)
Gefäßerkrankungen	78 (55,3)	27 (41,5)
Hypertonie	66 (46,8)	15 (23,1)
Hitzewallung	21 (14,9)	7 (10,8)
Hypotonie	6 (4,3)	9 (13,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	64 (45,4)	20 (30,8)
Kontusion	41 (29,1)	3 (4,6)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	18 (12,8)	16 (24,6)
Psychiatrische Erkrankungen	48 (34,0)	20 (30,8)
Schlaflosigkeit	28 (19,9)	14 (21,5)
Angst	24 (17,0)	9 (13,8)
Depression	20 (14,2)	5 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	34 (24,1)	14 (21,5)
Hämaturie	18 (12,8)	3 (4,6)
Pollakisurie	8 (5,7)	8 (12,3)
Herzerkrankungen	32 (22,7)	6 (9,2)
Palpitationen	13 (9,2)	1 (1,5)
Vorhofflimmern	12 (8,5)	1 (1,5)
Augenerkrankungen	28 (19,9)	4 (6,2)
Sehen verschwommen	15 (10,6)	1 (1,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18 (12,8)	1 (1,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	15 (10,6)	5 (7,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (8,5)	5 (7,7)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 10 % aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 22.0		
FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + 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		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Rituximab N = 141	FCR N = 65
ECOG-E1912		
Gesamtrate UEs CTCAE-Grad ≥ 3	126 (89,4)	59 (90,8)
Untersuchungen	98 (69,5)	57 (87,7)
Lymphozytenzahl erhöht	78 (55,3)	17 (26,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	37 (26,2)	30 (46,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	12 (8,5)	49 (75,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	11 (7,8)	25 (38,5)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (1,4)	4 (6,2)
Gefäßerkrankungen	33 (23,4)	8 (12,3)
Hypertonie	33 (23,4)	8 (12,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (16,3)	13 (20,0)
Leukozytose	21 (14,9)	1 (1,5)
Anämie	3 (2,1)	4 (6,2)
Febrile Neutropenie	1 (0,7)	8 (12,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (11,3)	6 (9,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (10,6)	7 (10,8)
Hyperglykämie	6 (4,3)	4 (6,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	13 (9,2)	3 (4,6)
Arthralgie	9 (6,4)	1 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (8,5)	2 (3,1)
Herzerkrankungen	11 (7,8)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (6,4)	2 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (6,4)	2 (3,1)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + 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		

Tabelle 24: Abbrüche mindestens 1 Therapiekomponente wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Rituximab N = 141	FCR N = 65
ECOG-E1912		
Gesamtrate Abbrüche mindestens 1 Therapiekomponente wegen UEs	15 (10,6)	8 (12,3)
Herzerkrankungen	8 (5,7)	0 (0)
Vorhofflimmern	3 (2,1)	0 (0)
Palpitationen	2 (1,4)	0 (0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,7)	0 (0)
Angina pectoris	1 (0,7)	0 (0)
Kardiomegalie	1 (0,7)	0 (0)
Tachykardie supraventrikulär	1 (0,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (2,8)	0 (0)
Arthralgie	3 (2,1)	0 (0)
Muskelspasmen	1 (0,7)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,1)	2 (3,1)
Ermüdung	1 (0,7)	1 (1,5)
Ödem peripher	1 (0,7)	0 (0)
Schmerz	1 (0,7)	0 (0)
Fieber	0 (0)	1 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,4)	1 (1,5)
Lungeninfektion	1 (0,7)	1 (1,5)
Hautinfektion	1 (0,7)	0 (0)
Sepsis	0 (0)	1 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,4)	0 (0)
Schwindelgefühl	1 (0,7)	0 (0)
Kopfschmerz	1 (0,7)	0 (0)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (0,7)	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,7)	7 (10,8)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,7)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,7)	0 (0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0 (0)	2 (3,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	4 (6,2)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	5 (7,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	3 (4,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,7)	0 (0)
Schluckauf	1 (0,7)	0 (0)

Tabelle 24: Abbrüche mindestens 1 Therapiekomponente wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Rituximab vs. FCR (Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib + Rituximab N = 141	FCR N = 65
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,7)	1 (1,5)
Psoriasis	1 (0,7)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	1 (0,7)	1 (1,5)
Pruritus	0 (0)	1 (1,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (1,5)
Anämie	0 (0)	1 (1,5)
a. MedDRA-Version 22.0 FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + 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		

Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Höllein, Alexander	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Christa Knebel, Leukämie- und Lymphomhilfe der Metropolregion Rhein- Neckar	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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