

IQWiG-Berichte – Nr. 467

**Ibrutinib
(chronische lymphatische
Leukämie) –**

Addendum zum Auftrag A16-39

Addendum

Auftrag: A16-72
Version: 1.0
Stand: 24.11.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Addendum zum Auftrag A16-39

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.11.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-72

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Regine Potthast
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Fragestellung 1b: Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie (außer FCR) infrage kommt	2
2.2 Fragestellung 2: Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt	4
2.2.1 Einschätzung zur Eignung der neu gebildeten Teilpopulation für Fragestellung 2	4
2.2.2 Darstellung der Ergebnisse für die neu gebildete Teilpopulation zu Fragestellung 2	7
3 Literatur	13
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2	6
Tabelle 2: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2	9
Tabelle 3: Häufige UE (im PT \geq 15 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2	14
Tabelle 4: Häufige SUE (im PT \geq 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2	15
Tabelle 5: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT \geq 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	chronische lymphatische Leukämie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FCR	Kombinationstherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgHV	variable Region der schweren Immunglobulinkette
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.11.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-39 (Ibrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Ibrutinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) weitere Daten an den G-BA übermittelt [2-4], die über die Angaben in dem Dossier zu Ibrutinib [5] hinausgehen. Das IQWiG wurde vom G-BA mit der Bewertung der Daten beauftragt, die der pU mit der schriftlichen Stellungnahme sowie im Nachgang zur Anhörung übermittelt hat. Dabei soll insbesondere geprüft werden, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Auswertungen zu den indirekten Vergleichen in Patientenpopulation 1b, unter Berücksichtigung des nachgereichten Datenschnitts der RESONATE-2-Studie und der neu zugeschnittenen Patientenpopulation, zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in dieser Population geeignet sind. Darüber hinaus soll die Eignung der nachgereichten Auswertungen zu Patientenpopulation 2 bewertet werden. Insbesondere soll dabei geprüft werden, inwieweit die neu zugeschnittene Studienpopulation die Patientenpopulation 2 abbildet. Zudem sollen unabhängig davon die Ergebnisse von Ibrutinib gegenüber Chlorambucil aus der RESONATE-2-Studie unter Berücksichtigung des neuen Zuschnitts der Studienpopulation für Patientenpopulation 2 ergänzend dargestellt werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Fragestellung 1b: Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie (außer FCR) infrage kommt

Zur Fragestellung 1b (Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie (außer FCR) infrage kommt, hatte der pU in seinem ursprünglichen Dossier 3 indirekte Vergleiche zum Vergleich von Ibrutinib mit einer Chemo-Immuntherapie (Obinutuzumab + Chlorambucil, Rituximab + Chlorambucil sowie Ofatumumab + Chlorambucil) vorgelegt. Diese 3 indirekten Vergleiche wurden jeweils über den Brückenkomparator Chlorambucil und jeweils unter Verwendung derselben Studie zu Ibrutinib (RESONATE-2) durchgeführt. Für die indirekten Vergleiche mit Obinutuzumab + Chlorambucil und Rituximab + Chlorambucil wurde jeweils die CLL11-Studie herangezogen, die diese beiden Chemo-Immuntherapien in einem 3-armigen Design mit Chlorambucil verglich. Für den indirekten Vergleich mit Ofatumumab + Chlorambucil wurde die Studie COMPLEMENT-1 herangezogen, in der Ofatumumab + Chlorambucil mit Chlorambucil verglichen wurde.

Alle 3 vom pU im Dossier zu Ibrutinib vorgelegten indirekten Vergleiche waren für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus mehreren Gründen nicht geeignet. Zum einen war der Brückenkomparator Chlorambucil zwischen den Studien nicht ausreichend ähnlich. Zum anderen waren die eingeschlossenen Patientenpopulationen zwischen den Studien nicht ausreichend ähnlich. Unter anderem wiesen die Patienten der beiden Vergleichstherapie-Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 mehr und / oder stärkere Komorbiditäten auf als die der Ibrutinib-Studie RESONATE-2. Des Weiteren kann für alle 3 Studien davon ausgegangen werden, dass sie auch Patienten einschlossen, die nicht der für diese Fragestellung relevanten Zielpopulation entsprachen. In die 3 Studien wurden, gemessen an leitlinienbasierten Eignungskriterien, auch Patienten der Fragestellung 1a (für FCR geeignet) sowie der Fragestellung 2 (nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet) eingeschlossen. Details zu den genannten Gründen der fehlenden Eignung der indirekten Vergleiche finden sich in der Dossierbewertung A16-39 [1].

Mit seiner Stellungnahme hat der pU neue Auswertungen zu den 3 indirekten Vergleichen vorgelegt. Dabei hat er zum einen einen neuen Datenschnitt der Studie RESONATE-2 herangezogen. Zum anderen hat er nur eine Teilpopulation der Studie RESONATE-2 betrachtet, indem er insbesondere diejenigen Patienten, die aus seiner Sicht nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen (und damit Fragestellung 2 zuzuordnen sind), ausgeschlossen hat.

Auch die vom pU neu vorgelegten Auswertungen sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Der neue Datenschnitt der RESONATE-2-Studie adressiert keinen der genannten Gründe für die fehlende Eignung der indirekten Vergleiche. Mit dem Zuschnitt der neuen Teilpopulation der RESONATE-2-Studie adressiert der pU zwar teilweise die in der

Dossierbewertung genannten Kritikpunkte. Allerdings ist sein Vorgehen selektiv und führt in Folge zudem zu geringerer Ähnlichkeit der Studienpopulationen. Selektiv ist sein Vorgehen dahin gehend, dass er nur aus seiner Sicht für Fragestellung 2 geeignete, nicht jedoch für Fragestellung 1a geeignete Patienten aus der RESONATE-2-Studie ausschließt, und er dies auch nur für die RESONATE-2-Studie, nicht jedoch für die Studien zur Vergleichstherapie durchführt. Dies allein führt bereits zu geringerer Ähnlichkeit der Populationen, da nur in den Studien zur Vergleichstherapie, nicht jedoch in der herangezogenen Teilpopulation der RESONATE-2-Studie zu Ibrutinib noch Patienten berücksichtigt werden, die aus Sicht des pU für Fragestellung 2, nicht aber für die interessierende Fragestellung 1b geeignet sind. Sein Vorgehen führt in Folge auch gemessen an den Komorbiditäten zu noch geringerer Ähnlichkeit der Studienpopulationen., da die vom pU aus der RESONATE-2-Studie ausgeschlossene Population mehr Komorbiditäten aufweist als die verbleibende Teilpopulation (z. B. CIRS-[Cumulative Illness Rating Scale]-Score > 6 bei 39 % vs. 29 % der Patienten). Die Studie RESONATE-2 hatte aber ohnehin schon Patienten mit weniger und/oder weniger starken Komorbiditäten eingeschlossen als die Studien zur Vergleichstherapie (z. B. CIRS-Score > 6 in der CLL11-Studie bei 76 % der Patienten, in der COMPLEMENT-1-Studie bei 79 % der Patienten).

Zusammenfassend ändern die vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten neuen Auswertungen zur Fragestellung 1b die Einschätzung der Dossierbewertung A16-39 nicht: Aus den vorgelegten Daten gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus).

2.2 Fragestellung 2: Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt

Für die Fragestellung 2 hatte der pU in seinem Dossier eine Teilpopulation der RESONATE-2-Studie herangezogen. In dieser Studie wurde Ibrutinib mit Chlorambucil verglichen. Neben anderen Punkten war die Studie RESONATE-2 für die Fragestellung 2 nicht geeignet, da die Vergleichstherapie (Chlorambucil) nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Best supportive Care) entsprach [1]. Diese Feststellung wird durch die vom pU nachgereichten Daten zur RESONATE-2-Studie nicht geändert.

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich allein auf die Eignung der vom pU mit den Stellungnahmen nachgereichten Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2 sowie die in dieser Teilpopulation beobachteten Ergebnisse, unabhängig von der Frage, ob die Vergleichstherapie der RESONATE-2-Studie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

2.2.1 Einschätzung zur Eignung der neu gebildeten Teilpopulation für Fragestellung 2

Die RESONATE-2-Studie ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische und offene Studie zum Vergleich von Ibrutinib mit Chlorambucil. Es wurden erwachsene (≥ 65 Jahre), therapiebedürftige Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) eingeschlossen. Die Randomisierung der 269 Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach physischer Verfassung (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] 0–2), Rai-Krankheitsstadien 3 oder 4 und geographischer Region. Eine ausführliche Beschreibung der RESONATE-2-Studie findet sich in der Dossierbewertung A16-39 [1].

Definition der Teilpopulation für Fragestellung 2

Bereits in seinem Dossier hatte der pU eine Teilpopulation für Fragestellung 2 gebildet [6]. Diese Teilpopulation setzte sich zusammen aus Patienten im Alter von 75 bis < 80 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/min sowie Patienten ab 80 Jahren ohne weiteres einschränkendes Kriterium. Diese Teilpopulation umfasste 81 Patienten (30 % der Gesamtpopulation der RESONATE-2-Studie). Mit dem Ziel, die Patientenpopulation der Studie noch präziser auf die Zielpopulation der Fragestellung 2 zuzuschneiden, hat der pU diese Teilpopulation weiter eingegrenzt und die Daten dieser neuen Teilpopulation mit seiner Stellungnahme übermittelt. Diese wird im Folgenden als „neue Teilpopulation“ bezeichnet. Zur Bildung der neuen Teilpopulation zieht der pU für die bereits in Modul 4 A definierte Teilpopulation zusätzliche Kriterien heran. Dies sind im Einzelnen:

- Für Patienten im Alter von ≥ 75 und < 80 Jahren:
 - Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min und zusätzlich eines der folgenden Kriterien:
 - ECOG PS = 2
 - CIRS Score > 6
 - Mutationsstatus (unmutierter IGVH-Status und 11q-Deletion)
- Für Patienten im Alter von ≥ 80 Jahren:
 - unabhängig von der Nierenfunktion musste eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:
 - ECOG PS = 2
 - CIRS Score > 6
 - Mutationsstatus (unmutierter IGVH-Status und 11q-Deletion)

Da die vom pU neu gewählten Kriterien eine Teilpopulation von Patienten mit erhöhter (Ko-)Morbidity selektiert, ist davon auszugehen, dass die so gebildete neue Teilpopulation überwiegend Patienten umfasst, für die eine Chemo-Immuntherapie zu belastend und somit nicht geeignet ist. Die vom pU gewählten Kriterien sind allerdings nicht umfassend (siehe Dossierbewertung A16-39). Es ist daher zum einen unklar, ob die neue Teilpopulation nicht auch einen bedeutsamen Anteil an Patienten umfasst, für die nach ärztlichem Ermessen eine Chemo-Immuntherapie geeignet ist. Zum anderen ist davon auszugehen, dass die RESONATE-2-Studie weitere von der neuen Teilpopulation nicht umfasste Patienten einschloss, die Fragestellung 2 zuzuordnen wären (insbesondere schwerer erkrankte Patienten unter 75 Jahre).

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der vom pU neu zugeschnittenen Patientenpopulation der Studie RESONATE-2. Die vom pU gebildete neue Teilpopulation umfasst 29 der 136 Patienten des Ibrutinibarms und 33 der 133 Patienten des Chlorambucilarms der Studie RESONATE-2.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2

Studie	Ibrutinib	Chlorambucil
Charakteristika		
Kategorie		
RESONATE 2	N = 29	N = 33
Alter [Jahre], Median (Min; Max)	81 (75; 89)	80 (75; 90)
Geschlecht [w / m], %	34 / 66	39 / 61
Ethnizität, n (%)		
Weiß	28 (96,6)	30 (90,9)
Andere	1 (3,4)	3 (9,1)
Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnose, [Monate] Median (Min; Max)	26 (1; 172)	34 (1; 277)
Histologie bei Diagnose, n (%)		
CLL	23 (79,3)	31 (93,9)
SLL	6 (20,7)	2 (6,1)
Krankheitsstadium bei Screening, n (%)		
Rai 0–II	15 (51,7)	18 (54,5)
Rai III–IV	14 (48,3)	15 (45,5)
ECOG PS, n (%)		
0–1	23 (79,3)	28 (84,8)
2	6 (20,7)	5 (15,2)
Tumormasse, n (%)		
< 5 cm	18 (62,1)	20 (60,6)
≥ 5 cm	11 (37,9)	13 (39,4)
Chromosomenanomalie 11q-Deletion ^a , n (%)		
nein	15 (51,7)	21 (63,6)
ja	13 (44,8)	12 (36,4)
fehlend	1 (3,5)	–
IgVH-Status, n (%)		
unmutiert	14 (48,3)	20 (60,6)
mutiert	9 (31,0)	9 (27,3)
fehlend	6 (20,7)	4 (12,1)
Kreatinin-Clearance [ml/min], n (%)		
< 70 mL/min	29 (100,0)	32 (97,0)
≥ 70 mL/min	–	1 (3,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2
(Fortsetzung)

Studie	Ibrutinib	Chlorambucil
Charakteristika		
Kategorie		
RESONATE 2	N = 29	N = 33
β2-Mikroglobulin [mg/ml], n (%)		
≤ 3,5	8 (27,6)	4 (12,1)
> 3,5	20 (69,0)	27 (81,8)
fehlend	1 (3,4)	2 (6,1)
Zytopenie zur Baseline, n (%)		
nein	13 (44,8)	11 (33,3)
ja	16 (55,2)	22 (66,7)
CIRS Score zur Baseline, n (%)		
≤ 6	18 (62,1)	16 (48,5)
> 6	10 (34,5)	14 (42,4)
fehlend	1 (3,4)	3 (9,1)
Therapieabbruch, n (%)	5 (17,2)	10 (30,3)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Das Vorhandensein einer 17p-Deletion war Ausschlusskriterium der RESONATE-2-Studie. CIRS: Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IgVH: variable Region der schweren Immunglobulinkette; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: maximal; Min: minimal; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten der Population 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges B-Zell-Lymphom; vs.: versus; w: weiblich		

Zusammenfassende Einschätzung zur Eignung der neuen Teilpopulation für die Fragestellung 2

Die vom pU gewählten Kriterien zur Bildung der neuen Teilpopulation schränken die im ursprünglichen Dossier gewählten Kriterien zwar sinnvoll ein. Weitere wesentliche Kriterien bleiben jedoch unberücksichtigt, sodass insgesamt unklar bleibt, ob die vom pU gebildete neue Teilpopulation die für Fragestellung 2 geeigneten Patienten ausreichend sicher repräsentiert.

2.2.2 Darstellung der Ergebnisse für die neu gebildete Teilpopulation zu Fragestellung 2

Verzerrungspotenzial

Für die vom pU dargestellten Ergebnisse der neuen Teilpopulation ist das Verzerrungspotenzial insgesamt hoch. Wesentliche Kriterien zur Bildung der relevanten Teilpopulation bleiben vom pU unberücksichtigt, die Ergebnisse sind durch die Wahl der Kriterien beeinflussbar. Zudem unterscheidet sich in der Gesamtpopulation die

Beobachtungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen deutlich. Für die meisten der untersuchten Endpunkte liegt eine informative Zensierung vor. Für die vom pU gebildete neue Teilpopulation liegen zur Beobachtungsdauer keine Angaben vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass auch in der neuen Teilpopulation ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

Erhebungszeitpunkte

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben und der Kategorie Nebenwirkungen beruhen auf dem Zeitpunkt des 30-Monats-Follow-up. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU lediglich die Daten zum Zeitpunkt des 18-Monats-Follow-up vor.

Ergebnisse

Tabelle 2 stellt die Ergebnisse zum Vergleich von Ibrutinib mit Chlorambucil für die vom pU gebildete neue Teilpopulation der RESONATE-2 dar. Anhang A enthält Tabellen zu den häufigsten UE, SUE und schweren UE (für Abbrüche wegen UE fehlen detaillierte Angaben zur neuen Teilpopulation).

Die vom pU vorgelegten Daten wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 2: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala / Item	Ibrutinib		Chlorambucil		Ibrutinib vs. Chlorambucil HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
RESONATE-2					
Mortalität					
Gesamtüberleben	29	n. e. k. A.	33	n. e. k. A.	0,48 [0,12; 1,93]; 0,301
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik ^b					
Fatigue	29	1,9 [k. A.] 22 (75,9)	33	18,2 [k. A.] 14 (42,4)	2,12 [1,08; 4,17]; 0,028
Übelkeit und Erbrechen	29	k. A. 2 (6,9)	33	k. A. 5 (15,2)	0,41 [0,08; 2,13]; 0,290
Schmerz	29	k. A. 8 (27,6)	33	k. A. 11 (33,3)	0,74 [0,30; 1,86]; 0,527
Dyspnoe	29	k. A. 11 (37,9)	33	k. A. 10 (30,3)	1,10 [0,47; 2,61]; 0,827
Schlaflosigkeit	29	k. A. 11 (37,9)	33	k. A. 12 (36,4)	0,96 [0,42; 2,18]; 0,916
Appetitminderung	29	k. A. 10 (34,5)	33	k. A. 9 (27,3)	1,10 [0,44; 2,73]; 0,839
Obstipation	29	k. A. 6 (20,7)	33	k. A. 8 (24,2)	0,73 [0,25; 2,10]; 0,556
Diarrhoe	29	k. A. 3 (10,3)	33	k. A. 4 (12,1)	0,78 [0,18; 3,50]; 0,748
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ^c					
Fatigue	29	5,5 [k. A.] 20 (69,0)	33	2,8 [k. A.] 23 (69,7)	0,75 [0,41; 1,36]; 0,342
Übelkeit und Erbrechen	29	5,6 [k. A.] 17 (58,6)	33	6,2 [k. A.] 15 (45,5)	0,92 [0,46; 1,84]; 0,803
Schmerz	29	5,5 [k. A.] 21 (72,4)	33	2,8 [k. A.] 23 (69,7)	0,65 [0,36; 1,20]; 0,169
Dyspnoe	29	k. A. 14 (48,3)	33	14,7 [k. A.] 15 (45,5)	0,79 [0,38; 1,64]; 0,519
Schlaflosigkeit	29	6,5 [k. A.] 19 (65,5)	33	5,5 [k. A.] 16 (48,5)	1,07 [0,55; 2,09]; 0,846

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala / Item	Ibrutinib		Chlorambucil		Ibrutinib vs. Chlorambucil HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
RESONATE-2					
Appetitminderung	29	9,2 [k. A.] 19 (65,5)	33	3,2 [k. A.] 22 (66,7)	0,75 [0,41; 1,40]; 0,371
Obstipation	29	18,4 [k. A.] 14 (48,3)	33	k. A. 12 (36,4)	0,98 [0,45; 2,14]; 0,962
Diarrhoe	29	5,5 [k. A.] 20 (69,0)	33	7,4 [k. A.] 17 (51,5)	1,14 [0,59; 2,17]; 0,703
Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik					
EQ-5D VAS ^b	29	2,8 [k. A.] 18 (62,1)	33	3,8 [k. A.] 18 (54,5)	0,96 [0,50; 1,84]; 0,890
Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
EQ-5D VAS ^c	29	5,5 [k. A.] 18 (62,1)	33	k. A. 15 (45,5)	1,16 [0,58; 2,30]; 0,679
FACIT-Fatigue – Zeit bis zu Verbesserung					
MID = 3 ^d				k. A.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik ^b					
globaler Gesundheitszustand	29	6,7 [k. A.] 18 (62,1)	33	3,7 [k. A.] 22 (66,7)	0,69 [0,37; 1,29]; 0,247
körperliche Funktion	29	6,5 [k. A.] 19 (65,5)	33	4,1 [k. A.] 21 (63,6)	0,87 [0,47; 1,62]; 0,657
Rollenfunktion	29	3,7 [k. A.] 23 (79,3)	33	4,3 [k. A.] 20 (60,6)	1,27 [0,70; 2,31]; 0,436
emotionale Funktion	29	18,4 [k. A.] 14 (48,3)	33	14,7 [k. A.] 12 (36,4)	1,02 [0,47; 2,23]; 0,954
kognitive Funktion	29	6,5 [k. A.] 23 (79,3)	33	5,5 [k. A.] 20 (60,6)	1,12 [0,61; 2,04]; 0,716
soziale Funktion	29	5,5 [k. A.] 22 (75,9)	33	3,7 [k. A.] 22 (66,7)	0,86 [0,47; 1,56]; 0,614

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala / Item	Ibrutinib		Chlorambucil		Ibrutinib vs. Chlorambucil
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
RESONATE-2					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ^c					
globaler Gesundheitszustand	29	3,7 [k. A.] 22 (75,9)	33	k. A. 13 (39,4)	1,84 [0,92; 3,65]; 0,083
körperliche Funktion	29	16,5 [k. A.] 15 (51,7)	33	14,7 [k. A.] 14 (42,4)	1,06 [0,51; 2,22]; 0,881
Rollenfunktion	29	11,1 [k. A.] 16 (55,2)	33	22,1 [k. A.] 13 (39,4)	1,17 [0,56; 2,44]; 0,682
emotionale Funktion	29	k. A. 13 (44,8)	33	k. A. 9 (27,3)	1,42 [0,60; 3,35]; 0,421
kognitive Funktion	29	k. A. 13 (44,8)	33	11,3 [k. A.] 13 (39,4)	0,88 [0,41; 1,93]; 0,757
soziale Funktion	29	k. A. 12 (41,4)	33	k. A. 10 (30,3)	1,33 [0,57; 3,08]; 0,508
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	29	0,2 ^e [k. A.] 29 (100)	33	0,3 ^e [k. A.] 32 (97)	–
SUE	29	8,3 ^e [k. A.] 22 (75,9)	33	6,1 ^e [k. A.] 13 (39,4)	1,04 [0,50; 2,20]; 0,912
Abbruch wegen UE	29	n. e. 5 (17,2)	33	n. e. 10 (30,3)	0,07 [0,01; 0,59]; 0,014
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	29	5,2 ^e [k. A.] 26 (89,7)	33	2,3 ^e [k. A.] 21 (63,6)	0,74 [0,39; 1,40]; 0,350
<p>a: Cox- Regressionsmodell b: Zeit bis zur Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert c: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert d: Zur validierten MID (3 Punkte) hat der pU keine Daten zur neuen Teilpopulation vorgelegt. Die vom pU vorgelegten Auswertungen mit einer MID von 4 Punkten bzw. 6 Punkten zeigen jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis. e: eigene Berechnung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life-5 Dimension Visual Analog Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally important Difference; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der neuen Teilpopulation; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Zusammenfassung der Ergebnisse

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ibrutinib gegenüber Chlorambucil.

Für den Endpunkt Fatigue liegen mehrere Operationalisierungen vor. Für die Zeit bis zur Verbesserung, gemessen mit dem EORTC-Fragebogen, ist das Ergebnis statistisch signifikant zugunsten von Ibrutinib. Für die Operationalisierung Zeit bis zur Verschlechterung (gemessen mit dem EORTC-Fragebogen) ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Die Auswertungen zum symptomspezifischen Instrument FACIT-Fatigue sind unvollständig, da der pU, anders als in seinem ursprünglichen Dossier, für die neue Teilpopulation keine Auswertungen zur validierten MID von 3 Punkten vorgelegt hat.

Für alle anderen Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-39 [online]. 29.09.2016 [Zugriff: 18.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 441). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-39_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Janssen-Cilag GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 441: Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V), Dossierbewertung; Auftrag A16-39 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/244/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"] [online].
3. Janssen-Cilag GmbH. Zusatzdokument zur Stellungnahme von A16-39 mit ergänzenden Auswertungen zur Studie RESONATE [unveröffentlicht]. 2016.
4. Janssen-Cilag GmbH. Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen zur Studie RESONATE als Nachreichung zur Stellungnahme von A16-39 [unveröffentlicht]. 2016.
5. Janssen-Cilag GmbH. Ibrutinib: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) [online]. 23.06.2016 [Zugriff: 18.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1603/2016-06-23_Modul4A_Ibrutinib.pdf.
6. Janssen-Cilag GmbH. Ibrutinib: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A: Als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) [online]. 23.06.2016 [Zugriff: 18.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1603/2016-06-23_Modul4A_Ibrutinib.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 3: Häufige UE (im PT \geq 15 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2

Studie PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib N = 29	Chlorambucil N = 33
RESONATE 2		
Gesamtrate UE	29 (100,0)	32 (97,0)
Diarrhoe	20 (69,0)	10 (30,3)
Ermuedung	13 (44,8)	15 (45,5)
Oedem peripher	13 (44,8)	6 (18,2)
Uebelkeit	10 (34,5)	16 (48,5)
Anaemie	9 (31,0)	12 (36,4)
trockenes Auge	9 (31,0)	1 (3,0)
Husten	9 (31,0)	5 (15,2)
Obstipation	8 (27,6)	7 (21,2)
Gewicht erniedrigt	8 (27,6)	6 (18,2)
Rueckenschmerzen	8 (27,6)	3 (9,1)
Traenensekretion verstaerkt	7 (24,1)	3 (9,1)
Sehen verschwommen	7 (24,1)	2 (6,1)
Erbrechen	7 (24,1)	5 (15,2)
Fieber	7 (24,1)	6 (18,2)
Infektion der oberen Atemwege	7 (24,1)	5 (15,2)
Appetit vermindert	6 (20,7)	10 (30,3)
Basalzellkarzinom	6 (20,7)	1 (3,0)
Dyspnoe	6 (20,7)	6 (18,2)
Hypertonie	6 (20,7)	0 (0)
Neutropenie	5 (17,2)	6 (18,2)
Sehschaerfe vermindert	5 (17,2)	1 (3,0)
Mouches volantes	5 (17,2)	2 (6,1)
Harnwegsinfektion	5 (17,2)	4 (12,1)
Arthralgie	5 (17,2)	3 (9,1)
Ausschlag makulo-papuloes	5 (17,2)	2 (6,1)
a: MedDRA Version 17.1; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der neuen Teilpopulation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 4: Häufige SUE (im PT \geq 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2

Studie PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ibrutinib N = 29	Chlorambucil N = 33
RESONATE 2		
Gesamtrate SUE	22 (75,9)	13 (39,4)
Hyponatriaemie	4 (13,8)	0 (0)
Vorhofflattern	2 (6,9)	0 (0)
Oedem peripher	2 (6,9)	1 (3,0)
Escherichia-Sepsis	2 (6,9)	0 (0)
Pneumonie	2 (6,9)	2 (6,1)
Harnwegsinfektion	2 (6,9)	0 (0)
Basalzellkarzinom	2 (6,9)	0 (0)
Pleuraerguss	2 (6,9)	1 (3,0)
Anaemie	1 (3,4)	2 (6,1)
Fieber	1 (3,4)	2 (6,1)
a: MedDRA Version 17.1; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der neuen Teilpopulation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 5: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib vs. Chlorambucil, neue Teilpopulation der Studie RESONATE-2 für Fragestellung 2

Studie	Patienten mit Ereignis	
	n (%)	
PT ^a	Ibrutinib N = 29	Chlorambucil N = 33
RESONATE 2		
Gesamtrate UE CTCAE Grad 3 oder 4	24 (82,8)	19 (57,6)
Neutropenie	5 (17,2)	5 (15,2)
Zellulitis	3 (10,3)	0 (0)
Anaemie	2 (6,9)	7 (21,2)
Ermuedung	2 (6,9)	3 (9,1)
Escherichia-Sepsis	2 (6,9)	0 (0)
Pneumonie	2 (6,9)	2 (6,1)
Infektion der oberen Atemwege	2 (6,9)	0 (0)
Harnwegsinfektion	2 (6,9)	0 (0)
Hyponatriaemie	2 (6,9)	0 (0)
Pleuraerguss	2 (6,9)	0 (0)
Ausschlag makulo-papuloes	2 (6,9)	1 (3,0)
Synkope	1 (3,4)	2 (6,1)
a: MedDRA Version 17.1; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der neuen Teilpopulation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		