

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib
**neues Anwendungsgebiet: chronische
lymphatische Leukämie, Erstlinie,
Kombination mit Rituximab**

Berlin, den 25. Januar 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1017,

Auftrag: A20-88, Version 1.0, Stand: 23.12.2020:

https://www.iqwig.de/download/a20-88_ibrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=161141

G-BA Vorgangsnummer 2020-10-01-D-598:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/595/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	5
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	6
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	6
Bewertung der AkdÄ	6
Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte.....	7
Fragestellung 1.....	7
Fragestellung 2.....	7
Fragestellung 3.....	8
Einschlusskriterien der Studie ECOG-E1912.....	8
Studiendesign.....	8
Studiendauer	8
Dosierung	9
Intervention	9
Kontrolle	9
Messinstrumente	9
Statistische Auswertung	9
Bewertung der AkdÄ	9
Auswahlkriterien für die „relevante Teilpopulation“(für FCR geeignet)	10
Ergebnisse Nutzen	12
Mortalität.....	12
Todesfälle laut Hauptanalyse, 2. Datenschnitt.....	12
Todesfälle laut Sensitivitätsanalyse, 2. Datenschnitt	12
Todesfälle in der Gesamtstudie ECOG-E1912 ((13), s. S. 40 Table 6)	12
Bewertung der AkdÄ	12
Morbidität.....	13
Ergebnisse Schaden.....	13
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
Fazit	17
Literaturverzeichnis.....	18

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) wird den niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen zugerechnet und ist in Deutschland die häufigste leukämische Erkrankung mit einer mittleren jährlichen Zahl von ca. 6000 Neuerkrankungen/Jahr und einem medianen Alter bei Erstdiagnose von 71 Jahren (1). Die Prognose ist alters- und stadienabhängig und vergleichsweise günstig: Nach älteren Daten beträgt die mediane Überlebenszeit im Frühstadium > 10 Jahre, in fortgeschrittenen Stadien Binet B und Binet C > 8 Jahre bzw. 6,5 Jahre. Eine deutlich schlechtere Prognose besteht bei Nachweis einer chromosomalen *17p*-Deletion und/oder einer hierbei häufig auftretenden *TP53*-Mutation. Keine Mutation in dem Immunglobulin-Schwerkettenregion(IGHV)-Gen und der Nachweis eines komplexen Karyotyps sind ebenfalls prognostisch ungünstige Parameter (2;3). Die Mehrzahl der Patienten mit neu diagnostizierter B-CLL benötigt initial keine medikamentöse Therapie (sog. „Watch and wait“-Strategie), da die Erkrankung häufig asymptomatisch verläuft und eine Verlängerung des Überlebens durch frühzeitigen Beginn einer medikamentösen Behandlung bisher nicht belegt ist. Die Indikation zur medikamentösen Therapie hängt vor allem ab von der Symptomatik (z. B. progrediente Vergrößerung der Lymphknoten bzw. Splenomegalie; B-Symptome: Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von sechs Monaten, Fieber über zwei Wochen ohne Anhalt für eine Infektion, Nachtschweiß; autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie), der klinischen Stadieneinteilung (z. B. Übergang in ein Stadium Binet C; d. h. Hämoglobin < 10 g/dl und Thrombozyten < 100 Gpt/l infolge einer zunehmenden Insuffizienz des Knochenmarks durch Verdrängung der normalen Hämatopoese) sowie der Verdopplungszeit der malignen B-Lymphozyten (< 6 Monate). Da das klinische Stadium zusammen mit den Symptomen über die Einleitung einer medikamentösen Therapie entscheidet, sollte bei jeder Vorstellung eines Patienten mit B-CLL neben einer gründlichen anamnestischen Befragung und Analyse des Blutbilds auch eine körperliche Untersuchung, insbesondere der Lymphknoten und der Milz erfolgen (2;3).

Sofern eine Therapieindikation vorliegt, orientiert sich die Auswahl der Erstlinientherapie für einen Patienten mit B-CLL heute an der Komorbidität, am Allgemeinzustand und am Vorhandensein oder Fehlen einer *17p*-Deletion oder *TP53*-Mutation sowie dem IGHV-Status (2;4). Das Therapieziel ist in aller Regel palliativ (u. a. Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität). Eine kurativ intendierte allogene Stammzelltransplantation erfolgt angesichts hoher Therapiemorbidity und -mortality nur in Ausnahmefällen.

Die Behandlung basierte lange auf der Therapie mit Alkylanzien (z. B. Chlorambucil, Cyclophosphamid, in den letzten Jahren auch Bendamustin), die zu hohen Ansprechraten führte. Im Jahr 1995 kam Fludarabin als Antimetabolit hinzu. Die Kombination dieser Chemotherapeutika mit einem gegen CD20 gerichteten monoklonalen B-Zell-Antikörper (Rituximab, später auch Ofatumumab, Obinutuzumab) führte zu besserer Wirksamkeit

und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Eine derartige Chemo-/Immuntherapie mit Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR), Bendamustin/Rituximab (BR), Chlorambucil/Rituximab (CR) oder Chlorambucil/Obinutuzumab (CO) wurde therapeutischer Standard vor allem für jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand (5).

Die Therapieoptionen wurden durch die Einführung der Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs Ibrutinib (Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)) (2014) und Idelalisib (Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110 δ (PI3K δ)) (2015) erweitert (3;4); Ende 2016 kam mit Venetoclax, einem Inhibitor des B-Zell-Lymphom(BCL-2)-Proteins, das den programmierten Zelltod (Apoptose) hemmt, ein Arzneimittel mit einem weiteren neuen Wirkprinzip hinzu (2).

Arzneimittel

Ibrutinib ist ein kleinmolekularer („small-molecule“) BTK-Inhibitor, der eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest (Cys-481) im aktiven Zentrum der BTK bildet, was zu einer anhaltenden Hemmung der enzymatischen Aktivität der BTK führt. BTK, ein Mitglied der Familie der Tec-Kinasen, ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors (6). Der BCR-Signalweg ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome beteiligt, einschließlich Mantelzell-Lymphom (MCL), diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), follikulärem Lymphom und CLL. Die Rolle von BTK bei der Signalübertragung durch die B-Zell-Oberflächenrezeptoren führt zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Migration, die Chemotaxis und die Adhäsion von B-Zellen notwendig sind. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Ibrutinib *in vivo* die Proliferation und das Überleben maligner B-Zellen sowie *in vitro* die Migration und Substratadhäsion der Zellen hemmt (6).

Ibrutinib ist zugelassen:

- als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).
- als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.
- als Einzelsubstanz oder in Kombination mit BR zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.
- 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.
- in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW (6).

Neben anderen Indikationen (z. B. MCL, Morbus Waldenström) wurde eine frühe Nutzenbewertung für Ibrutinib in der Kombination mit Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL durchgeführt. Die AkdÄ sah für diese Kombination gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der

G-BA sah nur für die Patientengruppe, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab nicht infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (7).

Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird die Kombination von Ibrutinib mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 11]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab

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

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige 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: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; TP53: Gen des Tumorsuppressor-Proteins 53

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) ist der vom G-BA vorgegebenen ZVT für die Patientengruppe, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, gefolgt.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ hatte im Dezember 2019 dieser vorgegebenen ZVT zugestimmt im Rahmen ihrer Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab in der Erstlinientherapie bei CLL (8).

Als ZVT kommen FCR, BR, CR und CO infrage.

Zu hinterfragen ist, ob die Wahl von FCR als ZVT im Vergleich zu den anderen therapeutischen Optionen BR, CR und CO dem aktuellen Standard entspricht. Die ESMO-

Leitlinie (4) empfiehlt für die Ersttherapie bei „fit patients“ ohne *TP53*-Mutation oder *17p*-Deletion (unabhängig vom IGHV-Status) eine Monotherapie mit Ibrutinib oder FCR jeweils als „I, A“-Empfehlung. Ibrutinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen käme ebenfalls als ZVT infrage.

Venetoclax in Kombi mit Obinutuzumab ist ebenfalls zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen und wird in der ESMO-Leitlinie 2021 (4) für „unfit patients“ ohne *TP53*-Mutation oder *17p*-Deletion empfohlen (I, A). Für diese Kombination sah der G-BA bei der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2020 jedoch keinen Zusatznutzen.

Die Kriterien für Patienten, die für eine Kombination mit FCR infrage kommen, sind nach Auffassung der AkdÄ vom G-BA nicht ausreichend definiert. Der pU beruft sich laut IQWiG (S. 19) auf die tragenden Gründe des G-BA zu dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab (9). Dort wird aber nur wenig konkret beschrieben (S. 4): „Aus der vorliegenden Evidenz geht für Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne *17p*-Deletion oder *TP53*-Mutation eine deutliche Empfehlung für die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (FCR) hervor. Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, z. B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, wird eine Kombinationstherapie aus einem Chemotherapeutikum und einem Anti-CD-20-Antikörper empfohlen.“

Patienten, für die eine Kombination mit FCR nicht infrage kommt, werden vom G-BA somit nur durch einen „reduzierten Allgemeinzustand“ charakterisiert.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass ein vergleichsweise guter Allgemeinzustand der Patienten zwar vorhanden sein muss, um alternativ eine Therapie mit FCR zu erwägen; auf der anderen Seite kommt aber eine Monotherapie mit Ibrutinib für alle Patienten als Alternative infrage (und ist auch zulassungskonform). Die Frage nach der Therapiealternative und (damit nach der ZVT) stellt sich somit in der Praxis auf zwei Ebenen:

- a) Dauertherapie mit Ibrutinib
- b) Ibrutinib plus CD20-Antikörper.

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte

[IQWiG Dossierbewertung, S. 12, S. 44, S. 45]

Fragestellung 1

Der pU legt hierfür die randomisierte Studie ECOG-E1912 vor (10) und betrachtet hier eine Teilpopulation.

Fragestellung 2

Der pU legt hierfür keine Daten zur Nutzenbewertung vor.

Fragestellung 3

Der pU legt hierfür keine verwertbaren Daten zur Nutzenbewertung vor.

Einschlusskriterien der Studie ECOG-E1912

- Patienten mit unbehandelter, aber nach IWCLL(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)-Kriterien behandlungsbedürftiger CLL oder kleinzelligem lymphozytischen Lymphom
- keine 17p-Deletion
- Alter ≥ 18 Jahre bis ≤ 70 Jahre
- ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status): 0–2

Hinweis: Die Kriterien für „behandlungsbedürftige CLL“ sind in dem Protokoll der Studie ECOG-E1912 (10) abweichend von denen in der ESMO-Leitlinie (4) festgelegt.

Studiendesign

Offene randomisierte (Randomisierung 2:1) kontrollierte, multizentrische Studie zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Rituximab mit FCR, die ausschließlich in den USA durchgeführt wurde. [IQWiG Dossierbewertung, S. 13–19]

Stratifizierung nach:

- Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)
- ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)
- Rai-Stadium (I–II vs. III–IV)
- initialem zytogenetischen Status (Deletion am langen Arm des Chromosoms 11 [11q-Deletion] vs. andere)

Studiendauer

- Screening: ≤ 28 Tage
- Behandlung bis Progression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf oder Tod (Rituximab im Interventionsarm über max. sechs Zyklen und Ibrutinib kontinuierlich; FCR im Kontrollarm über max. sechs Zyklen)
- Behandlung nach Progression oder limitierender Toxizität bzw. sechs Zyklen FCR im Kontrollarm

Laut IQWiG liegen keine Angaben zu Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation vor.

- Nachbeobachtung für Gesamtüberleben (OS) bis zum Tod oder Studienende, für Morbidität bis zu drei Jahren nach Studieneinschluss (unabhängig von der Krankheitsprogression) und für unerwünschte Ereignisse (UE) bis zu 30 Tage nach Studienende.
- Datenschnitte:

1. Datenschnitt 24–27 Monate nach Abschluss der Rekrutierung am 17.07.2018 für alle Endpunkte.
2. Datenschnitt nur für progressionsfreies Überleben (PFS) und OS am 02.08.2019

Dosierung

Intervention

- Ibrutinib 420 mg, oral, 1 x/Tag (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

Kontrolle

- Fludarabin 25 mg/m² KOF i.v. an Tag 1–3 (Zyklen 1–6) + Cyclophosphamid 250 mg/m² KOF i.v. an Tag 1–3 (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

Im Interventionsarm Behandlung inklusive eventueller Dosisreduktionen gemäß Fachinformationen; im Kontrollarm dito mit Ausnahme, dass im 1. Zyklus die Rituximab-Dosis auf zwei Tage aufgeteilt wird.

Messinstrumente

- primärer Endpunkt: PFS
- sekundäre Endpunkte: OS, Morbidität, UE und weitere

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht untersucht.

Statistische Auswertung

Es liegen zwei Versionen für den SAP („Statistical Analysis Plan“) vor: Änderung der Analyseverfahren für den FACT-Leu-TOI („Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia Trial Outcome Index“) – statt ANCOVA („Analysis of Covariance“: Kovarianzanalyse) neu MMRM („Mixed Model for repeated Measurements“: gemischtes Modell mit Messwiederholungen) und statt stratifizierter Analysen zum OS nicht stratifizierte.

Laut IQWiG ergab sich daraus keine Änderung der Ergebnisse zum OS, der Effekt auf das Ergebnis für FACT-Leu-TOI bleibt jedoch unklar.

Bewertung der AkdÄ

Aus der Studie ECOG-E1912 wird vom pU nur eine Teilpopulation für diese Nutzenbewertung als relevant angesehen (siehe Folgepunkte). Diese umfasst nur 39 % der Patienten der Studie ECOG-E1912:

- im Interventionsarm (Ibrutinib + Rituximab) 141 von 354 Patienten
- im Kontrollarm (FCR) 65 von 175 Patienten

Auswahlkriterien für die „relevante Teilpopulation“ (für FCR geeignet)

Im Modul 4A (S. 71) beschreibt der pU, wie er die Teilpopulation definiert. Die Eignung für FCR wird nach folgenden Kriterien festgelegt:

- Alter
- Nierenfunktion
- Thrombozytopenie
- Anämie
- Autoimmun-Zytopenie
- Allgemeinzustand
- Komorbidität
- 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus

Tabelle 2: Kriterien „relevante Teilpopulation“

	Bedingungen pU	Studieneinschluss/-ausschluss ECOG-E1912
TP53-Mutation	unmutiert	keine 17p13-Deletion
Kreatinin-Clearance	≥ 70 ml/min	≥ 40 ml/min
Autoimmun-Zytopenie	--	keine AIHA
Alter	≤ 65 Jahre	≤ 70 Jahre
ECOG-PS	< 2	0–2
CIRS	≤ 6	–
Thrombozyten	≥ 100 Gpt/l	< 100 Gpt/l als Therapieindikation
Hämoglobin	≥ 10 g/dl	< 11 g/dl als Therapieindikation

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale

Durch die Festlegung der Kriterien durch den pU ergibt sich eine deutlich geringere Patientenzahl, die für die frühe Nutzenbewertung herangezogen wird.

Die vom pU herangezogenen Bedingungen sind aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar:

- Alter: Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Altersgrenze auf 65 Jahre gesenkt wird, um von einer sicheren Eignung für FCR ausgehen zu können. In der Fachinformation zu Fludarabin (11) ist lediglich „Vorsicht bei einem Alter > 75 Jahre“ angegeben. Die Begründung des pU ist auch anhand der von ihm zitierten AWMF-Leitlinie (12) nicht nachvollziehbar.

- **Kreatinin-Clearance:** In der Fachinformation zu Fludarabin (11) wird bei einer Kreatinin-Clearance von 30–70 ml/min eine Dosisreduktion auf 50 % empfohlen, was pharmakologisch absolut Sinn macht. Damit können auch mäßiggradig niereninsuffiziente Patienten sicher mit Fludarabin behandelt werden.
- **ECOG-PS:** Eine Unterscheidung ECOG 1 und ECOG 2 ist nicht sinnvoll, zumal die Festlegung auch sehr subjektiv ist. Der ECOG-PS wird auch in der vom pU zitierten AWMF-Leitlinie (s. o.) kritisch diskutiert.
- **Thrombozytenzahl:** Gerade das Unterschreiten eines Grenzwertes von 100 Gpt/l ist eine Behandlungsindikation.
- **Hämoglobin:** hier ist das Unterschreiten von 11g/dl Hämoglobin eine Behandlungsindikation.

Das IQWiG akzeptiert diese Kriterien unter Hinweis auf die Fachinformationen, die G-BA-Beschlüsse und die Empfehlungen in den deutschen Leitlinien. Derartige Kriterien finden sich aber in den vom IQWiG zitierten Quellen nicht. Die Kriterien für die „relevante Teilpopulation“ des pU sind somit nicht nachvollziehbar.

Bei der vom pU ausgewählten Subpopulation besteht zudem ein deutliches Ungleichgewicht in Bezug auf den IGHV-Mutationsstatus (s. IQWiG-Dossierbewertung S. 20 und Tab. 3 nachstehend).

Tabelle 3: IGHV-Status Gesamtpopulation vs. Teilpopulation

	Therapie	IGHV-Status		
		mutiert n/gesamt (%)	nicht mutiert n/gesamt (%)	nicht bekannt n/gesamt (%)
Gesamtpopulation	I + R	70/280 (25)	210/280 (85)	
	FCR	44/115 (38,3)	71/115 (61,7)	
vom pU vorgelegte Subpopulation	I + R	28/141 (20)	98/141 (70)	15/141 (11)
	FCR	20/65 (31)	23/65 (49)	13/65 (20)

IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region; I + R: Ibrutinib + Rituximab; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Nicht nachvollziehbar ist, warum bei der vom pU vorgelegten Subpopulation bei 11 % (Ibrutinib + Rituximab) bzw. 20 % der Patienten (FCR) der IGHV-Mutationsstatus als „nicht bekannt“ angegeben wird. In der Originalpublikation wird dieser bei 100 % der Patienten als bekannt angeführt (Tabelle 9 der IQWiG-Dossierbewertung).

Insgesamt ergeben sich folgende Auffälligkeiten für die Zusammensetzung der „relevanten Teilpopulation“:

- Unterschiede bei der Krankheitsdauer (zugunsten der Intervention).

- Nur 33 Patienten weisen ein Rai-Stadium III/IV auf, d. h. 195 von ursprünglich 228 Patienten mit Rai-Stadium III/IV (10) wurden ausgeschlossen. Die Gründe für den Ausschluss sind nicht eindeutig nachvollziehbar.
- Nur 2,3 % der Patienten hatten ein ECOG-PS 2 (10), was die deutliche Reduktion der Fallzahl ebenfalls nicht erklärt.
- 40,6 % der Patienten waren 60 Jahre oder älter, d. h. 60–70 Jahre alt. Wie viele der Patienten ≤ 65 Jahre waren und deshalb nicht berücksichtigt wurden, bleibt unklar.
- Alle Patienten in der Studie ECOG-E1912 hatten eine Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min (Minimum laut Supplement zu Shanafelt 2019 bei 86 ml/min (13); aus diesem Grund können also keine Patienten ausgeschlossen sein.

Zudem besteht bei allen eingeschlossenen Endpunkten – außer OS – jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse (offenes Studiendesign, Beschränkung der Beobachtungszeiten im Kontrollarm). Keine relevante Effektmodifikation resultierte aus den Parametern Alter, Geschlecht oder Schweregrad der Erkrankung zu Beginn der Studie.

Ergebnisse Nutzen

[IQWiG Dossierbewertung, S. 25–37]

Mortalität

Todesfälle laut Hauptanalyse, 2. Datenschnitt

- Ibrutinib + Rituximab: 0
- FCR: 7
- Ibrutinib + Rituximab vs. FCR: Hazard Ratio (HR) (95 % Konfidenzintervall [CI]) nicht berechenbar; $p < 0,001$

Todesfälle laut Sensitivitätsanalyse, 2. Datenschnitt

- Ibrutinib + Rituximab: 1
- FCR: 7
- Ibrutinib + Rituximab vs. FCR: HR 0,06 (95 % CI 0,01–0,48); $p < 0,001$

Todesfälle in der Gesamtstudie ECOG-E1912 ((13), s. S. 40 Table 6)

- Ibrutinib + Rituximab: 4
- FCR: 10
- Ibrutinib + Rituximab vs. FCR: HR 0,17 (95 % CI 0,05–0,54); $p < 0,001$

Bewertung der AkdÄ

Die Mortalität war nicht der **primäre Endpunkt** der Studie. Diese Festlegung ist zu hinterfragen, da man bei einer Studie zum OS als primären Endpunkt die Therapieoptionen

bei Krankheitsprogress üblicherweise festlegt. Dies was aber in dieser Studie nicht erfolgt.

In beiden Studienarmen trat jeweils ein Todesfall wegen Infektionen auf (13).

Unter Ibrutinib trat ein Todesfall wegen der Grunderkrankung auf, vier unter der Behandlung mit FCR. Nur einer dieser vier Patienten erhielt eine Zweitlinientherapie mit Ibrutinib oder Venetoclax.

Sekundärmalignome wurden einmal unter Ibrutinib beobachtet, drei unter FCR. Zudem wird von zwei unklaren bzw. nicht CLL-assoziierten Todesfällen berichtet.

Insgesamt sind somit die Daten zur Mortalität bei Weitem nicht reif. Sie beruhen auf sehr wenigen Todesfällen heterogener Ursache. Diese wenigen Todesfälle, die auf einen Progress der Grunderkrankung zurückzuführen sind, lassen vermuten, dass in der Studie nicht konsequent dem Standard entsprechend therapiert wurde („cross over“ Ibrutinib oder Venetoclax).

Morbidität

Das IQWiG ordnet den Endpunkt FACT-Leu-TOI der Morbidität zu, da in ihm nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgedeckt sind.

- FACT-Leu-TOI: MD -2,04 (95 % CI -5,58 bis 1,50); p = 0,258

Es wurden keine weiteren Daten zu Morbiditätsendpunkten erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten erhoben.

Ergebnisse Schaden

Ausgewertete („relevante“) Teilpopulation zum Datenschnitt 17.07.2018 (10).

Die angeführten HR für die UE bilden nur etwa die ersten neun Monate nach der Randomisierung ab (Grund: fixe Behandlungsdauer und Abbruch der Beobachtung im Kontrollarm).

UE

- Ibrutinib + Rituximab: n = 141 (100 %)
- FCR: n = 65 (100 %)

Schwerwiegende UE

- keine Ergebnisse vorhanden

Spezifische UE

Tabelle 4: spezifische UE

Preferred Term (PT)	Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert
Kontusionsblutung	4,47 (1,36–14,70)	0,014

Preferred Term (PT)	Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert
Infektion obere Atemwege	0,31 (0,15–0,63)	0,001
Übelkeit	0,42 (0,28–0,62)	< 0,001
Obstipation	0,33 (0,18–0,61)	< 0,001
Erbrechen	0,30 (0,15–0,58)	< 0,001
Appetitreduktion	0,37 (0,18– 0,74)	0,005
Pollakisurie	0,18 (0,05–0,63)	0,007
Lymphopenie	0,03 (0,01–0,08)	< 0,001
Leukopenie	0,06 (0,02–0,17)	< 0,001
febrile Neutropenie	0,05 (0,01–0,41)	0,005
Thrombopenie	0,11 (0,01–0,97)	0,047
Leukozytose	8,02 (1,07–60,28)	0,043
Lymphozytose	2,16 (1,28–3,66)	0,004
Hyperglykämie	0,15 (0,02–0,96)	0,045

Therapieabbruch aufgrund von UE

- Ibrutinib + Rituximab vs. FCR: 10,6 % vs. 12,3 %; HR 0,29 (95 % CI 0,10–0,86); p = 0,025

Todesfälle

- Ibrutinib + Rituximab vs. FCR: 5 vs. 1
(Gesamtstudie ECOG-E1912; s. S. 42 Table S7: „Grade 3 and above treatment-related adverse events“) (13)

Schwere UE

(operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3):

- 89,4 % vs. 90,8 %; HR 0,71 (95 % CI 0,52–0,97); p = 0,035
- Herzerkrankungen: 7,8 % vs. 0 %; nicht berechenbar; p = 0,266

Bewertung der AkdÄ

Das IQWiG leitet aus einem Unterschied in der Zeit bis zum Ereignis für Ibrutinib einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden hinsichtlich schwerer UE ab. Angesichts der unter FCR typischerweise in den ersten drei Wochen auftretenden Zytopenie ist

der gewählte Parameter für einen Vergleich mit der typischerweise später einsetzenden Toxizität von Ibrutinib ungeeignet. Dies gilt auch für die Parameter schwere Herzkrankungen und schwere Hypertonie. Der Aussage des IQWiG, dass sich bei den schweren Nebenwirkungen für Ibrutinib überwiegend positive und nur einzelne negative Effekte zeigen, hält die AkdÄ für nicht gerechtfertigt (14;15).

Insgesamt sieht die AkdÄ für Ibrutinib keinen Vorteil hinsichtlich der Verträglichkeit. Wegen der Dauerexposition ist insbesondere für ältere und/oder kardiovaskulär vorbelastete Patienten ein höherer Schaden zu erwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Bewertung der Datenlage für die Fragestellung 1 durch das IQWiG stimmt die AkdÄ nicht in allen Punkten zu. Die AkdÄ sieht daher nur einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Zudem ist der Zusatznutzen für die Kombination mit Rituximab im Vergleich zu einer Monotherapie mit Ibrutinib nicht belegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 38–42]

Den Bewertungen des IQWiG für die Fragestellungen 2 und 3 stimmt die AkdÄ zu (Tabelle 5).

Tabelle 5: Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab

Fragestellung	Indikation	ZVT	IQWiG
1	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassende Bewertung

Der therapeutische Nutzen von Ibrutinib kann nicht unabhängig von der Komorbidität (insbesondere kardial) und vom Lebensalter (insbesondere über 70 Jahre) beurteilt werden. Auch wenn der therapeutische Nutzen dieses Wirkstoffs bei den meisten CLL-Risikogruppen ähnlich sein mag, ist er durchaus nicht bei allen Patienten mit CLL vergleichbar, vor allem wegen der im höheren Alter häufiger auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW; Vorhofflimmern und vaskuläre Ereignisse) und wegen der unterschiedlich guten Effektivität alternativer Therapieoptionen. Dies gilt insbesondere

dann, wenn bei früher Therapieeinleitung bei älteren Patienten mit kardialer Komorbidität eine mitunter jahrelange Therapie erforderlich ist, bis der therapeutische Nutzen gegenüber einer in dieser Gruppe möglichen „milden Vergleichstherapie“ eintritt – bei diesen Patienten kann Ibrutinib auch einen prognoseverschlechternden Effekt bewirken. Eine gewissenhafte Stratifizierung der Patienten nach internistischen und anderen Risikofaktoren, eine genaue Verfolgung der damit verbundenen UAW und eine ausreichende Beobachtungsdauer sind hier vor diesem Hintergrund zu fordern.

Begründung im Detail

1. Die ZVT für Fragestellung 1 hätte zumindest auch Ibrutinib als Monotherapie einschließen können. Der Stellenwert einer Kombination mit Rituximab ist derzeit nicht gesichert.
2. Die Kriterien für die Behandlungsbedürftigkeit in der Studie ECOG-E1912 sind umfassender formuliert als in der aktuellen ESMO-Leitlinie zur CLL (s. o.).
3. Die Folgetherapien (nach Abschluss der Behandlung mit FCR) waren nicht vorgegeben, sodass nicht klar ist, ob bei konsequenter Zweitlinientherapie CLL-bedingte Todesfälle vermeidbar gewesen wären.
4. Die Daten zum OS beruhen auf sehr wenigen Todesfällen mit heterogener Ursache. Diese entscheidenden Daten sind damit nicht nur schwer zu interpretieren, sondern erlauben auch zum jetzigen Zeitpunkt noch keine eindeutigen Schlussfolgerungen.
5. Der pU selektioniert aus der Studie ECOG-E1912 eine Teilpopulation, die nur 39 % der Patienten der ursprünglichen Studie umfasst. Wie diese Selektion im Detail zustande kommt, bleibt unklar (vermutlich durch die Altersbeschränkung ≤ 65 Jahre; wenige über Ausschluss ECOG-PS = 2); wie viele Patienten über das Kriterium CIRS ≤ 6 ausgeschlossen wurden bleibt ebenfalls nicht nachvollziehbar. Das IQWiG akzeptiert die Selektionskriterien unter Hinweis auf Quellen, die nach Auffassung der AkdÄ jedoch die Kriterien nicht angemessen widerspiegeln (s. o.).
6. Insbesondere im Hinblick auf die kardiale Toxizität ist die Reduktion auf eine Subpopulation problematisch. Durch Auswahl eines „jungen“ Kollektivs werden kardiovaskuläre UE unter Ibrutinib (VHF, Hypertonie) systematisch unterschätzt. Zudem werden in der Studie ECOG-E-1912 (10) bei Ibrutinib + Rituximab 23 kardiale Toxizitäten ≥ 3 vs. 3 bei FCR genannt. Weil die Auswahl der analysierten Patienten durch den pU unklar bleibt, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die Einschätzung des IQWiG diesbezüglich korrekt ist (vgl. S. 36 der IQWiG Dossierbewertung). Das Verzerrungspotenzial im Hinblick auf Herzerkrankungen ist (wie auch vom IQWiG bewertet) als „hoch“ anzusehen.
7. Weiterhin problematisch ist, dass die Beobachtungen der UAW im FCR-Arm auf die Dauer der Therapie von FCR beschränkt waren. Angaben zum Beobachtungszeitraum der FCR-Gruppe im Hinblick auf die UE, SUE etc. fehlen.
8. Unter Ibrutinib + Rituximab sind eine komplette Response bzw. die minimale residuale Erkrankung (17,2 % vs. 30,3 % bzw. 8,3 % vs. 59,2 %) geringer. Das weist auf eine bessere Response unter einer Behandlung mit FCR hin.

Fazit

Fragestellung 1

Die AkdÄ sieht für die Kombination von Ibrutinib + Rituximab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Fragestellung 2

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

Fragestellung 3

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

Die AkdÄ empfiehlt für die Kombination von Ibrutinib + Rituximab in der Indikation „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL“ eine Neubewertung nach zwei Jahren.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: <https://e-doc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/280aKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (letzter Zugriff: 13. Dezember 2019). Berlin, Stand: November 2016.
2. Chronische lymphatische Leukämie: Erstlinientherapie mit neuen Wirkstoffen. Der Arzneimittelbrief 2019; 53: 49-51.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al.: iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018; 131: 2745-2760.
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al.: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32: 23-33.
5. European Medicines Agency (EMA): Imbruvica® - Ibrutinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 5. Dezember 2019). Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0047, EMA/CHMP/644912/2019. London, 27. Juni 2019.
6. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Imbruvica® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten". Stand: September 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf. Berlin, 20. Februar 2020.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie), Nr. 848, A19-77, Version 1.0, Stand: 28.11.2019. Berlin, Stand: 23. Dezember 2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf. Berlin, 20. Februar 2020.
10. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al.: Ibrutinib-Rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2019; 381: 432-443.
11. Teva GmbH: Fachinformation "Fludarabinphosphat-GRY® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung". Stand: Mai 2016.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge für den Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLI_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04.pdf (letzter Zugriff: 5. Dezember 2019). AWMF-Register-Nummer: 017-032OL. Langversion 1.0, Stand: März 2018.
13. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al.: Ibrutinib-Rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia (Supplement). N Engl J Med 2019; 381: 432-443.
14. Ibrutinib: neue Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“-Bedingungen. Der Arzneimittelbrief 2020; 54: 1-2.
15. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M et al.: Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1667-1678.