

**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 Venetoclax**

Berlin, den 23. Mai 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Wirkstoff (nAWG, chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1543,

Auftrag: A23-04, Version 1.0, Stand: 24.04.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6364/2023-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ibrutinib_D-911.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-02-01-D-911:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/919/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Eingereichte Daten	5
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	7
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Ibrutinib ist ein starker kleinmolekularer („small-molecule“) Bruton-Tyrosinkinase- (BTK-)Inhibitor. Ibrutinib bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest (Cys-481) im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer anhaltenden Hemmung der enzymatischen Aktivität der BTK führt. BTK, ein Mitglied der Familie der Tec-Kinasen, ist ein wichtiges Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors. 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 chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Die entscheidende 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. In präklinischen Tumormodellen führte die Kombination von Ibrutinib und Venetoclax zu einer verstärkten zellulären Apoptose und Anti-Tumor-Aktivität im Vergleich zu einem der beiden Wirkstoffe allein. Die BTK-Hemmung durch Ibrutinib erhöht die Abhängigkeit der CLL-Zellen von BCL-2, einem antiapoptotischen Protein, während Venetoclax BCL-2 hemmt, was zur Apoptose führt (1).

Ibrutinib ist als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (1).

In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird die Kombination Ibrutinib + Venetoclax in der genannten Indikation bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^{b,c}	Ibrutinib
	oder
	Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
	oder
	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ^{d,e}
	oder
	Bendamustin in Kombination mit Rituximab ^{e,f}
	oder
	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab^{e,f}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet).

c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

d. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind.

e. Als genetische Risikofaktoren werden nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation/ einer *unmutierten* ($\leq 2\%$) „immunoglobulin heavy chain variable region“ (IGHV).

f. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.

17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.

Eingereichte Daten

Es wurden Daten aus der noch laufenden, multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III „GLOW“ (2) zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax (IV) mit Chlorambucil + Obinutuzumab (CO) bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) eingereicht. In die Studie „GLOW“ wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kamen oder nicht. Aus diesem Grund, ist nur eine Teilpopulation für diese Nutzenbewertung relevant. Dies sind 23 Patientinnen und Patienten im IV-Arm und 24 im CO-Arm. Diese Teilpopulation ist jedoch viel zu klein, sodass Zweifel bestehen an der erreichten statistischen Power und insbesondere auch hinsichtlich

der Detektion von Unterschieden bei den sekundären Endpunkten. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) beschreibt selbst, dass es durch die Bildung der Teilpopulation zu einer Verringerung der Power komme. Der pU wendet aus diesem Grund die Anhebungsregel (3) an und beschreibt, dass für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne. In der vorliegenden Situation argumentiert der pU, dass die relevante Teilpopulation und die gesamte Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive seien, und somit eine für die Anwendung der Anhebungsregel notwendige Voraussetzung erfüllt sei. Dies ist in der Studie GLOW jedoch nicht der Fall. Die nicht-Zielpopulation der Studie GLOW erhielt im Vergleichsarm mit CO eine Therapie, die für diese Population nicht der ZVT des G-BA entspricht. Gemäß der Vorgabe des G-BA ist CO nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die zudem eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. In der nicht-Zielpopulation waren bspw. nachweisbar bei 109 (66,5 %) der Patientinnen und Patienten ein unmutierter IGHV-Status (IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette) sowie bei 9 (5,5 %) eine TP53-Mutation. Diese (molekular-)genetischen Veränderungen gelten als Risikofaktoren. Das IQWiG beurteilt deshalb das Vorgehen des pU zur Anwendung der Anhebungsregel als nicht sachgerecht. Dieser Beurteilung stimmt die AkdÄ ausdrücklich zu.

Primärer Endpunkt der Studie GLOW ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben (OS) sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Nebenwirkungen. Das PFS ist für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da es sich nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen vier Datenschnitte vor. Der erste Datenschnitt war präspezifiziert und erfolgte am 26.02.2021. Der zweite Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 19.08.2021. Der dritte Datenschnitt vom 17.01.2022 war nicht präspezifiziert und wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses gefordert. Der vierte Datenschnitt vom 25.08.2022 war nicht präspezifiziert und erfolgte mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation.

Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation für den nicht präspezifizierten vierten Datenschnitt vom 25.08.2022 vor. Nur für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU in Modul 4A seines Dossiers Auswertungen zum ersten Datenschnitt vom 26.02.2021 vor, da diese in der Folge nicht weiter erhoben wurden. Da der vierte Datenschnitt weder präspezifiziert noch von einer Zulassungsbehörde angefordert war, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Für die Nutzenbewertung sind demzufolge vor allem die Ergebnisse der Teilpopulation zum dritten Datenschnitt vom 17.01.2022 relevant, da dieser Datenschnitt im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert wurde. Da diese Ergebnisse nicht vorliegen, sieht das IQWiG das Dossier als unvollständig und einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Dieser Einschätzung folgt die AkdÄ.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ergibt sich zudem ein hohes Verzerrungspotenzial (4).

Für die Analyse der Nebenwirkungsraten wurden zeitadjustierte Analysen verwendet. Zielführender wäre jedoch eine Betrachtung der kumulativen Inzidenzen gewesen.

Da die im Dossier eingereichten Daten ungeeignet sind, wird auf eine detaillierte Betrachtung und Bewertung dieser Daten verzichtet. Die Analysen mit Anwendung der Anhebungsregel werden nicht einbezogen.

Es ist festzuhalten, dass beim OS und der Morbidität in den regulären Analysen keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen bestanden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Wegen der Vorlage eines nicht präspezifizierten und nicht von der Zulassungsbehörde geforderten Datenschnittes ist eine ereignisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen. Dass der von der EMA angeforderte Datenschnitt vom 17.01.2022 nicht vorgelegt wurde, beeinträchtigt zudem die Beurteilbarkeit. Der pU sollte diese Daten anlässlich einer Neubewertung des Zusatznutzens vorlegen.

Obwohl ein relevanter Anteil von CLL-Patientinnen und Patienten in der Bevölkerung die Kriterien (v. a. Alter/Komorbidität sowie niedriges genetisches Risiko) erfüllt, ist die Teilpopulation sehr klein. Es ist nicht sachgerecht, die Signifikanzgrenzen mit der Begründung anzuheben, Teilpopulation und Gesamtpopulation seien vergleichbar. Eine Vergleichbarkeit ist nicht gegeben schon aufgrund der schlechteren Prognose und des schlechteren Ansprechens bei unmutiertem IGHV-Gen.

Ein signifikanter Überlebensvorteil ist für IV nicht ableitbar. Der deutliche Abfall der OS-Kurve im Kontrollarm nach ca. 2,5 Jahren begründet eine Analyse von Folgetherapien. Allerdings gab es laut Modul 4A nur in zwei Fällen im CO-Arm Folgetherapien. Diese Angabe ist jedoch unklar, da beim PFS im IV-Arm zwei Ereignisse von Progress und im CO-Arm 13 Ereignisse von Progress angegeben sind.

Auch die Behandlungsstrategie an sich ist zu hinterfragen. Mit dem Einsatz eines BTK- plus eines BCL2-Inhibitors in der Erstlinie sind fast alle denkbaren medikamentösen Alternativen im Falle der Notwendigkeit einer Zweitlinientherapie bereits eingesetzt worden.

Zusammenfassend teilt die AkdÄ die Einschätzung des IQWiG. Aufgrund der ungeeigneten Daten ist für die Kombination IV in der vorliegenden Indikation der Zusatznutzen nicht belegt.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist für die Kombination Ibrutinib + Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. NV J-CI: Fachinformation "Imbruvica® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2022.
2. Kater AP, Owen C, Moreno Cea: Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evid* 2022; 1: 1-13.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 638 Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf (letzter Zugriff: 22. Mai 2023). Köln, 20. Juni 2018.
4. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.