

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Mai 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Ibrutinib, in Kombination mit Venetoclax
(Chronische lymphatische Leukämie, Erstdiagnose)**

veröffentlicht am 2. Mai 2023

Vorgangsnummer 2023-02-01-D-911

IQWiG Bericht Nr. 1543

1. Zusammenfassung
 2. Einleitung
 3. Stand des Wissens
 4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib (Imbruvica®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 5. Bericht des IQWiG
 6. Ausmaß des Zusatznutzens
 7. Literatur
-

1. Zusammenfassung

Dies ist ein weiteres Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Erstdiagnose einer CLL. Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax ist indiziert als bei Pat. mit einer zuvor unbehandelten CLL. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von ibrutinib / Venetoclax bei der CLL

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Ibrutinib oder Ibrutinib / Anti-CD20 AK oder FCR (Alter <65 Jahre) oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Anti-CD20 AK	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT beinhaltet den früheren Therapiestandard, ist allerdings aufgrund des raschen Wissenszuwachses nicht mehr aktuell. Weitere, in der Erstlinientherapie eingesetzte Arzneimittel sind Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, Acalabrutinib (+/-Obinutuzumab), Ibrutinib (+/-Obinutuzumab) und Zanubrutinib. Die Kombinationen Bendamustin / Rituximab, FCR und Chlorambucil / Obinutuzumab werden aktuell nicht mehr in der Erstlinientherapie empfohlen.
- Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie GLOW um Vergleich von Ibrutinib / Venetoclax versus Obinutuzumab / Chlorambucil. Die Therapie im Ibrutinib / Venetoclax-Arm erfolgte über etwa 14 Monate (Fixed Duration). Der Zulassung lagen auch die Daten der einarmigen Phase-II-Studie CAPTIVATE zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ibrutinib / Venetoclax mit ebenfalls zeitlich begrenzter Therapiedauer zugrunde.
- Zur Ableitung eines Zusatznutzens beschränkt sich der pU auf die Darstellung der Daten von 47 Pat. mit Vorliegen genetischer Risikofaktoren (IGHV unmutiert), die nicht für eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) geeignet sind.
- Ibrutinib / Venetoclax führte gegenüber Obinutuzumab / Chlorambucil zu einer signifikanten Steigerung der Rate von Pat. ohne Nachweis minimaler Resterkrankung (uMRD). Der Einfluss auf die uMRD-Rate wurde in CAPTIVATE bestätigt.
- Ibrutinib / Venetoclax führte gegenüber Obinutuzumab / Chlorambucil zur statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 6 der 47 Pat. verstorben. Auch in der Gesamtstudie war in den vorgeplanten Analysen eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit mit Ibrutinib / Venetoclax nachweisbar.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war in beiden Studienarmen gleich hoch, allerdings war der Erfassungszeitraum unter Ibrutinib / Venetoclax deutlicher länger.
- Der Bericht des IQWiG fokussiert auf die Auswahl der Datenschnitte.

Die zeitlich begrenzte Therapie mit Ibrutinib / Venetoclax ist hoch wirksam. Die Festlegung eines Zusatznutzens im deutschen Versorgungskontext ist inhaltlich aufgrund der sehr eingeschränkten Verwendung des Kontrollarms Obinutuzumab / Chlorambucil wenig sinnvoll.

2. Einleitung

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].

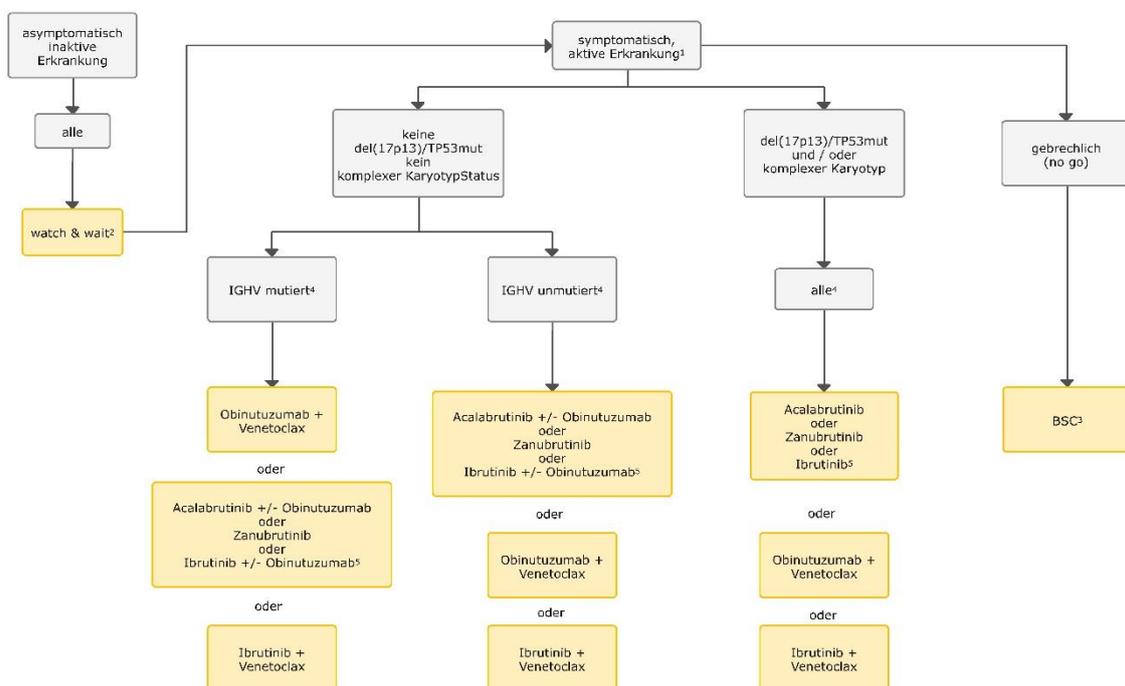
Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsrate sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.

3. Stand des Wissens

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind („active disease“ nach IWCLL Kriterien [5]).

Die Therapiewahl orientiert sich bei der CLL an spezifischer therapielimitierender Komorbidität (insbesondere kardiale und renale Erkrankungen), am molekularen und zytogenetischen Status und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, sollte die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Die Therapiestruktur der Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]



¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018

² watch & wait – abwartendes Verhalten;

³ BSC – beste supportive Behandlung (best supportive care)

⁴ Die Reihung der nachfolgenden Therapien stellt eine Möglichkeit dar. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist sie nicht verbindlich. Das individuelle Komorbiditätsprofil, Adhärenzaspekte, Applikationsaufwand/ Logistik der therapeutischen Intervention und die Patientenpräferenz für die finale Therapiefestlegung sollten berücksichtigt werden.

⁵ bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib (+/- Obinutuzumab) weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar. Acalabrutinib bzw. Zanubrutinib wurden nicht systematisch bei jüngeren/ fitten Patienten in der Erstlinientherapie evaluiert.

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) der ersten Generation. Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Wirksamkeit von Ibrutinib wurde zuerst bei Pat. mit rezidivierender/refraktärer CLL getestet, dann in der Erstlinientherapie und in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Die Daten zur Kombination mit Venetoclax in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax in der Erstlinientherapie der CLL

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	uMRD ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵
GLOW [6], Dossier	Erstlinie, Alter ≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre, CIRS > 6 oder Kreatinin Clearance < 70 ml/min, keine del(17)(p13.1)	Obinutuzumab + Chlorambucil	Ibrutinib + Venetoclax	211	21,0 vs 55,7 ⁶ p < 0,001	21,0 vs n. e. ⁸ 0,216 ⁷ p < 0,001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,487 ⁷ p = 0,0233
Dossier	s. o. und IGHV mutiert	Obinutuzumab + Chlorambucil	Ibrutinib + Venetoclax	47		40,4 vs n. e. ⁹ 0,13 ⁷ p = 0,0017	n.e. vs n.e. ⁸ 0,21 ⁷ p = 0,1112
CAPTIVATE [7]	Erstlinie, Alter <70 Jahre keine del(17)(p13.1)		Ibrutinib + Venetoclax	136	60	n. e.	n.e.

¹ N - Anzahl Patientinnen und Patienten; ² uMRD – keine minimale Resterkrankung nachweisbar; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Todesfallrate in %, beim Datenschnitt; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem früheren Therapiestandard. Aufgrund der höheren Effektivität und der besseren Verträglichkeit entspricht dieser nicht mehr dem aktuellen Standard. Heute wird in der Regel eine Zytostatika-freie Therapie empfohlen. Diese besteht aus:

- BTK-Inhibitor
 - o als Monotherapie (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib)
 - o in Kombination mit dem Anti-CD20 Antikörper Obinutuzumab (nur für Acalabrutinib und Ibrutinib)
- Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
- Ibrutinib / Venetoclax

Aufgrund der besseren Verträglichkeit werden als BTK-Inhibitoren Acalabrutinib und Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib in der Erstlinientherapie bevorzugt empfohlen.

4. 2. Studien

Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie GLOW zum Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax versus Obinutuzumab + Chlorambucil. Die Rekrutierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Aus der Gesamtkohorte wurden aufgrund der Maßgaben des Nutzenbewertungsverfahrens vom pU Pat. identifiziert, die einen mutierten IGHV-Status hatten und für eine Therapie mit FCR nicht geeignet waren.

Basis des Dossiers sind Datenschnitte vom 26. Februar 2021 und vom 25. August 2022.

Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In der Primäranalyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen [6]. Mit längerer Nachbeobachtungszeit zeigt sich eine signifikante Überlegenheit von Ibrutinib / Venetoclax gegenüber dem Kontrollarm [8].

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In der Primäranalyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen [6].

In der dem Dossier zugrunde liegenden Analyse überkreuzen sich die Überlebenskurven in der Kaplan-Meier-Analyse nach 26 Monaten, danach zeigen Pat. im Obinutuzumab-/Chlorambucil-Arm einen ungünstigeren Verlauf.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtstudie und in der Dossier-Kohorte war das progressionsfreie Überleben im Ibrutinib-/Venetoclax-Arm gegenüber dem Kontroll-Arm statistisch signifikant verlängert (Hazard Ratio lag bei 0,13). Patienten mit unmutiertem IGHV-Status schnitten jedoch innerhalb der Ibrutinib/Venetoclax-Therapiegruppe schlechter ab als Patienten mit einem mutierten IGHV.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Ausgewertet im Dossier wurden die Raten der Pat. ohne Nachweis von minimaler Resterkrankung (uMRD). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib/Venetoclax.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurde mittels der EQ-5D-VAS und der FACIT-Fatigue-Skala erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lagen in der ersten Analyse von GLOW mit **68,9** vs **67,6**% gleich hoch. Allerdings waren die Erfassungsräume mit **13,8** vs **5,1** Monaten deutlich unterschiedlich.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]

Table 2. Grade 3 or 4 Adverse Events Occurring in 5% or More of Either Arm and Grade 5 Adverse Events Occurring in Any Patient (Safety Population).*				
	Ibrutinib-Venetoclax (n=106)		Chlorambucil-Obinutuzumab (n=105)	
Treatment exposure — mo, median (range)	13.8 (0.7–19.5)		5.1 (1.8–7.9)	
Adverse events — n (%)	Grade 3/4	Grade 5	Grade 3/4	Grade 5
Patients with ≥1 adverse events	73 (68.9)	7 (6.6)	71 (67.6)	2 (1.9)
Neutropenia†	37 (34.9)	0	52 (49.5)	0
Infections and infestations‡	16 (15.1)	2 (1.9)§	11 (10.5)	1 (1.0)
Diarrhea¶	11 (10.4)	0	1 (1.0)	0
Hypertension	8 (7.5)	0	2 (1.9)	0
Atrial fibrillation	7 (6.6)	0	0	0
Thrombocytopenia	6 (5.7)	0	21 (20.0)	0
Hyponatremia	6 (5.7)	0	0	0
Cardiac failure	3 (2.8)	1 (0.9)§	0	0
Sinus node dysfunction	1 (0.9)	1 (0.9)§	0	0
Cholestasis	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)
Sudden death	0	2 (1.9)	0	0
Ischemic stroke	0	1 (0.9)	0	0
Malignant neoplasm	0	1 (0.9)	0	0
Cardiac arrest	0	1 (0.9)	0	0
Tumor lysis syndrome	0	0	6 (5.7)	0

Am häufigsten unter Ibrutinib/Venetoclax traten Neutropenie und Infektionen auf. Die Rate an Vorhofflimmern lag bei 6,6%, die Rate arterieller Hypertonie bei 7,5%. Im Ibrutinib/Venetoclax-Arm wurden 7 tödliche AEs auf 106 Patienten (6,6%) dokumentiert, wobei im Vergleichsarm nur 2 fatale Ereignisse berichtet wurden (2/105, entsprechend 1.9%).

5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG befasst sich vor allem mit der Frage der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine umfassende Aus- und Bewertung der Daten des Dossiers erfolgt nicht.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Daten des Dossiers auf der Basis von GLOW und die ergänzenden Daten aus CAPTIVATE zeigen eine sehr hohe Wirksamkeit der Kombination Ibrutinib / Venetoclax in der Erstlinientherapie von Pat. mit behandlungspflichtiger CLL. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:

Kontrollarm

In Deutschland hat sich die Kombination Obinutuzumab / Chlorambucil nicht für die Erstlinientherapie der CLL durchgesetzt. Entsprechend ist der Vergleich der Kombination Ibrutinib / Venetoclax mit

Obinutuzumab / Chlorambucil wissenschaftlich korrekt, im Kontext einer nationalen Nutzenbewertung aber wenig aussagekräftig.

Endpunkte

Zum Zeitpunkt der Datenschnitte waren (erfreulicherweise) nur wenige Pat. verstorben. Wir gehen heute davon aus, dass viele Pat. mit CLL eine normale Lebenserwartung hat. Das ist sowohl durch die Effektivität der Erstlinientherapie, die Effektivität von Folgetherapien als auch durch konkurrierende Todesursache beim betagten Patientenkollektiv bedingt. Entsprechend ist die Gesamtüberlebenszeit nur sehr eingeschränkt für die Arzneimittelbewertung geeignet. Umso bemerkenswerter ist der signifikante Vorteil der Ibrutinib-Venetoclax Kombination in der GLOW Studie hinsichtlich des Gesamtüberlebens, trotz einer erhöhten Rate an tödlichen AEs im Ibrutinib / Venetoclax-Arm. In den großen, Standard-setzenden Studien wird derzeit auch oft die minimale Resterkrankung als Endpunkt verwendet.

Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag in den beiden Studienarmen von GLOW gleich hoch. Angesichts der mehr als doppelt so langen Beobachtungszeit im Ibrutinib / Venetoclax-Arm ist das ein positiver Wert für diese Kombination. Die erhöhte Rate von Vorhofflimmern und arterieller Hypertonie ist Ibrutinib zuzuschreiben, und kann zukünftig durch Verwendung von BTK-Inhibitoren der nächsten Generationen reduziert werden.

Ibrutinib / Venetoclax ist eine hoch wirksame Option in der Primärtherapie von Pat. mit behandlungsbedürftiger CLL.

7. Literatur

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, Januar 2023. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html>
3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@_@guideline/html/index.html
4. <http://www.gekid.de>
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: IWCLL guidelines diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 131:2745-2760, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-09-806398
6. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al.: Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities NEJM Evidence May 13, 2022;1(7) DOI:10.1056/EVIDoa2200006
7. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood 139:3278-3289, 2022. DOI:10.1182/blood.2021014488
8. Niemann CU, Munir T, Moreno C et al.: First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood 140 (Suppl 1):228-230, 2022. [Residual Disease Kinetics Among Patients with High-](#)

[Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax \(Ibr+Ven\) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab \(Clb+O\): The Glow Study | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Barbara Eichhorst, (Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Johannes Schetelig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer (Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU), Klinik für Innere Medizin III, Ulm) und Prof. Dr. Clemens Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.