

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

23. Mai 2016

Stellungnahme zur
erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (erneute Nutzenbewertung)

veröffentlicht am 2. Mai 2016
Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212
IQWiG Bericht Nr. 386

1. Zusammenfassung

A Chronische lymphatische Leukämie

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 / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remission
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens

B Mantelzell-Lymphom

2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib (Imbruvica®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien

Geschäftsführender Vorsitzender Vorsitzender Mitglied im Vorstand Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

- 4. 3. Endpunkte
 - 4. 3. 1. Überlebenszeit
 - 4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 - 4. 3. 2. 2. Remission
 - 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4. 3. 3. Nebenwirkungen
- 5. Ausmaß des Zusatznutzens

C Morbus Waldenström

- 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 / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 - 4. 3. 2. 2. Remission
 - 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 - 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 - 6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer

1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) ist nach Ruxolitinib und Pomalidomid das dritte Verfahren im Bereich der Hämatologie/Onkologie, das für ein Arzneimittel im Orphan-Drug-Status nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzgrenze von 50 Mio EUR eingeleitet wurde. Mit der erneuten Nutzenbewertung von Ibrutinib bei Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) bzw. Mantelzell-Lymphom (MZL) wird die Bewertung des Zusatznutzens im neuen Anwendungsgebiet Morbus Waldenström (MW) verbunden und in einem einzigen, umfangreichen Verfahren zusammengefasst. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers hat einen Umfang von >2.500, der Bericht des IQWiG von >200 Seiten.

Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sowie Festlegungen von 2014 sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ibrutinib

Subgruppe	ZVT	pU		weitere Subgruppe	IQWiG		Festlegung 2014
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen
Chronische Lymphatische Leukämie							
rezidiert/refraktär nach Vortherapie, für Chemotherapie geeignet	patientenindividuell, mit Rituximab	beträchtlich	Hinweis		nicht belegt		n. q.

rezidiert/refraktär, nach Vortherapie, für Chemotherapie nicht geeignet	Idelalisib oder BSC	erheblich	Hinweis		nicht belegt		
Erstlinie, del 17p	Idelalisib oder BSC	erheblich	Hinweis		nicht belegt		n. q.
Mantelzell-Lymphom							
rezidiert/refraktär	patienten-individuell,	beträchtlich	Hinweis	für Temsirolimus geeignet	erheblich	Hinweis	n. q.
				für Temsirolimus nicht geeignet	nicht belegt		
Morbus Waldenström							
mindestens eine Vortherapie	patienten-individuell,	n. q., mindestens beträchtlich			nicht belegt		-
Erstlinie, für Chemoimmuntherapie nicht geeignet	patienten-individuell,	n. q., mindestens beträchtlich			nicht belegt		

Legende: n.q. – nicht quantifizierbar, pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

Chronische Lymphatische Leukämie

- Für die Nutzenbewertung bei der CLL liegen jetzt Ergebnisse von zwei großen, randomisierten, multizentrischen Studien vor. In der ersten Studie (RESONATE) wurde Ibrutinib als Monotherapie gegenüber Ofatumumab, in der zweiten Studie (HELIOS) als Kombinationstherapie Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib gegenüber Bendamustin/Rituximab getestet.
- Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für vorbehandelte Patienten entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Ofatumumab und Bendamustin/Rituximab werden in dieser Situation eingesetzt und erfüllen damit unter praktischen Gesichtspunkten die Kriterien einer patientenindividuellen Vergleichstherapie.
- Für die Behandlung von Patienten mit der erworbenen, prognostisch ungünstigen, genetischen Aberration del(17p13) oder TP53-Mutation besteht hoher medizinischer Bedarf an neuen Behandlungsformen mit höherer Wirksamkeit.
- Die ZVT beinhaltet allerdings noch Idelalisib, das seit März 2016 aufgrund von Hinweisen auf das vermehrte Auftreten schwerer Infektionen nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften nicht mehr in der Erstlinientherapie eingesetzt wird.
- Ibrutinib führt in beiden Zulassungsstudien zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,4 – 0,5), trotz hoher Switching-Raten vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm. Ebenfalls führt Ibrutinib in RESONATE und HELIOS zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer hochgradigen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (jeweils HR 0,2). Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation profitieren in mindestens dem gleichem Maße von der Therapie mit Ibrutinib.
- Die mittels validierter Fragebögen erhobenen Parameter der Lebensqualität zeigen keine großen Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen.

Nach den bisher vorliegenden Daten gehört Ibrutinib zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit und der besten Verträglichkeit, die jemals bei CLL-Patienten in großen, kontrollierten Studien nachgewiesen wurden. Allerdings entspricht das Design der bisherigen Zulassungsstudien nur teilweise der Versorgungssituation in Deutschland. In der RESONATE-Studie wurde Ibrutinib gegenüber Ofatumumab verglichen, nicht gegenüber einer Chemotherapie-haltigen Kombination. In der HELIOS-Studie wurde Ibrutinib mit Bendamustin/Rituximab kombiniert, während langfristig möglicherweise die Monotherapie ausreichend ist. Der Zusatznutzen von Ibrutinib erscheint in allen bisher publizierten Studien hoch, allerdings aktuell wegen der sehr unterschiedlichen Komparatoren schwierig zu quantifizieren.

Mantelzell-Lymphom

- Für die Nutzenbewertung beim Mantelzell-Lymphom liegen jetzt Ergebnisse einer randomisierten, multizentrischen Studie vor, in der Ibrutinib gegenüber Temsirolimus getestet wurde, sowie Ergebnisse von zwei einarmigen Studien.
- Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Ibrutinib führt gegenüber Temsirolimus zu einer Steigerung der Remissionsraten, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43), zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten krankheitsassoziierter Symptome und zur Senkung der Nebenwirkungen. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens ist statistisch nicht signifikant, möglicherweise auch beeinflusst durch Switching vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm.

Ibrutinib ist das Arzneimittel mit der höchsten, monotherapeutischen Wirksamkeit beim Mantelzell-Lymphom. Es ist wirksamer und besser verträglich als Temsirolimus.

Morbus Waldenström

- Für die Nutzenbewertung beim Morbus Waldenström liegen Ergebnisse einer einarmigen Studie an 63 Patienten vor.
- Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Ibrutinib führte zu Remissionsraten >90%, und zu hohen Raten des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens nach 18 Monaten.

Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie zum Vergleich von Ibrutinib versus Placebo bei Patienten mit Morbus Waldenström stehen aus. Der Zusatznutzen ist anhand der bisher vorliegenden Daten nicht quantifizierbar.

A Chronische lymphatische Leukämie

A2. Einleitung

Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Das entspricht bei den Männern einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen und etwa 41,8 % aller Leukämien. Bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Dort stellt die CLL einen Anteil von 0,8% an Krebs gesamt und 37,2% an allen Leukämien [1].

Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen

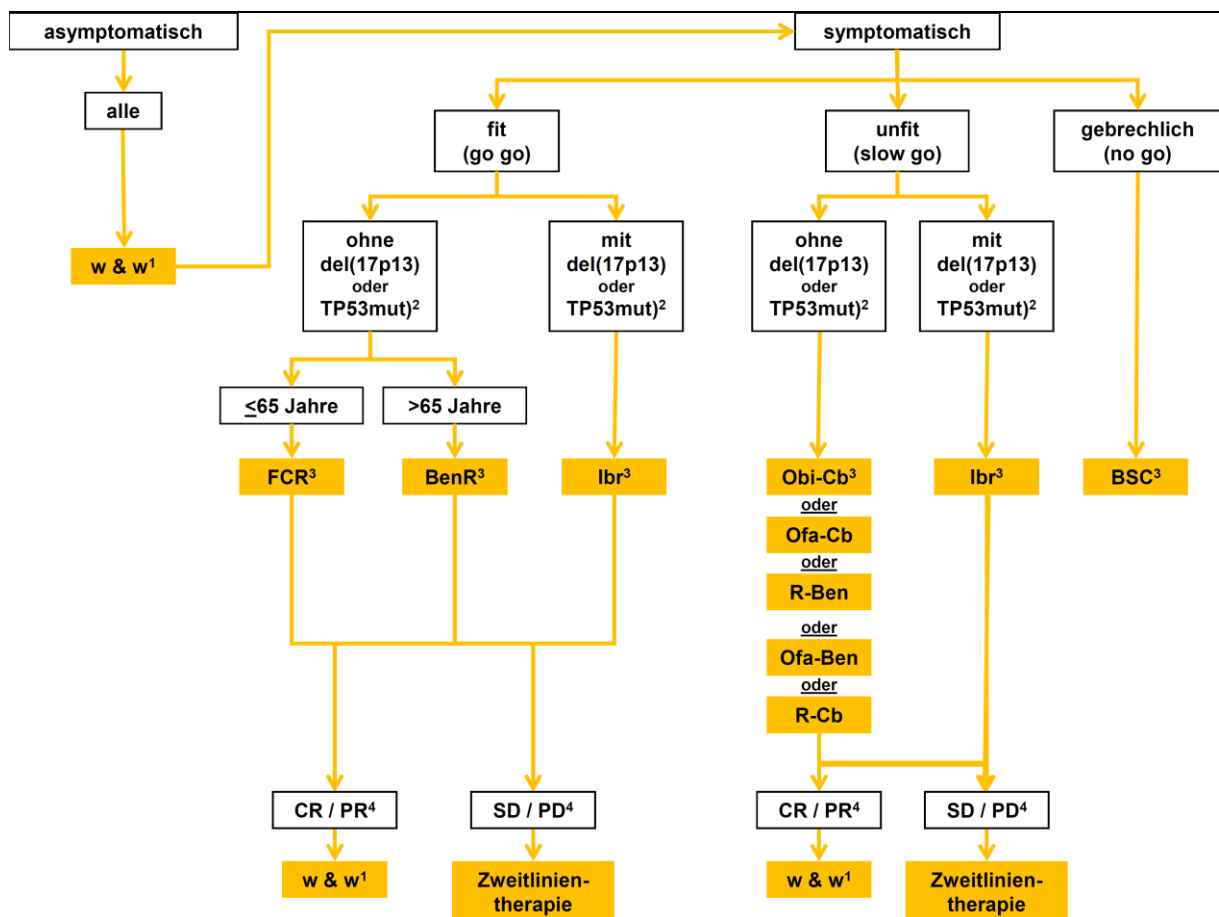
mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Das mediane Sterbealter lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter.

A3. Stand des Wissens

Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörperbasierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [2]. Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation haben auch unter Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern eine ungünstige Prognose. Deshalb wird bereits die Erstlinienbehandlung nach diesem erworbenen, genetischen Marker stratifiziert. Der Therapie-Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]

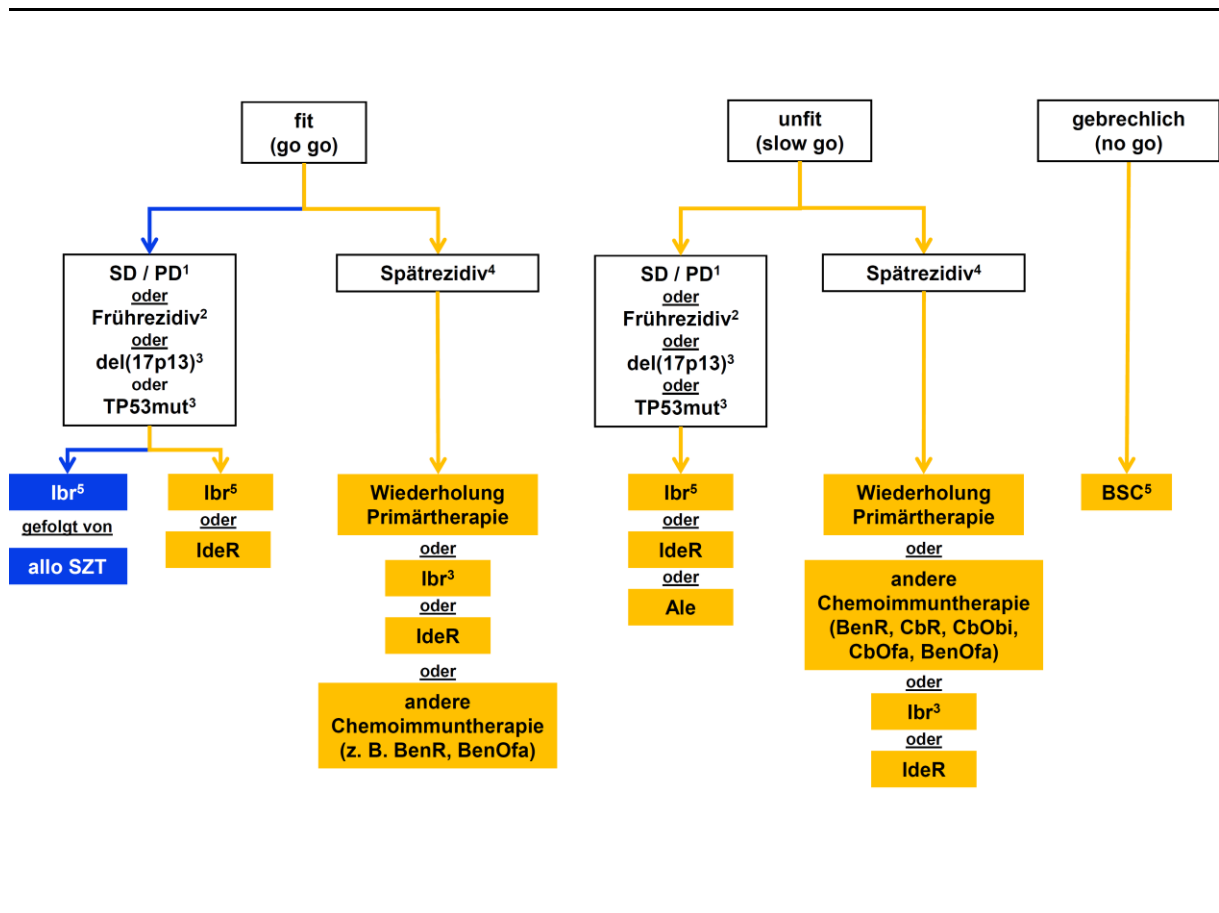


→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

¹ w & w – abwartendes Verhalten; ² Deletion (17p13) oder TP53 Mutation; ³ Therapie: Ben - Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Cb – Chlorambucil, F – Fludarabin, Ibr – Ibrutinib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab; ⁴ PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung;

Bei Patienten mit einer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren erscheint trotz eingeschränkter Datenbasis eine Wiederholung der Primärtherapie gerechtfertigt. Patienten mit Refraktärität auf die derzeitigen Standardtherapien und Patienten mit einer kurzen Remission (<2 Jahre) nach der Erstlinientherapie haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1–2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Der Therapie-Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]



→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

¹ PD – Progress, PR – partielle Remission, R – Rituximab, SD – stabile Erkrankung; ² Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; ³ Deletion (17p13) oder TP53 Mutation; ⁴ Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren; ⁵ Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben - Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, Cb – Chlorambucil, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab;

Ibrutinib ist der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Wirksamkeit von Ibrutinib bei CLL-Patienten wurde zuerst in einer Phase Ib Studie [3], dann in mehreren, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studien getestet [4, 5, 6]. Die Daten der publizierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Zwischenzeitlich wurden auch bereits Daten von Inhibitoren der zweiten Generation mit höherer selektiver Bindung an BTK publiziert [7].

Tabelle 2: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Ibrutinib bei CLL

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Byrd, 2014 [4], Dossier RESONATE	ab Zweitlinientherapie	Ofatumumab	Ibrutinib	391	4 vs 46 ⁶ p < 0,001	8,1 vs n.e. ⁹ 0,22 ⁷ p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,475 p = 0,046
Chanan-Khan, 2016 [5] HELIOS	ab Zweitlinientherapie	Bendamustin Rituximab	Bendamustin Rituximab + Ibrutinib	598	68,3 vs 83 p < 0,0001	13,3 vs n.e. 0,2 P < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,55
Burger, 2016 [6]	Erstlinientherapie, ≥65 Jahre	Chlorambucil	Ibrutinib	269	35 vs 86 p < 0,001	18,9 vs n.e. 0,16 P < 0,001	n.e. vs n.e. 0,16 p = 0,001

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie, ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ Median nicht erreicht;

A4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib bei CLL

A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten, bei denen eine erneute Chemotherapie indiziert ist, wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab, festgelegt. Für vorbehandelte Patienten, bei denen eine erneute Chemotherapie nicht indiziert ist, wurde Idelalisib oder Best Supportive Care, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese Festlegungen entsprechen in etwa den Empfehlungen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, so auch der DGHO.

Für die Erstlinientherapie von Patienten mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, wurde ebenfalls Idelalisib oder Best Supportive Care festgelegt. Hier ergibt sich das Problem, dass im Frühjahr 2016 in Nachfolgestudien zu Idelalisib vermehrt schwere Infektionen mit Todesfolge aufgetreten sind. Wir halten deshalb zum aktuellen Zeitpunkt eine Erstlinientherapie mit Idelalisib in keiner Indikation für gerechtfertigt. Dies entspricht den Empfehlungen der EMA vom 18. 3. 2016 [8].

A4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studien PCYC-1112-CA (RESONATE) und CLL3001 (HELIOS) [5, 6]. In RESONATE wurde Ibrutinib in einem offenen Design gegenüber Ofatumumab, in HELIOS doppelblind in der Kombination Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib gegenüber Bendamustin/Rituximab getestet. Deutsche Zentren waren in der Studie CLL3001 beteiligt. Switching (Crossover) war in beiden Studien erlaubt. Beide Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert.

A4. 3. Endpunkte

A4. 3. 1. Überlebenszeit

Zweitlinientherapie

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. In beiden Studien war die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt der letzten Auswertung in jeweils beiden Studienarmen noch nicht erreicht. In der RESONATE-Studie war die Gesamtüberlebenszeit im Ibrutinib-Arm signifikant gegenüber der Kontrolle verlängert, bei der ersten Auswertung mit einem Hazard Ratio von 0,43, bei der letzten Auswertung mit einem Hazard Ratio von 0,475. Switching (Crossover) war nach dem ersten Datenschnitt erlaubt. Bei Progress waren zum Zeitpunkt der ersten Auswertung 57 Patienten, bei der späteren Auswertung 123 Patienten aus dem Ofatumumab-Arm (63%) in den Ibrutinib-Arm gewechselt. Dieser Effekt kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen.

In der HELIOS-Studie fand sich ebenfalls ein Unterschied zugunsten von Ibrutinib mit einem Hazard Ratio von 0,55. Das Gesamtüberleben war nicht primärer Endpunkt der Studie. Ein Signifikanzniveau wird nicht angegeben. 90 Patienten (31%) waren zum Zeitpunkt der Analyse vom Kontrollarm in den Ibrutinib-Arm gewechselt. Dieses ethisch gerechtfertigte Studiendesign kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen.

Die Daten der randomisierten Studien bestätigen die Ergebnisse der initial durchgeführten Phase-Ib-Studie bei vorbehandelten Patienten, die auch aktuell nach längerer Nachbeobachtungszeit sehr gute Langzeitüberlebenszeiten im Vergleich zu historischen Kontrollen zeigen [9].

Erstlinientherapie

Zwischenzeitlich wurden auch die ersten Daten einer randomisierten Studie zum Vergleich von Ibrutinib versus Chlorambucil in der Erstlinientherapie von Patienten ≥ 65 Jahre publiziert [6]. Ibrutinib führte auch hier zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,16). Die Rate der frühen Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen lag im Chlorambucil-Arm doppelt so hoch wie im Ibrutinib-Arm.

del(17p13) bzw. TP53-Mutation b17p

In der RESONATE-Studie hatten 127 Patienten diese genetische Aberration, allerdings wurden nur Patienten ab der Zweitlinientherapie eingeschlossen. Die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt der letzten Auswertung in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Die Gesamtüberlebenszeit im Ibrutinib-Arm war signifikant gegenüber der Ofatumumab-Kontrolle verlängert mit einem Hazard Ratio von 0,449, bei der letzten Auswertung mit einem Hazard Ratio von 0,424.

A4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.

A4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Zweitlinientherapie

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt beider Zulassungsstudien. Im Ibrutinib-Arm der RESONATE-Studie war das progressionsfreie Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,22 in einem Maße verlängert, wie wir es nur sehr selten bei neuen Medikamenten in der Onkologie sehen. In der neueren HELIOS-Studie lag der Hazard Ratio ebenfalls bei 0,20.

del(17p13) bzw. TP53-Mutation b17p

In der RESONATE-Studie lag der Hazard Ratio bei 0,130 zugunsten des Ibrutinib-Arms, $p < 0,0001$.

A4. 3. 2. 2. Remission

Zweitlinientherapie

Die Rate hämatologischer Remissionen war im Ibrutinib-Arm der RESONATE-Studie signifikant höher als im Ofatumumab-Arm (**46** vs **4**%), ebenso im Ibrutinib-haltigen Arm der HELIOS-Studie (**83** vs **68,3**%).

del(17p13) bzw. TP53-Mutation b17p

Die Rate hämatologischer Remissionen war im Ibrutinib-Arm der RESONATE-Studie signifikant höher als im Ofatumumab-Arm (**49** vs **5**%).

A4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30-, des EQ-5D-5L- und des FACIT-Fatigue-Fragebogens erfasst. Diese Fragebögen sind validiert. Die Rücklaufquote in der RESONATE-Studie für die drei Fragebögen lag bei Therapiebeginn zwischen 77,0 und 84,6%, nach 24 Wochen zwischen 71,7 und 78,4%. In der HELIOS-Studie lagen die Rücklaufquoten ebenfalls hoch, durchgehend über 80%.

Bei den verschiedenen Parametern der Lebensqualität fanden sich nur wenige Unterschiede zwischen Ibrutinib und Ofatumumab, bzw. zwischen Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib und Bendamustin/Rituximab.

A4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der RESONATE-Studie waren Neutropenie (16%), Pneumonie (7%), Diarrhoe (4%) und Anämie (4%). Eine anfänglich auftretende Diarrhoe ist oft selbstlimitierend. Die Therapie mit Ibrutinib führt initial zu einer Lymphozytose aufgrund der Ausschwemmung von Leukämiezellen aus lymphatischen Kompartimenten. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind intrakutane Blutungen und Vorhofflimmern.

Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 in beiden Armen der HELIOS-Studie waren Neutropenie (**54** vs **51**%) und Thrombozytopenie (**15** vs **15**%).

A5. Ausmaß des Zusatznutzens

Ibrutinib gehört, zusammen mit Idelalisib und Venetoclax, zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit bei CLL-Patienten, die wir jemals gesehen haben. Ibrutinib ist sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie wirksam. In den Ergebnissen der beiden, bisher vorliegenden Zulassungsstudien bei vorbehandelten Patienten wurde ein Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben von 0,2 und für das Gesamtüberleben von 0,4 – 0,5 erreicht.

Es ist zum jetzigen Zeitpunkt möglich, Ibrutinib in einen Therapie-Algorithmus zu integrieren, siehe Abbildungen 1 und 2. Allerdings ist es aufgrund der zahlreichen, parallel laufenden Studien mit unterschiedlichen Vergleichstherapien schwierig, den Zusatznutzen exakt zu quantifizieren. In der RESO-

NATE-Studie wurde Ibrutinib gegenüber Ofatumumab verglichen, nicht gegenüber einer Chemotherapie-haltigen Kombination. In der HELIOS-Studie wurde Ibrutinib mit Bendamustin/Rituximab kombiniert, während langfristig möglicherweise die Monotherapie ausreichend ist.

Auch bei Patienten mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation ist Ibrutinib hoch wirksam, allerdings liegen keine vergleichenden Daten zur Erstlinientherapie vor. Der indirekte Vergleich mit Idelalisib ist möglich, allerdings ist die langfristige Positionierung von Idelalisib im Therapie-Algorithmus aufgrund des Verdachts auf eine erhöhte Rate schwerer Infektionen, z. T. mit CMV-Reaktivierungen, zurzeit unklar.

B Mantelzell-Lymphom (MZL)

B2. Einleitung

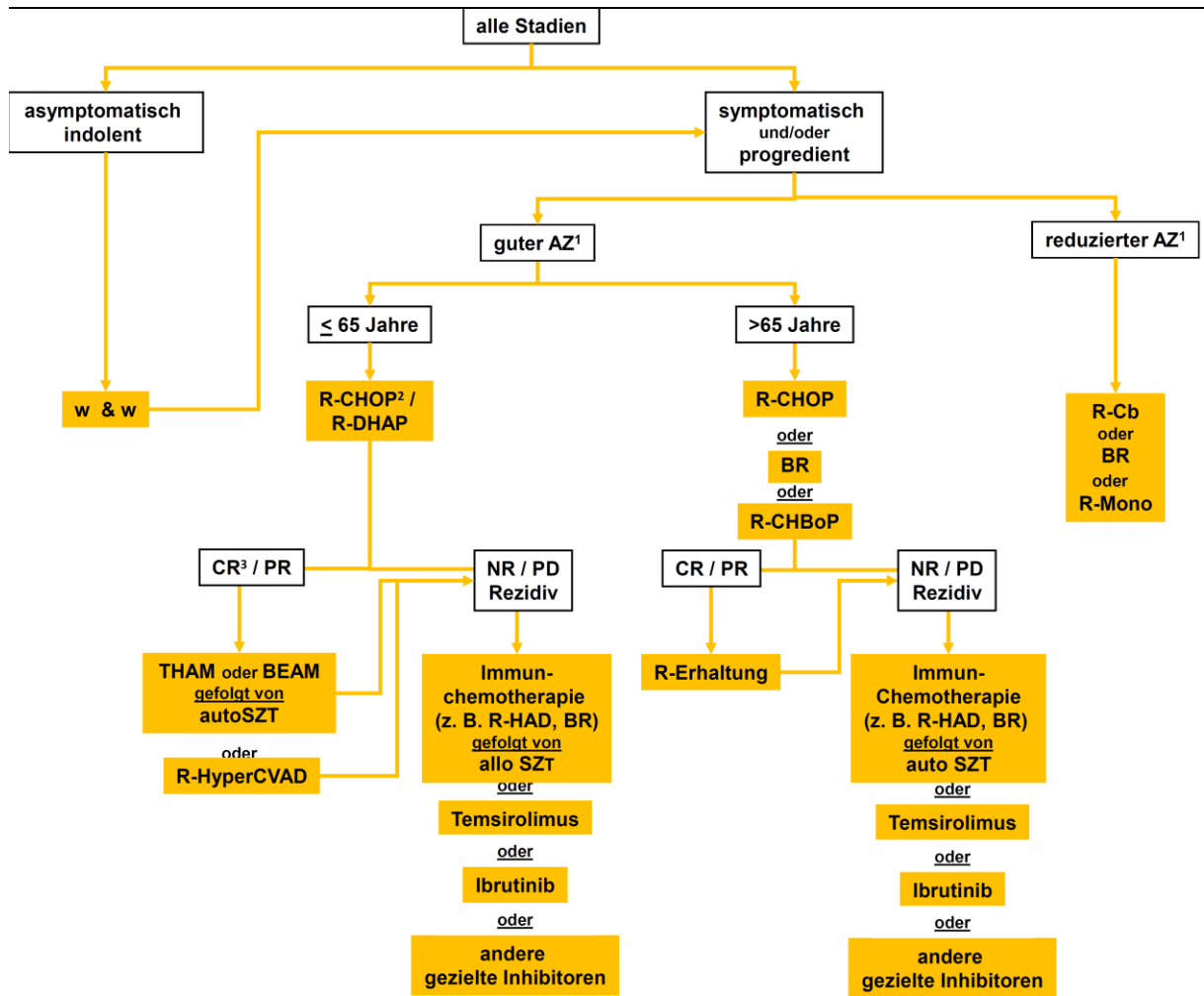
6-9% der malignen Lymphome werden in Europa als Mantelzell-Lymphome klassifiziert [10]. In der Klassifikation gehört das Mantelzell-Lymphom zu den indolenten (zytischen) Lymphomen, zeigt aber klinisch häufig einen aggressiven Verlauf. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit Überexpression von Cyclin D1. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren, mit einer großen Altersspanne. Etwa 70% der Patienten sind Männer. Die große Mehrzahl der Patienten wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. In ca. 80-90% liegt eine Knochenmarkinfiltration vor, in 20–30% der Fälle werden Lymphomzellen im Blut nachgewiesen.

Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) abgeschätzt werden. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 5 Jahren [10].

B3. Stand des Wissens

Der Therapieanspruch bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom ist palliativ. Ziele sind die Linderung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit. Die Therapie orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand. Jüngere Patienten werden mit einer aggressiven, Cytarabin-haltigen Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation behandelt, bei älteren Patienten wird eine Immunchemotherapie mit anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen. Der Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Therapie des Mantelzell-Lymphoms [10]



→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

Legende: Legende: ¹ AZ – Allgemeinzustand; ² Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, auto SZT – autologe Stammzelltransplantation, BEAM – Carmustin/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, BR – Rituximab/Bendamustin, R-Cb – Rituximab/Chlorambucil, R-CHOP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, R-CHBoP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Bortezomib/Prednison, R-DHAP – Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin, R-Erhaltung – Rituximab Erhaltung, R-HAD – Rituximab/hochdosiertes Cytarabin/Dexamethason, R-HyperCVAD – Rituximab/ Cyclophosphamid/Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason, THAM – Hochdosistherapie mit Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)/ Cytarabin/Melphalan, w&w – abwarten (watch & wait); ³ CR – komplette Remission, NR – keine Remission (Non Response), PR – partielle Remission;

Der orale BTK-Inhibitor Ibrutinib wurde zuerst in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom getestet [11]. 55% der Patienten hatten ≥ 3 Vortherapien, 30% waren mit hochdosiertem Cytarabin vorbehandelt. Die Daten aus dieser Studie waren Grundlage der ersten Nutzenbewertung.

Zwischenzeitlich wurden die Daten der RAY-Studie publiziert, einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie zum Vergleich von Ibrutinib vs Tamsirolimus, ebenfalls bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MZL [12]. Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse der Zulassungsstudien zu Ibrutinib beim Mantelzell-Lymphom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Wang, 2013 [11]	Rezidiv oder Refraktarität		Ibrutinib	111	68	15,5	58
Dreyling, 2016 [12], Dossier RAY	Rezidiv oder Refraktarität, ≥ 3 Vortherapien	Temsirolimus	Ibrutinib	280	40,4 vs 71,9 ⁶ p < 0,0001	6,2 vs 14,6 0,43 ² P < 0,0001	21,3 vs n.e. ⁹ 0,76 n. s. ⁸

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberleben; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie, ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ Median nicht erreicht;

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert.

B4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib beim Mantelzell-Lymphom

B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten, bei denen eine erneute Therapie indiziert ist, wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus festgelegt. Temsirolimus gehört in diese Kategorie der patientenindividuellen „Chemotherapie“.

B4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der einarmigen Studie PCYC-1112-CA [11] und der randomisierten Phase-III-Studie MCL3001 [12]. Deutsche Zentren waren an den Studien beteiligt.

B4. 3. Endpunkte

B4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit MZL. In der Studie MCL3001 betrug die mediane Überlebenszeit im Temsirolimus-Arm 21,3 Monate, im Ibrutinib-Arm war sie zum Zeitpunkt der letzten Auswertung noch nicht erreicht. Der Hazard Ratio lag bei 0,76, statistisch ist der Unterschied nicht signifikant. Switching (Crossover) war erlaubt. 32 Patienten (23%) aus dem Temsirolimus-Arm hatten zum Zeitpunkt der Auswertung Ibrutinib erhalten. Dieser Effekt kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen.

B4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

B4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt beider Zulassungsstudien. In der randomisierten Studie MCL3001-Studie war das mediane progressionsfreie Überleben im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant gegenüber Temsirolimus verlängert (6,2 vs 14,6 Monate).

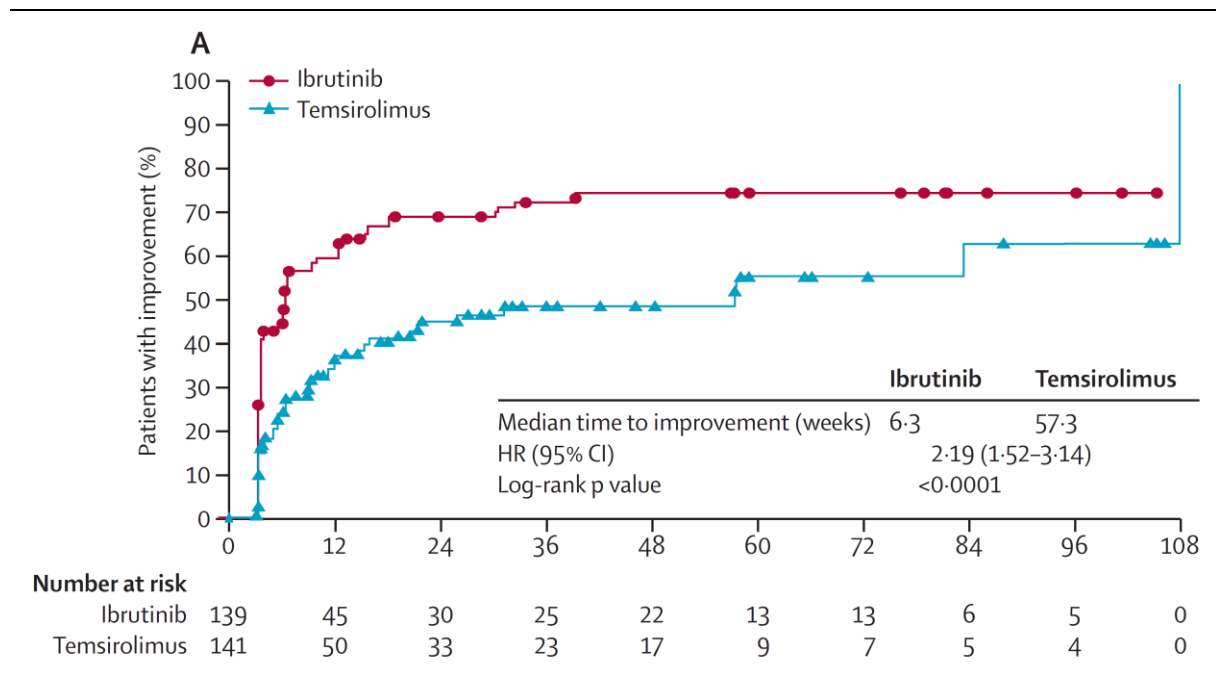
B4. 3. 2. 2. Remission

Die Remissionsrate lag in der Phase-II-Studie bei 68%, im Ibrutinib-Arm der randomisierten Studie bei 72%. Eine derart hohe Remissionsrate wurde bisher mit keiner Einzelsubstanz beim MZL erreicht.

B4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EQ-5D-5L- und des FACT-Lym-Fragebogens erfasst. Diese Fragebögen sind validiert. Die Rücklaufquoten in der MCL3001-Studien lagen im Ibrutinib-Arm durchgehend über 80%, im Temozolimus-Arm etwas niedriger. Im Ibrutinib-Arm berichteten signifikant mehr Patienten über eine Verbesserung ihrer Lebensqualität und signifikant weniger Patienten über eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität. Die graphische Präsentation dieser Ergebnisse in der Publikation der Studie veranschaulicht die Unterschiede, siehe Abbildung 4.

Abbildung 4: Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität (FACT-Lym Skala) [12]



B4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der Studie MCL3001 vom Schweregrad CTCAE 3/4 waren Neutropenie (13%), Thrombozytopenie (9%), Anämie (8%), Fatigue (4%), Diarrhoe (3%) und Fieber (1%). Schwere Nebenwirkungen trugen signifikant seltener als im Temozolimus-Arm auf.

B5. Ausmaß des Zusatznutzens

Ibrutinib ist das Arzneimittel mit der höchsten, monotherapeutischen Wirksamkeit beim Mantelzell-Lymphom. Gegenüber Temozolimus führt es zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, kombiniert mit einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Lymphom-bedingten Ver-

schlechterung der Lebensqualität. Die Gesamtüberlebenszeit ist verlängert, aber statistisch nicht signifikant. Hier kann sich auch der Effekt des Switching bemerkbar machen. Ibrutinib ist besser verträglich als Temsirolimus.

C Morbus Waldenström

C2. Einleitung

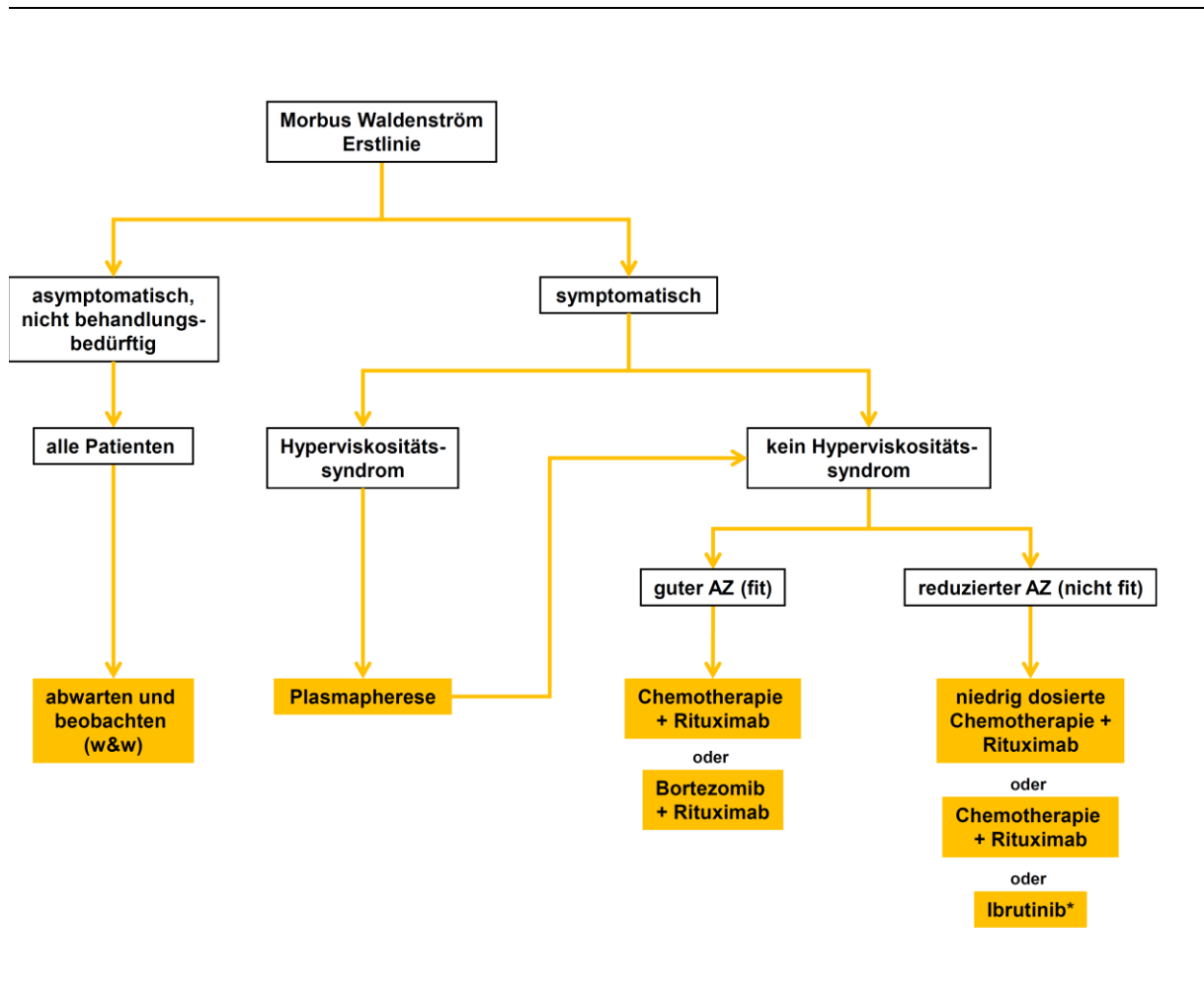
Der Morbus Waldenström, ist eine seltene Erkrankung [13]. Sie macht 1-3% aller Non-Hodgkin Lymphome aus. Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. Die WHO klassifiziert sie als lymphoplasmazytisches Lymphom mit obligater Infiltration des Knochenmarks. Die klinische Symptomatik wird vor allem durch die Folgen der Infiltration des Knochenmarks mit Verdrängung der normalen Hämatopoese und durch die Hypersekretion von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) bestimmt. Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen. Der Verlauf ist langsam und chronisch.

Für die Prognose entscheidend sind das Alter, die Höhe des b₂-Mikroglobulins, Zytopenien und die Höhe der Gammopathie. Diese Parameter wurden im „International Scoring System for Waldenström's macroglobulinemia“ (ISSWM) zusammengefasst. Die Prognose von Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert.

C3. Stand des Wissens

Die Therapie orientiert sich an der individuellen Symptomatik. Wirksam sind Zytostatika, monoklonale Anti-CD20-Antikörper und gezielte Medikamente. Bei Patienten mit Hyperviskositätssyndrom ist kurzfristig eine Plasmapherese indiziert. Morbus Waldenström ist eine chronische Erkrankung, für die bisher keine Heilungsmöglichkeit besteht. Es gibt keine Daten dafür, dass eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patienten verbessert. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patienten mit Morbus Waldenström nur beim Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt. Die Therapie-Algorithmen für die Erst- und Zweitlinientherapie sind in Abbildung 5 und 6 dargestellt.

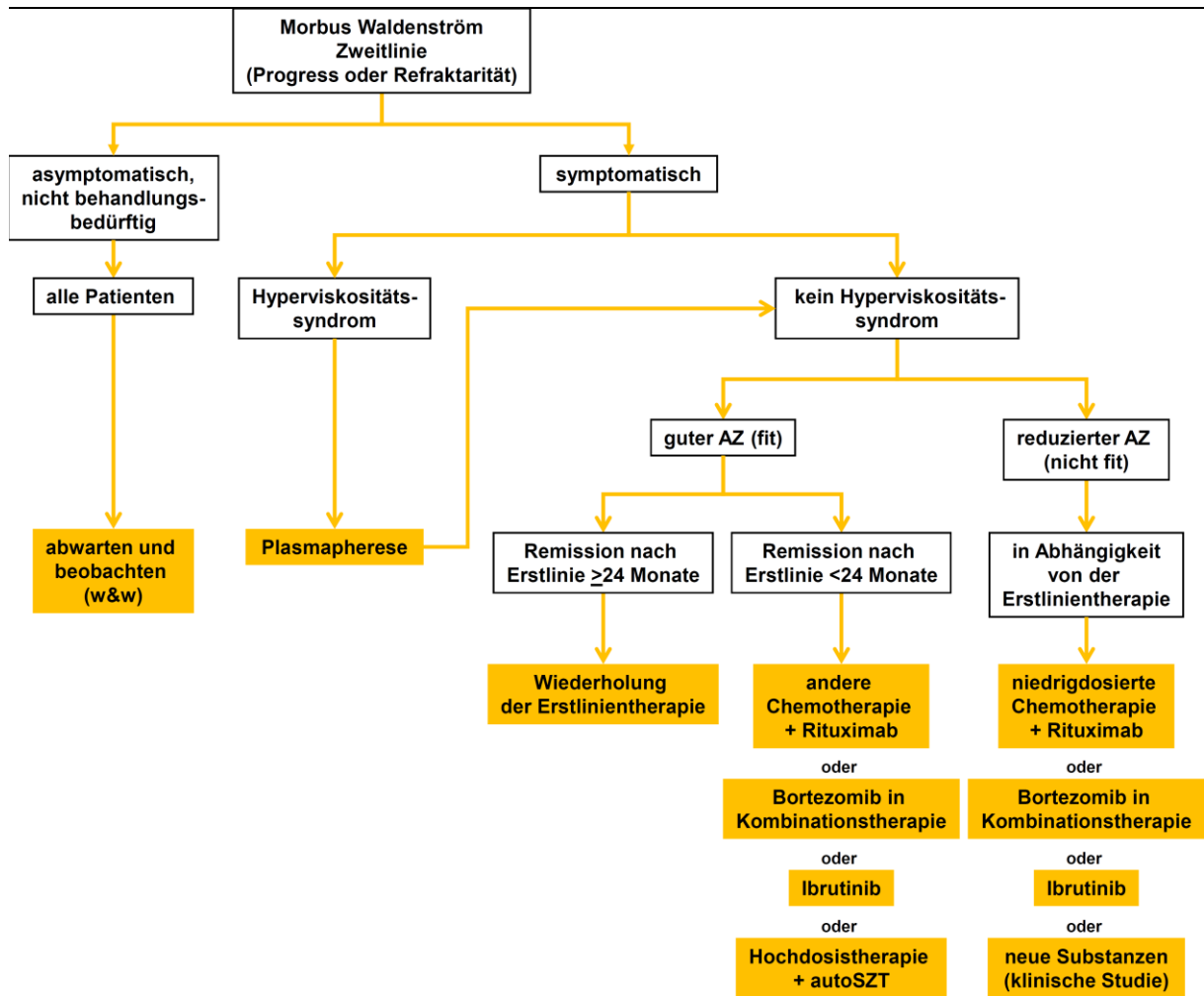
Abbildung 5: Erstlinientherapie des Morbus Waldenström [13]



* bei Kontraindikationen gegen Chemotherapie oder Rituximab

→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

Abbildung 6: Zweitlinientherapie des Morbus Waldenström []



Ibrutinib wurde bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Morbus Waldenström in einer Phase-II-Studie bei 63 Patienten getestet [14]. Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Ergebnisse der Zulassungsstudien zu Ibrutinib beim Morbus Waldenström [14]

Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ²	MR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵
Treon, 2015 [14], Dossier	Rezidiv oder Refraktarität	Ibrutinib	63	90,5	73,0	79,5	92,7

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ MR – Major Response; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten, in %; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebensrate nach 18 Monaten, in %;

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert.

C4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib beim Morbus Waldenström

C4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten, bei denen eine erneute Therapie indiziert ist, und für nicht vorbehandelte Patienten mit Kontraindikationen gegen Chemoimmuntherapie wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus festgelegt.

C4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich auf die Daten der einarmigen Studie PCYC-1118E [14]. Die Studie wurde an drei Zentren in den USA durchgeführt, deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Soweit erkennbar, entsprechen die diagnostischen Standards und die supportive Therapie der Versorgungssituation in Deutschland.

C4. 3. Endpunkte

C4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit Morbus Waldenström. In der Zulassungsstudie wurde die mediane Überlebenszeit in der Beobachtungszeit nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 18 Monate lag über 90%.

Im Dossier vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Zulassungsstudie mit retrospektiv erhobenen Daten aus Krankenakten deutscher Patienten. Diese Analyse ist wenig transparent.

C4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

C4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten lag bei 79,5%. Dieser Wert ist sehr hoch und zeigt die Nachhaltigkeit des Therapieeffektes von Ibrutinib.

C4. 3. 2. 2. Remission

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten lag die Gesamtansprechrquote bei 90,5%. Sehr gute partielle und partielle Remissionen nach den internationalen Kriterien wurden bei 73% der Patienten erreicht. Eine derart hohe Remissionsrate wurde bisher mit keiner einzigen Einzelsubstanz beim Morbus Waldenström erreicht.

C4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

C4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der Zulassungsstudie vom Schweregrad CTCAE 3/4 waren Neutropenie (15%), Thrombozytopenie (13%), febrile Neutropenie (2%), Pneumonie (2%) und Anämie (2%).

C5. Ausmaß des Zusatznutzens

Ibrutinib ist das Arzneimittel mit der höchsten, monotherapeutischen Wirksamkeit beim Morbus Waldenström. Daten der randomisierten Studie PCYC-1127-CA zum Vergleich von Ibrutinib vs Placebo, jeweils in Kombination mit Rituximab, stehen aus. In dieser Studie wird auch untersucht, ob definierte genetische Aberrationen prädiktiv für das Ansprechen auf Ibrutinib beim Morbus Waldenström sind.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
3. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al.: Targeting BTK with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 369:32-42, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637
4. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 371:213-223, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa140037
5. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F et al.: Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 17:200-211, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9
6. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al.: Ibrutinib as initial therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 373:2425-2437, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388
7. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S et al.: Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 374:323-332, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1509981
8. European Medicines Agency: Idelalisib, 18. März 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002490.jsp&mid=WC0b01ac058001d126
9. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al.: Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood 125:2497-2506, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606038
10. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom>
11. Wang ML, Rule S, Martin P et al.: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed mantle cell lymphoma. N Engl J Med. 369:507-516, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306220
12. Dreyling M, Jurczak M, Jerkeman Wang ML, Rule S, Martin P et al.: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed mantle cell lymphoma. N Engl J Med. 369:507-516, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306220
13. Buske C et al.: Mantelzell-Lymphom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem/@@view/html/index.html>
14. Treon SP, Tripsas CK, Meid K et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl 372:1430-1440, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1501548

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. M. Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern, München), PD Dr. J. Schetelig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. S. Stilgenbauer (Universitätsklinikum Ulm,

Abteilung Innere Medizin und Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten, Ulm) und Prof. Dr. C. Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.

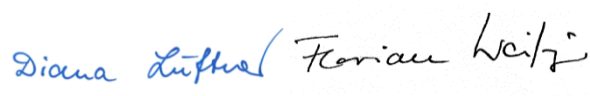
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand