

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. Januar 2017

Stellungnahme zur  
erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Ibrutinib (erneute Nutzenbewertung)**

veröffentlicht am 2. Januar 2017  
Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262  
IQWiG Bericht Nr. 474

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 / 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

### **1. Zusammenfassung**

Das erneute Verfahren einer frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie wird formal im Rahmen des AMNOG wegen des Überschreitens der Umsatzgrenze von € 50 Millionen durchgeführt. Bei vorbehandelten Patienten, d. h. ab der Zweitlinie, ist Ibrutinib als Kombinationspartner mit Bendamustin und Rituximab zugelassen. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie,

---

**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

bevorzugt in Kombination mit Rituximab, festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu gleichen Gesamtbewertungen, im IQWiG-Bericht eingeschränkt auf eine definierte Subpopulation. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab**

Subgruppe	ZVT	pU		weitere Subgruppe	IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
nach Vortherapie	patienten-individuell, mit Rituximab	beträchtlich	Hinweis	Patienten mit mindestens 2 Vortherapien	beträchtlich	Hinweis

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

Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zum Vergleich von Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib gegenüber Bendamustin/Rituximab vor.
- Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für vorbehandelte Patienten ist umfassend. Die im Kontrollarm der Zulassungsstudie eingesetzte Kombination Bendamustin/Rituximab kann in der Zweit- und Drittlinientherapie der CLL eingesetzt werden.
- Ibrutinib führte in der Gesamtzulassungsstudie zu einer deutlichen, aber statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit ( $p=0,06$ ). In der Gruppe der Patienten mit mindestens 2 Vortherapien war der Unterschied statistisch signifikant. Aufgrund einer hohen Switching- (Crossover-) Rate vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm wird der Einfluss von Ibrutinib auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt.
- Ibrutinib führte sowohl in der Gesamtzulassungsstudie als auch in der Subpopulation der mit mindestens zwei Vortherapien behandelten Patienten zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer hochgradigen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (jeweils HR 0,2).
- Die mittels validierter Fragebögen erhobenen Parameter der Lebensqualität zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die vorliegenden Daten bestätigen die hohe Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit von Ibrutinib. Die Dreifachkombination Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib ist eine weitere Therapieoption in der Zweit- und Drittlinientherapie der CLL.

## 2. 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.

### 3. Stand des Wissens

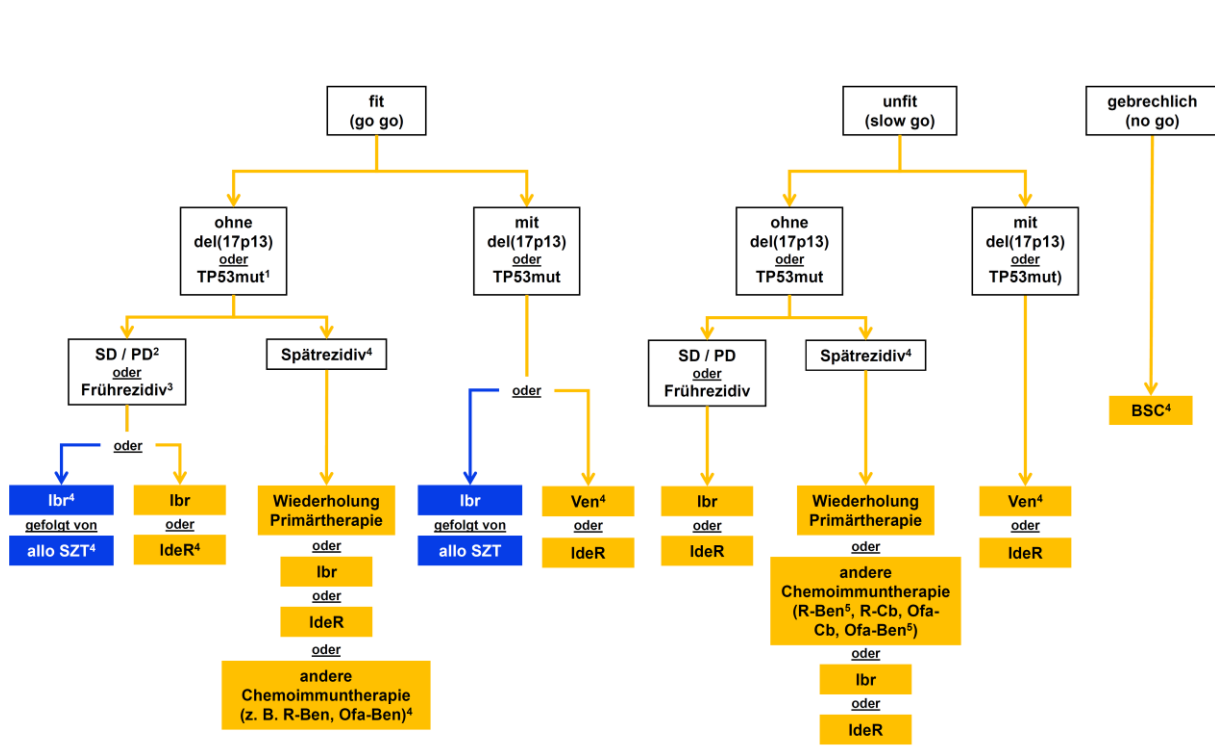
Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörperbasierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der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

Die Indikation zur Zweitlinientherapie richtet sich nach der Behandlungsbedürftigkeit, dem Intervall zwischen Erstlinientherapie und erneuter Behandlung, sowie nach Ansprechen und Verträglichkeit der Erstlinientherapie. 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.

Der Therapie-Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]



Legende: kurative Therapie; palliative Therapie;

<sup>1</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; <sup>2</sup> PD – Progress, SD – stabile Erkrankung; <sup>3</sup> Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; <sup>4</sup> Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren; <sup>5</sup> Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, Ben - Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, Cb – Chlorambucil, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab, Ven - Venetoclax; <sup>6</sup> Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m<sup>2</sup> (Tag 1+2); <sup>6</sup> zusätzlich PJP-Prophylaxe und CMV-Screening beachten;

Ibrutinib war der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse von Inhibitor von B-Zell-Rezeptor-assoziierten Tyrosinkinase. Diese Kinasen spielen eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Daten der publizierten, randomisierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Ibrutinib bei CLL**

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
Byrd, 2014 [3], RESONATE	ab Zweitlinientherapie	Ofatumumab	Ibrutinib	391	4 vs 46 <sup>6</sup> p < 0,001	8,1 vs n.e. <sup>9</sup> 0,22 <sup>7</sup> p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,475 p = 0,046
Chanan-Khan, 2016 [4], Dossier HELIOS	ab Zweitlinientherapie	Bendamustin Rituximab + Placebo	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. 0,63 p = 0,0598
Dossier	nach Fludara- bin-Therapie, ≥ 2 Vorthera- pien	Bendamustin Rituximab + Placebo	Bendamustin Rituximab + Ibrutinib	106	38 vs 74 p < 0,0001	9,4 vs 19,1 0,19 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,396 p = 0,0179
Burger, 2016 [5]	Erstlinienthe- rapie, ≥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

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

#### 4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib

##### 4. 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. Diese Festlegungen entsprechen nicht mehr den aktuellen Empfehlungen der DGHO. Bei Patienten mit Frührezidiv, d. h. geringem bzw. kurzem Ansprechen auf Chemoimmuntherapie, empfehlen wir explizit den Einsatz eines Tyrosinkinase-Inhibitors. Bei Patienten mit Spätrezidiv empfehlen wir an erster Stelle eine Chemoimmuntherapie.

## 4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studie CLL3001 (HELIOS) [4]. HELIOS ist eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Vergleich der Kombination Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib gegenüber Bendamustin/Rituximab getestet. Deutsche Zentren waren in der Studie CLL3001 beteiligt. Switching (Crossover) war erlaubt. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

Zusätzlich zur Auswertung der Gesamtstudie hat der pharmazeutische Unternehmer eine Subgruppe von Patienten gebildet, die refraktär auf eine Purinanaloga-Therapie waren und mindestens 2 systemische Vortherapien erhalten haben. Sie wird als „BR-Population“ bezeichnet und umfasst 106 Patienten. Die BR-Population umfasst diejenigen Patienten der HELIOS-Studie, die refraktär auf eine Purinanaloga-Therapie waren und mindestens 2 systemische Vortherapien erhalten haben. Anhand dieser beiden Kriterien, die gleichzeitig auch Stratifizierungsfaktoren der Studie waren, ist aus Sicht des pU sichergestellt, dass BR die optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab für die selektierte Population ist.

## 4. 3. Endpunkte

### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in Studien bei Patienten mit CLL. In der HELIOS-Studie fand sich ein Unterschied zugunsten von Ibrutinib mit einem Hazard Ratio von 0,63. Der p-Wert liegt bei 0,0598. Das Gesamtüberleben war nicht primärer Endpunkt der Studie. 90 Patienten (31%) waren zum Zeitpunkt der Analyse vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm gewechselt. Dieses ethisch gerechtfertigte Studiendesign kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen. Bei Verwendung der mathematischen Modelle IPCW (Inverse Probability Censoring Weights) und RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time) bestätigt sich diese Vermutung. Die Hazard Ratios liegen bei 0,549 (IPCW) und bei 0,562 (RPSFT).

In der BR-Population ist die mediane Überlebenszeit im Kontrollarm kürzer, passend zum fortgeschrittenen Krankheitsstadium nach  $\geq 2$  Vortherapien. Der Unterschied zugunsten von Ibrutinib ist in dieser Subgruppen deutlich, auch statistisch signifikant mit einem p-Wert  $< 0,05$ . 23 Patienten (43%) waren zum Zeitpunkt der Analyse vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm gewechselt.

### 4. 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.

#### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Ibrutinib-Arm der HELIOS-Studie war das progressionsfreie Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,2 in einem Maße verlängert, wie wir es nur sehr selten bei neuen Medikamenten in der Onkologie sehen.

Die Rate hämatologischer Remissionen war im Ibrutinib-haltigen Arm signifikant gegenüber dem Kontrollarm der HELIOS-Studie verlängert (83 vs 68,3%).

In der BR-Population ist die Richtung der Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib gleich, allerdings auf einem niedrigeren Niveau, verglichen mit der Gesamtstudienpopulation.

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden mittels des EORTC QLQ-C30-, des EQ-5D-5L- und des FACIT-Fatigue-Fragebogens erfasst. Diese Fragebögen sind validiert. Die Rücklaufquoten waren hoch, in der RESONATE-Studie durchgehend über 80%.

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

#### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere, unerwünschte Ereignisse traten bei 52% der Patienten im Ibrutinib- und bei 44% der Patienten im Kontrollarm auf. Die Anzahl von Todesfällen im möglichen Zusammenhang mit einem schweren unerwünschten Ereignis war mit 19 bzw. 18 Patienten gleich. Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 in den beiden Armen der HELIOS-Studie waren Neutropenie (54 vs 51%) und Thrombozytopenie (15 vs 15%).

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG übernimmt die Patienten nach Fludarabin-Vortherapie und mindestens 2 Vortherapien, die sog. BR-Population, aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und macht diese Subgruppe von 106 Patienten zur Grundlage seiner Berechnungen. Der Bericht kommt weitgehend zu denselben Schlussfolgerungen wie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

#### 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Ibrutinib gehört, zusammen mit Idelalisib und Venetoclax, zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit bei CLL-Patienten. Ibrutinib ist sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie wirksam. In den Ergebnissen der 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. Gleichzeitig ist die Therapie ausreichend gut verträglich. Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt zwar in der Dreifach- höher als in der Zweifachkombination, die Nebenwirkungen sind aber gut beherrschbar, teilweise auch vermeidbar.

Die Zulassungsstudie HELIOS zur Wirksamkeit der Integration von Ibrutinib in eine Chemoimmuntherapie hatte ein korrektes, sauberes Design. Aufgrund der guten Daten zur Wirksamkeit der neuen TKI als Monotherapie führt HELIOS allerdings aktuell nicht dazu, dass wir die Dreifachkombination als Standard empfehlen. Hierzu wäre ein zusätzlicher Vergleich von Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib versus Ibrutinib erforderlich.

#### 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](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, Januar 2017. <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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509388)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. M. Hallek (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), 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 Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.*

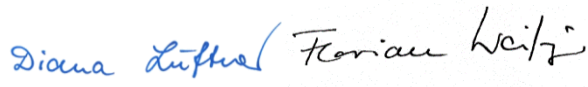
Mit freundlichen Grüßen



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