

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
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

Gutenbergstr. 13

10587 Berlin

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

23. Dezember 2019

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (Morbus Waldenström, in Kombination mit Rituximab)

veröffentlicht am 2. Dezember 2019

Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489

IQWiG Berichte Nr. 846

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. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

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

1. Zusammenfassung

Dies ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz von Ibrutinib (Imbruvica®) bei Morbus Waldenström, diesmal in Kombination mit Rituximab. Ibrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström. Ibrutinib hat einen Orphan-Drug-Status, aber die 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze überschritten. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht grundsätzlich unseren Empfehlungen. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand empfehlen wir eine Immunchemotherapie mit Kombination von Zytostatika und einem Anti-CD20 Antikörper, bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand auch Rituximab als Monotherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist iNNOVATE, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Vergleich von Ibrutinib/Rituximab vs Rituximab.
- Ibrutinib/Rituximab führt gegenüber Rituximab zu einer Steigerung der Remissionsraten und einer sehr deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,20), nicht der Gesamtüberlebenszeit. Die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit ist beeinträchtigt durch eine hohe Switching-(Crossover-) Rate und die geringe Anzahl von Ereignissen. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren nur 9% der Patienten verstorben.
- Die Rate von Patienten mit Vorhofflimmern und mit Hypertonie liegt höher als in anderen Indikationen.

Die Kombination Ibrutinib/Rituximab ist hochwirksam bei Patienten mit Morbus Waldenström. Der Zusatznutzen kann angesichts der Heterogenität des Krankheitsbildes nur durch den Vergleich gegenüber einer Rituximab-Monotherapie nicht quantifiziert werden.

2. Einleitung

Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung [1, 2]. Sie macht 1-3% aller Non-Hodgkin Lymphome aus. Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen. Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. In den USA wurde die Inzidenz mit 3,4/1.000.000 Einwohner in der männlichen und mit 1,7/1.000.000 Einwohner in der weiblichen Bevölkerung berechnet. In Südbritannien wurde die Europa-standardisierte Inzidenzrate mit 7,3/1.000.000 Einwohner für Männer und mit 4,2/1.000.000 Einwohner für Frauen berechnet. Das mediane Alter liegt bei 72 bis 75 Jahren.

Die WHO klassifiziert den Morbus Waldenström als lymphoplasmozytisches Lymphom mit obligater Infiltration des Knochenmarks und monoklonaler IgM Gammopathie. 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.

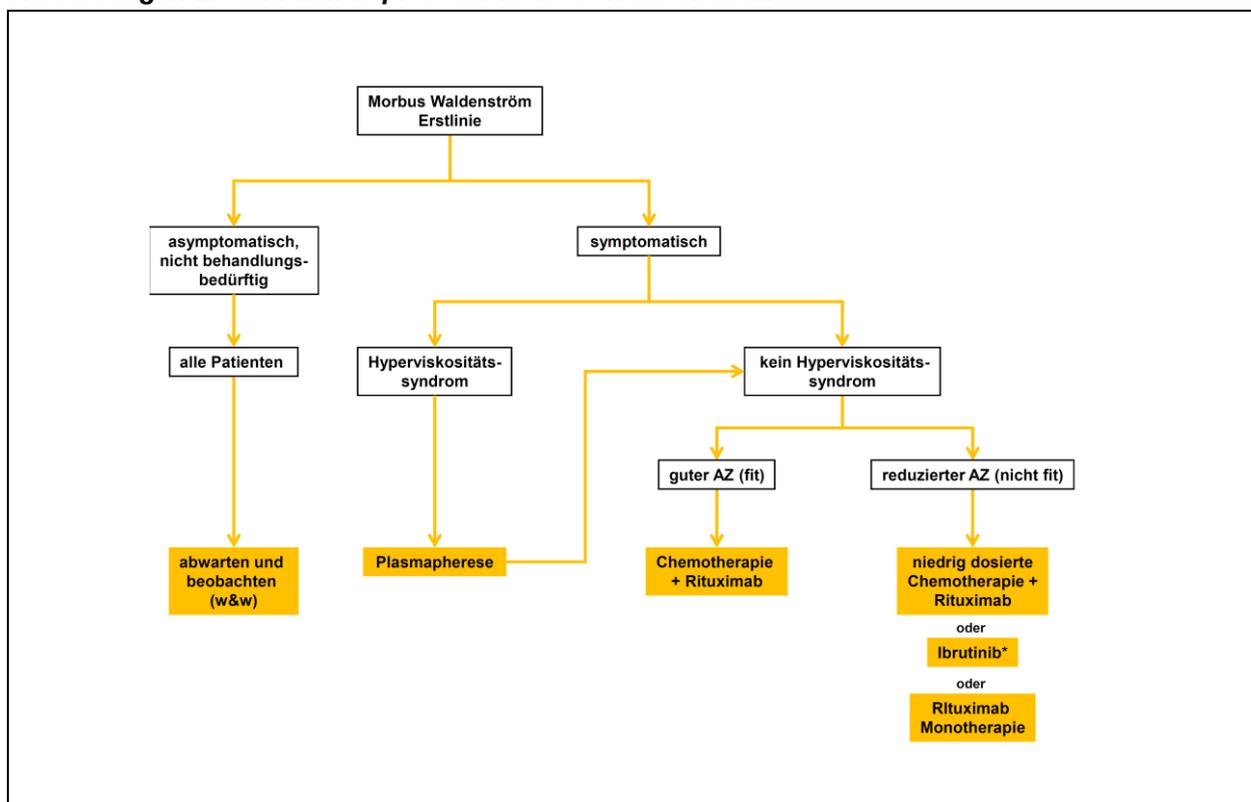
Die Prognose von Patienten mit Morbus Waldenström hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert. In einer aktuellen Auswertung der SEER-Datenbank der USA lag die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 1980 und 2010 bei 73%, für den Zeitraum zwischen 2001 und 2010 bei 78%. Auch in Schweden lag die 5-Jahresüberlebensrate von zwischen 2001 und 2005 diagnostizierten Patienten bei 78%.

In den letzten Jahren wurden deutliche Fortschritte im Verständnis der Pathogenese des Morbus Waldenström erzielt. Eine wichtige Rolle spielt die Mutation *MYD88*^{L265P}. Sie wird bei über 90% der Patienten mit Morbus Waldenström gefunden, auch bei einigen Personen mit IgM MGUS. Die Mutation triggert IRAK (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase) und BTK (Bruton's Tyrosinkinase). Diese beiden Kinasen aktivieren NF- κ B, einen onkogenen Faktor in der Entstehung maligner Lymphome. Eine weitere Rolle spielen Mutationen von CXCR-4 (Chemokine receptor type 4), die bei ca. 30% aller Patienten auftreten. Basierend auf den beiden Mutationen treten drei Genotypen auf (*MYD88* mutiert mit oder ohne CXCR4 Mutation; *MYD88* Wildtyp und CXCR4 Wildtyp). Die Genotypen beeinflussen das Ansprechen der Patienten auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib. Insbesondere Patienten mit *MYD88* und CXCR4 Wildtyp weisen niedrigere Ansprechraten auf.

3. Stand des Wissens

Morbus Waldenström ist eine chronische Erkrankung, für die bisher keine Heilungsmöglichkeit besteht [1, 2]. Es gibt keine Daten, 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. Bei IgM über 6g/dl liegt aufgrund des drohenden Hyperviskositätssyndroms in der Regel eine Therapieindikation vor. Der Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [1].

Abbildung 1: Erstlinientherapie beim Morbus Waldenström



→ palliativer Therapieansatz; * nicht geeignet für Immunchemotherapie

Eine Plasmapherese ist die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms. Die systemische Therapie des Morbus Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach eventuell vorhandenen Komorbiditäten des Patienten. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die meisten Therapieempfehlungen zum Morbus Waldenström nicht auf den Ergebnissen großer randomisierter Studien basieren. Die Mehrzahl der publizierten Daten stammt aus Beobachtungsstudien.

Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patienten mit Morbus Waldenström ist die Kombinationstherapie mit Rituximab und einer Standardchemotherapie. Mögliche Kombinationsregime sind vor allem R–Bendamustin, DCR (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab) während R-FC (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid) wegen zum Teil langanhaltender Neutropenien und R-CHOP wegen möglicher Neurotoxizität nicht als primäres Kombinationsregime empfohlen werden.

Bei älteren komorbiden Patienten ist die Rituximab-Monotherapie eine Alternative, allerdings ist die Ansprechrate (20 – 50 %) niedriger und das mediane progressionsfreie Intervall deutlich kürzer als nach einer kombinierten Immunchemotherapie [4]. Neuere Therapieoptionen sind Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib oder Carfilzomib [5].

Eine hochwirksame Therapieoption ist der orale BTK – Inhibitor Ibrutinib, der als Monotherapie eine Ansprechrate bei rezidierten/refraktären Patienten von 90% beim Morbus Waldenström erzielt [6]. Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib für Patienten mit rezidiertem Morbus Waldenström zugelassen. Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Daten randomisierter Studien in der Erstlinientherapie sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Ibrutinib in der Erstlinientherapie der CLL

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵
Dimopoulos, 2018 [6]	Erstlinie <u>oder</u> Rezidiv	Rituximab	Ibrutinib / Rituximab	150	32 vs 72 ^{6,8} p < 0,0001	20,3 vs n.e. ^{6,8} 0,20 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,57 n. s. ⁹

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung einer „patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien“ ist eine angemessene ZVT angesichts der Heterogenität innerhalb dieses Krankheitsbildes.

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand empfehlen wir eine Immunchemotherapie mit Kombination von Zytostatika und einem Anti-CD20 Antikörper, bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand auch Rituximab als Monotherapie.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von iNNOVATE, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zum Vergleich von Ibrutinib/Rituximab versus Rituximab bei Patienten mit Morbus Waldenström. Die Patienten teilten sich folgendermaßen auf:

keine Vortherapie	45%
Vortherapie	55%

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 26. Juni 2018.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt, auch in Studien bei Patienten mit Morbus Waldenström. Allerdings stehen bei diesen Patienten angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs oft andere Endpunkte im Vordergrund. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie und wurde durch die Möglichkeit des Switching (Crossover) von Patienten nach Therapieversagen im Rituximab – Arm auf eine Ibrutinib – Monotherapie beeinflusst.

Zum Datenschnitt, d. h. nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 34 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zu diesem Zeitpunkt waren (erfreulicherweise) erst 9% der Patienten verstorben.

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

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

4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In iNNOVATE war der Median der progressionsfreien Überlebenszeit im Ibrutinib/Rituximab-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 20,3 Monaten (HR 0,20).

Subgruppenanalysen zeigten, dass der relative Unterschied zugunsten von Ibrutinib höher in der Zweit- als in der Erstlinientherapie war. Die Kombination Ibrutinib/Rituximab wirkte hinsichtlich des PFS unabhängig vom Genotyp. Darin unterscheidet sich die Kombination im historischen Vergleich von Daten der Ibrutinib – Monotherapie, die bei mutiertem CXCR4 oder unmutiertem MYD88 deutlich niedrigere PFS – Raten aufweist.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate war im Ibrutinib-Arm mit 72% deutlich höher als im Kontrollarm. Die Ansprechrate war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Rate an „Major Response“ (mindestens partielle Remission) war unabhängig vom Genotyp. Darin unterscheidet sich die Kombination im historischen Vergleich von Daten der Ibrutinib – Monotherapie, die bei mutiertem CXCR4 oder unmutiertem MYD88 deutlich niedrigere „Major Response-Raten“ zeigt.

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

Für die Messung des Gesundheitszustands wurde die EQ-5D-Skala eingesetzt. Hier zeigten sich in beiden Studienarmen leichte Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsbefund, die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen waren nicht signifikant.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Publikation der Ergebnisse wurden schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 60% der Patienten im Ibrutinib/Rituximab-Arm gegenüber 61% im Rituximab-Arm berichtet [8]. Das ist bemerkenswert angesichts der sehr unterschiedlichen Expositionszeiten mit einer deutlich längeren Exposition im Ibrutinib/Rituximab Arm.

Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Ibrutinib/Rituximab-Arm auftraten, waren Hypertonie (13%), Vorhofflimmern (12%), Anämie (11%), Neutropenie (8%) und Pneumonie (5%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Im Wesentlichen wird die Rituximab-Monotherapie nicht als ZVT anerkannt. Patienten waren in die Erstellung des Berichtes nicht einbezogen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Umso erfreulicher ist das Vorliegen von Daten einer internationalen, randomisierten Studie. Die Daten bestätigen die hohe Wirksamkeit von Ibrutinib bei diesem indolenten Lymphom.

Im folgenden Verfahren zu diskutieren sind:

Kontrollarm der Zulassungsstudie

Rituximab ist eine mögliche Therapieoption bei Patienten mit Morbus Waldenström und wird von uns bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand in der Erstlinientherapie und als Option in der Zweitlinientherapie empfohlen.

Als Erstlinientherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand empfehlen wir eine Immunchemotherapie. Ein Vorteil dieser Behandlung liegt in den hohen Remissionsraten mit Kontrolle der krankheitsbedingten Symptomatik und in der begrenzten Therapiedauer.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen im Ibrutinib-Arm entsprechen dem bisher beschriebenen Spektrum. Unerwartet hoch ist die Rate an Patienten mit Hypertonie und Vorhofflimmern. Hier kann eine Interaktion mit den hohen Eiweißwerten und der Besonderheit der erhöhten Blutviskosität aufgrund des IgM-Moleküls vorliegen.

Ibrutinib Monotherapie vs Kombinationstherapie

Unklar ist auch beim Morbus Waldenström, ob die Kombination von Ibrutinib mit einem CD20-Antikörper einer Ibrutinib-Monotherapie überlegen ist. Im historischen Vergleich erzielt die Kombinationstherapie bei mutierten CXCR4 und unmutiertem MYD88 deutlich bessere Major Responses und PFS – Raten. Allerdings fehlt in der Studie der direkte randomisierte prospektive Vergleich zwischen einer Ibrutinib Monotherapie und einer Kombinationstherapie, so dass eine mögliche Überlegenheit der Kombinationstherapie durch die vorliegende Studie nicht abschließend belegt werden kann.

6. Literatur

1. Buske C et al.: Morbus Waldenström, 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA et al.: Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 29(Suppl 4):iv41-iv50, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy146](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy146)
3. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A et al.: Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol 20:2327-2333, 2002. DOI:
4. Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis-Gomar F et al.: Response rate to the treatment of Waldenström macroglobulinemia. A meta-analysis of the results of clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol 105:118-125, 2016. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.004)
5. Kastritis E, Dimopoulos MA: Proteasome inhibitors in Waldenström Macroglobulinemia. Hematol Oncol Clinics North Am 32:829-840, 2018. DOI: [10.1016/j.hoc.2018.05.011](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.05.011)
6. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med 372:1430-1440, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1501548](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501548)
7. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al.: Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iINNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:241-250, 2017. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30632-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30632-5)
8. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med 378:2399-2410, 2018. DOI:[10.1056](https://doi.org/10.1056)

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) und Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, 4. Medizinische Klinik, Hämatologie/internistische Onkologie, Erfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand