

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

25. Oktober 2016

Stellungnahme zur erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet, nach Überschreiten der Umsatzgrenze)

veröffentlicht am 4. Oktober 2016
Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249
IQWiG Bericht Nr. 441

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/Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens

1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) wird jetzt für die Erstlinientherapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie durchgeführt. Das Verfahren wird kombiniert mit der gesetzlich vorgesehenen Reevaluation für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status, die die im AMNOG festgelegten Umsatzgrenze von 50 Mio EUR überschritten haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht

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

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ibrutinib

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
neu diagnostiziert, für FCR geeignet	FCR			nicht belegt	
neu diagnostiziert, für FCR nicht geeignet	Chemoimmuntherapie nach Wahl des Arztes	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	
Für Chemoimmuntherapie nicht geeignet, keine del 17p oder TP53 Mutation	BSC	Beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	

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

Unsere Anmerkungen sind:

- Ibrutinib gehört zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit und der besten Verträglichkeit, die jemals bei CLL-Patienten in großen, kontrollierten Studien nachgewiesen wurde.
- Ibrutinib führte zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, sowie zu einer hohen Remissionsrate. Ibrutinib ist eine Alternative für unfitte Patienten ≥ 65 Jahre.
- Für eine Nutzenbewertung von Ibrutinib in der Erstlinientherapie jüngerer Nicht-Hochrisikopatienten CLL liegen keine geeigneten Studiendaten vor.
- Aufgrund weiterer Daten empfehlen wir Ibrutinib in der Erstlinientherapie für Hochrisiko-Patienten mit del17p/TP53-Mutation.

Weitere multizentrische, randomisierte Studien zum direkten Vergleich von Ibrutinib mit verschiedenen Formen der Chemoimmuntherapie wurden initiiert. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

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 dem derzeitigen 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.

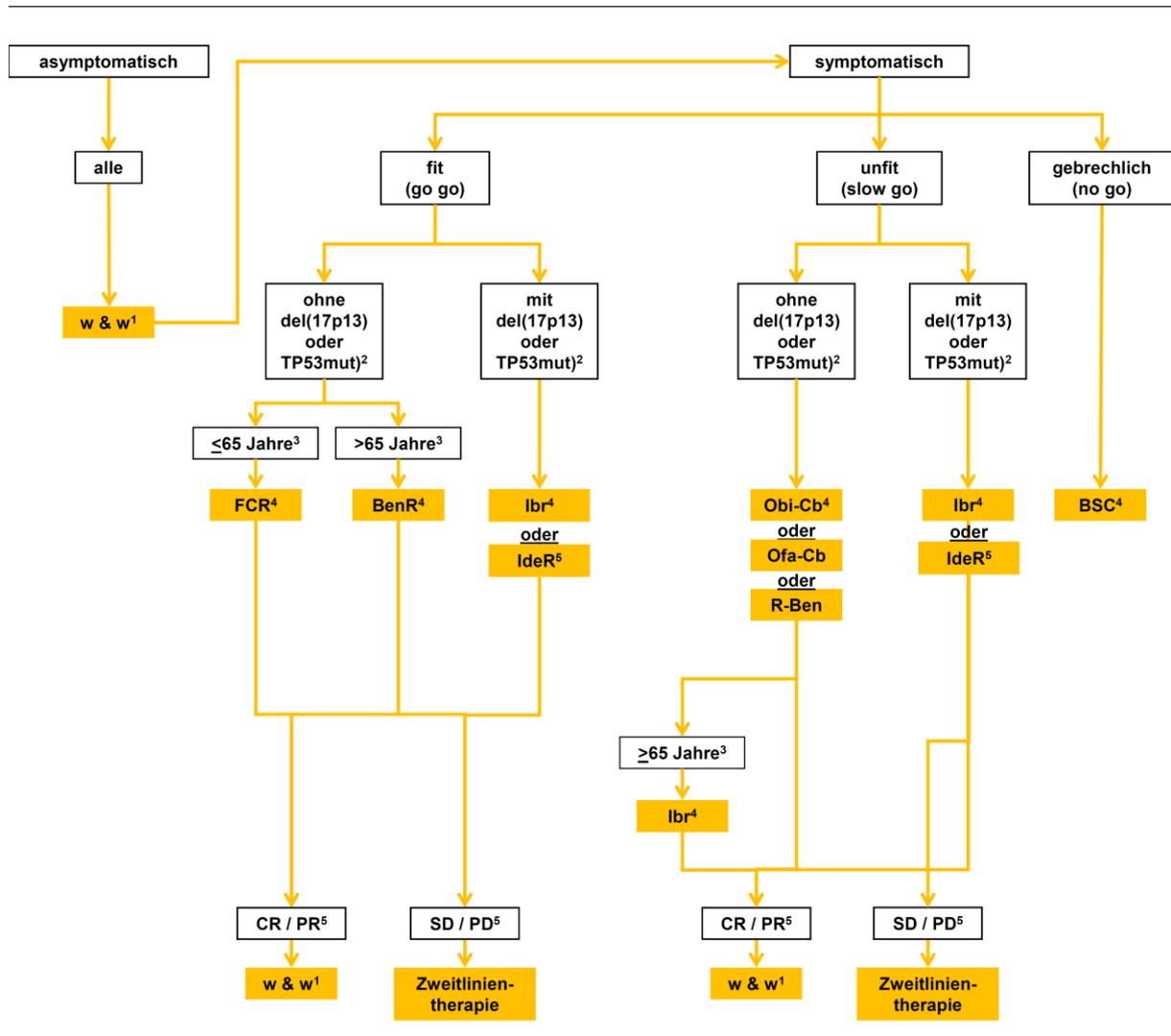
In der Erstlinientherapie der CLL hatte es über mehrere Jahrzehnte wenig Fortschritt gegeben, die Gesamtüberlebenszeit der Patienten wurde durch neue Arzneimittel wenig beeinflusst. Das änderte sich Ende der 90er Jahre mit der Einführung des monoklonalen Antikörpers Rituximab. In den letzten Jahren hat die FDA 6, die EMA bisher 5 neue Arzneimittel für die Therapie der CLL zugelassen, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Neue Arzneimittel bei der chronischen lymphatischen Leukämie

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung	
		EMA	FDA
Monoklonale Antikörper	Ofatumumab	X	X
	Obinutuzumab	X	X
Kinase-Inhibitoren	Ibrutinib	X	X
	Idelalisib	X	X
	Venetoclax		X

Der aktuelle 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, lbr – Ibrutinib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab; ⁴ PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁵ bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Ibrutinib

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.

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;

4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib bei CLL

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Kombination von Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR) festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaft. Bei Patienten, die nicht für FCR geeignet sind, empfehlen wir eine andere Chemoimmuntherapie. Hintergrund ist eine erhöhte Rate infektiöser Komplikationen bei der Behandlung älterer Patienten mit FCR.

Die Chlorambucil-Monotherapie stellte bei älteren Patienten mit CLL über viele Jahre den Standard in der Erstlinientherapie dar. Deshalb wurden die neuen Formen der Chemoimmuntherapie gegen Chlorambucil getestet. Das war auch der übliche und geforderte Vergleichsstandard bei Start der RESONATE-2-Studie.

4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studien PCYC-1115-CA (RESONATE-2). In RESONATE-2 wurden Patienten >65 Jahre mit bisher unbehandelter CLL zwischen Ibrutinib und Chlorambucil randomisiert. Patienten mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation waren ausgeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 73 Jahren. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Switching (Crossover) war erlaubt. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. Allerdings ist die Auswertung schwierig wegen des langen natürlichen Verlaufs der Erkrankung, der inzwischen vielfältigen Optionen in der Postprogressionstherapie nach der Erstlinie und wegen anderer, nicht-CLL bedingter Todesursachen.

Ibrutinib ist Chlorambucil deutlich überlegen. In RESONATE-2 war die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt der ersten Auswertung nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten und auch bei der zweiten Auswertung nach einem medianen Follow-up von 28 Monaten noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der ersten Auswertung lag der Hazard Ratio bei 0,16, bei der zweiten Auswertung bei 0,44.

Switching (Crossover) war im Studiendesign vorgesehen. Bei Progress waren zum Zeitpunkt der ersten Auswertung 33 Patienten (25%), bei der zweiten 56 Patienten (41%) aus dem Chlorambucil- in den Ibrutinib-Arm gewechselt. Dieser Effekt kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen.

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. Zum Zeitpunkt der Analyse lag das mediane progressionsfreie Überleben im Chlorambucil-Arm bei 18,9 Monaten, im Ibrutinib-Arm war es noch nicht erreicht. Das progressionsfreie Überleben wurde durch Ibrutinib gegenüber Chlorambucil mit einem Hazard Ratio von 0,16 in einem Maße verlängert, wie wir es nur sehr selten bei neuen Arzneimitteln in der Onkologie sehen.

Die Rate hämatologischer Remissionen war im Ibrutinib-Arm der RESONATE-2-Studie signifikant höher als im Chlorambucil-Arm (90,0 vs 29,3%)

4. 3. 2. 2. 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-2-Studie lag bis einschl. des 12. Therapiezyklus bei >80%, in den ersten Therapiezyklen bei >90%.

Bei den verschiedenen Parametern der Lebensqualität fanden sich nur wenige Unterschiede in der Gesamtstudienpopulation.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der RESONATE-2-Studie waren Neutropenie (10%), Anämie (6%), Hypertonie (4%), Pneumonie (4%) und Diarrhoe (4%), Exanthem (3%), Thrombozytopenie (3%), abdominelle Schmerzen (3%), Hyponatriämie (3%), febrile Neutropenie (2%), Pleuraerguss (2%), Fatigue (1%) und Synkope (1%). Nur die Diarrhoe und die Hypertonie waren mit Ibrutinib assoziiert. Neutropenie, Anämie und Fatigue traten im Chlorambucil-Arm häufiger als im Ibrutinib-Arm auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht stellt initial fest, dass seitens des pharmazeutischen Unternehmers entweder keine oder nicht geeignete Daten zum Vergleich von Ibrutinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt wurden. Entsprechend wird für jede der drei Subgruppen „Zusatznutzen nicht belegt“ vorgeschlagen.

5. 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 der Zulassungsstudie RESONATE-2 wurde sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben jeweils ein Hazard Ratio von 0,16 berechnet, außergewöhnlich positive Ergebnisse. Auch der Vergleich der Remissionsraten (90,0 vs 29,3%) belegt den qualitativen und quantitativen Sprung, der durch Ibrutinib bei der Therapie der CLL erreicht wird. Spätere Auswertungen der Gesamtüberlebenszeit werden aufgrund der steigenden Zahl von Patienten, die protokollgerecht vom Chlorambucil- in den Ibrutinib-Arm wechseln, vermutlich eine zunehmende Konvergenz der Kurven zeigen.

Die Schwachstelle bei dieser Nutzenbewertung ist nicht das neue Arzneimittel, sondern die Zulassung. Ibrutinib wurde breit für die Erstlinientherapie der CLL zugelassen, obwohl die Zulassungsstudie nur Patienten ≥ 65 Jahre einschloss. Deshalb empfehlen wir das Ibrutinib in der Erstlinientherapie nur bei unfitten Patienten ≥ 65 Jahre und bei Hochrisikopatienten, definiert durch del17p/TP53-Mutation. Studien zum direkten Vergleich von Ibrutinib mit Formen der Chemoimmuntherapie wurden initiiert.

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

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit 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
Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weisinger
Mitglied im Vorstand