

# **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer



## **Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Ibrutinib  
neues Anwendungsgebiet  
(chronische lymphatische Leukämie,  
Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab)**

Berlin, den 23. Dezember 2019

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet, (chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr.848,

Auftrag: A19-77, Version 1.0, Stand: 28.11.2019:

[https://www.iqwig.de/download/A19-78\\_Ibrutinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-78_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/>

## Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte .....	4
Einleitung .....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte .....	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Kritik an den Studien.....	6
Fragestellung 1 .....	6
Fragestellung 2.....	6
Fragestellung 3.....	8
Durch das IQWiG eingeschlossene Endpunkte.....	8
Mortalität: Gesamtüberleben (OS) .....	8
Morbidität.....	8
Unerwünschte Ereignisse (UE) .....	8
SUE .....	8
Schwere UE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad $\geq 3$ ).....	8
Therapieabbruch wegen UE.....	8
Schwere Blutungen .....	9
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion .....	9
Schwere Neutropenie (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	9
Übelkeit .....	9
Herzerkrankungen.....	9
Infektionen und parasitäre Erkrankungen .....	9
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes .....	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	10
Fazit .....	11
Literaturverzeichnis.....	12

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) wird den niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen zugerechnet und ist in Deutschland die häufigste leukämische Erkrankung mit einer mittleren jährlichen Zahl von ca. 6000 Neuerkrankungen/Jahr und einem medianen Alter bei Erstdiagnose von 71 Jahren (1). Die Prognose ist alters- und stadienabhängig und vergleichsweise günstig: Nach älteren Daten beträgt die mediane Überlebenszeit im Frühstadium > 10 Jahre, in fortgeschrittenen Stadien Binet B und Binet C > 8 Jahre bzw. 6,5 Jahre. Eine deutlich schlechtere Prognose besteht bei Nachweis einer chromosomalen 17p-Deletion und/oder einer hiermit häufig vergesellschafteten TP53-Mutation. Ein Schwerketten-Immunglobulin-Gen (IGHV-gene) vom Wildtyp ist ebenfalls ein negativer Prognosemarker (2;3).

Die Mehrzahl der Patienten mit neu diagnostizierter B-CLL benötigt initial keine medikamentöse Therapie (sog. „Watch and wait“-Strategie), da die Erkrankung häufig asymptomatisch verläuft und eine Verlängerung des Überlebens durch frühzeitigen Beginn einer medikamentösen Behandlung bisher nicht belegt ist. Die Indikation zur medikamentösen Therapie hängt vor allem ab von der Symptomatik (z. B. progrediente Vergrößerung der Lymphknoten bzw. Splenomegalie; B-Symptome: Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten, extreme Schwäche, Fieber über zwei Wochen ohne Anhalt für eine Infektion, Nachtschweiß; autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie), der klinischen Stadieneinteilung (z. B. Übergang in ein Stadium Binet C; d. h. Hämoglobin < 10 g/dl und Thrombozyten < 100 G/l infolge einer zunehmenden Insuffizienz des Knochenmarks durch Verdrängung der normalen Hämatopoese) sowie der Verdopplungszeit der malignen B-Lymphozyten (< 6 Monate). Da das klinische Stadium zusammen mit den Symptomen über die Einleitung einer medikamentösen Therapie entscheidet, sollte bei jeder Vorstellung eines Patienten mit B-CLL neben einer gründlichen anamnestischen Befragung und Analyse des Blutbilds auch eine körperliche Untersuchung, insbesondere der Lymphknoten und der Milz erfolgen (2;3).

Sofern eine Therapieindikation vorliegt, orientiert sich die Auswahl der Erstlinientherapie für einen Patienten mit B-CLL heute an der Komorbidität, am Allgemeinzustand und am Vorhandensein oder Fehlen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation (3). Das Therapieziel ist in aller Regel palliativ (u. a. Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität). Eine kurativ intendierte allogene Stammzelltransplantation erfolgt angesichts hoher Therapiemorbidity und -mortality nur in Ausnahmefällen.

Die Behandlung basierte lange auf der Therapie mit Alkylanzien (z. B. Chlorambucil, Cyclophosphamid, Bendamustin), die zu hohen Ansprechraten führte. Im Jahr 1995 kam Fludarabin als Antimetabolit hinzu. Die Kombination dieser Chemotherapeutika mit einem gegen CD20 gerichteten monoklonalen B-Zell-Antikörper (Rituximab, später auch Ofatumumab, Obinutuzumab) führte zu besserer Wirksamkeit und Verlängerung des

progressionsfreien Überlebens. Eine derartige Chemo-/Immuntherapie mit Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR), Bendamustin/Rituximab (RB), Chlorambucil/Rituximab (RC) oder Chlorambucil/Obinutuzumab (OC) wurde therapeutischer Standard vor allem für jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand (4).

Die Therapieoptionen wurden durch die Einführung der Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs Ibrutinib (Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)) (2014) und Idelalisib (Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110δ (PI3Kδ)) (2015) erweitert; Ende 2016 kam mit Venetoclax, einem Inhibitor des B-Zell-Lymphom(BCL-2)-Proteins, das den programmierten Zelltod (Apoptose) hemmt, ein Arzneimittel mit neuem Wirkprinzip hinzu (3).

Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung soll die Kombination von Ibrutinib mit Obinutuzumab (IbO) bewertet werden.

IbO ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (5).

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt: [IQWiG Dossierbewertung, S. 3–4, 11–12]

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	ZVT <sup>b</sup>
1	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder <b>Chlorambucil in Kombination mit</b> Rituximab oder <b>Obinutuzumab</b> oder Ofatumumab
3	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	Ibrutinib

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie;

FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; TP53: Gen des Tumor-suppressorproteins 53

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

## Kritik an den Studien

### Fragestellung 1

Es wurden keine Daten eingereicht. [IQWiG Dossierbewertung, S. 4–5, 13–26]

### Fragestellung 2

Es wurden Daten aus der zulassungsrelevanten iLLUMINATE-Studie eingereicht (6;7). Es handelt sich um eine noch laufende, multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III zum direkten Vergleich von IbO mit OC.

Es liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten vor. Der erste Datenschnitt war präspezifiziert und erfolgte am 26.03.2018. Der zweite Datenschnitt stammt vom 26.02.2019 und war nicht präspezifiziert, was die Verzerrung erhöht. Trotzdem wird aufgrund des höheren Informationsgehalts für die vorliegende Nutzenbewertung der zweite Datenschnitt herangezogen.

Ibrutinib wurde im Interventionsarm bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten (ansonsten unbegrenzt) in einer Dosierung von 420 mg/d oral verabreicht. Obinutuzumab wurde in beiden Studienarmen über jeweils 6 Zyklen (à 28 Tage) in einer Dosierung von je 1000 mg intravenös pro Tag verabreicht.

Im Kontrollarm wurde Chlorambucil in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht (4).

Laut Fachinformation und gängiger klinischer Praxis soll Chlorambucil wie folgt gegeben werden:

„Die anfängliche Dosierung beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht [KG]; sie wird ab dem 2. Behandlungskurs stufenweise um 0,1 mg/kg Körpergewicht bis zum Wirkungseintritt oder zum Auftreten toxischer Wirkungen gesteigert.“ (8).

In der iLLUMINATE-Studie wurde das Chlorambucil im Vergleichsarm ohne Dosiseskala-tion und dadurch deutlich niedriger dosiert als in der historischen Studie von Knospe et al., in der die Eskalation zu einer medianen Dosis von 0,9 mg/kg KG führte (9). In einer anderen aktuellen Studie wurde Chlorambucil kombiniert mit Ofatumumab eben-falls ohne Dosiseskala-tion angewandt, die Dosis entsprach dabei jedoch mit 10 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche über 7 Tage alle 4 Wochen in etwa der bei Dosiseskala-tion erzielten Maximaldosis (10).

Die reduzierte Chlorambucil-Dosierung in der Obinutuzumab-Zulassungsstudie wurde bereits 2014 kritisch hinterfragt (11).

Weiterhin wurden auch Patienten in diese Studie eingeschlossen, die für eine FCR-Therapie infrage gekommen wären. Das bedeutet, dass nur eine Subgruppe der Studie für dieses Verfahren relevant ist, was die hohe Verzerrung durch das offene Studiende-sign noch weiter erhöht. Es handelt sich hierbei um nur 64,6 % (73 von 113 eingeschlos-senen) Patienten im Interventionsarm und 62 % (72 von 116 eingeschlossenen) Patien-ten im Kontrollarm.

Bei der Teilpopulation ist es nicht klar, ob nicht zusätzlich das Verzerrungspotenzial durch eine ungleiche Geschlechterverteilung erhöht wurde. In Tabelle 9 der IQWiG Dossierbewertung (S. 23) ist dargestellt, dass im Ibrutinib-Arm 40 % der Patienten weiblich waren, im Chlorambucil-Arm aber nur 31 %. [IQWiG Dossierbewertung, S. 23, Tab. 9] Da Frauen in der Nebenwirkungsbetrachtung des IQWiG tendenziell einen geringeren Schaden zeigten, ist hier ein Verzerrungspotenzial zugunsten von IbO gegeben. Darüber hinaus ist die mediane Krankheitsdauer bei IbO 32,4 Monate, bei OC jedoch 45,6 Monate. Die Patienten in der OC-Gruppe sind somit tendenziell länger krank, daher vermutlich schwerer betroffen. Daher ist auch diesbezüglich von einem Verzerrungspotenzial zugunsten von IbO auszugehen.

Bei diesen kleinen Patientenzahlen ist dann zusätzlich zu diskutieren, inwiefern überhaupt noch valide statistische Aussagen getroffen werden können, insbesondere zu den sekundären Endpunkten.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Das PFS ist für die frühe Nutzenbewertung nicht als primärer Endpunkt geeignet, da es kein patientenrelevanter Endpunkt ist. Im Fall der CLL kann das PFS jedoch, wegen der – insbesondere in der Erstlinie – relativ guten Prognose der Patienten, einen hilfreichen Parameter darstellen, vorausgesetzt es wurden gleichzeitig Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) erhoben. In der iLLUMINATE-Studie wurden jedoch keine Daten zur HRQoL erhoben. Dies stellt auch unabhängig vom PFS einen gravierenden Mangel dar.

Die Nachbeobachtungszeit für Nebenwirkungen war nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und somit deutlich zu kurz. Später eintretende Nebenwirkungen können somit nicht erfasst und mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden.

Es wurde bei den Nebenwirkungen die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkung operationalisiert. Diese Operationalisierung hat aus Sicht der AkdÄ keine klinische Relevanz. Es ist unklar, ob sich die Berechnungen des IQWiG zu den Effektmodifikationen bei dem Endpunkt Nebenwirkungen auf diese zeitliche Operationalisierung beziehen. Allein relevant für die aggregierte Beurteilung der Toxizität (im Gegensatz zur Beurteilung auf Einzelfallebene) sind die kumulativen Inzidenzen und die Schweregrade der Nebenwirkungen, so wie sie auch standardmäßig bei der Zulassung aufgeführt werden und im European Public Assessment Report (EPAR) zu finden sind. Dies gilt insbesondere bei a priori deutlich unterschiedlichen Therapiezeiten – hier 24 Wochen im Kontrollarm und Dauerbehandlung im Interventionsarm. Nach einem Jahr auftretendes Vorhofflimmern im Interventionsarm ist nicht irrelevant, nur weil für Patienten im Kontrollarm die Studientherapie zu diesem Zeitpunkt bereits beendet ist.

Eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungszeiten zwischen den Therapiearmen, wie vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier Modul 4A (S. 79) beschrieben, ist also hier nicht zielführend. [Dossier pU, Modul 4A, S. 79]

### Fragestellung 3

Zu dieser Fragestellung wurden keine geeigneten Daten eingereicht. Der pU führt einen deskriptiven Vergleich der einzelnen Therapiearme aus drei unterschiedlichen Studien (12-14) durch. Dieses Vorgehen ist methodologisch unzureichend, insbesondere für die frühe Nutzenbewertung.

### Durch das IQWiG eingeschlossene Endpunkte

Es wird im Folgenden nur auf die relevanten Daten zu Fragestellung 2 eingegangen. Bei allen eingeschlossenen Endpunkten handelt es sich um sekundäre Endpunkte. [IQWiG Dossierbewertung, S. 6–8; 26–37]

#### Mortalität: Gesamtüberleben (OS)

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

- IbO nicht erreicht (n. e.) vs. OC n. e. (Hazard Ratio (HR) 1,21 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,55–2,68); p = 0,638).

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen.

#### Morbidität

Die Morbidität wurde mit der European Quality of Life – 5 Dimensions – Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) erhoben.

Es wurde die Änderung zwischen der Baseline-Erhebung und dem Auswertungszeitpunkt berechnet und als Mittelwert (MW) mit Standardfehler (SE) dargestellt.

- IbO 1,89 MW (1,29 SE) vs. OC 5,62 MW (1,37 SE) (Mittelwertdifferenz –3,73 (95 % CI –7,43 bis –0,03); p = 0,048; Hedges' g –0,34 (95 % CI –0,68 bis 0)).

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von IbO. Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von –0,2 bis 0,2. Damit lässt sich laut IQWiG nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

#### Unerwünschte Ereignisse (UE)

##### SUE

- kumulative Inzidenz IbO 57,5 % (42/73) vs. OC 38 % (27/71)

##### Schwere UE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3)

- kumulative Inzidenz IbO 79,5 % (58/73) vs. OC 77,5 % (55/71)

##### Therapieabbruch wegen UE

- kumulative Inzidenz IbO 26 % (19/73) vs. OC 14,1 % (10/71)

## Schwere Blutungen

- kumulative Inzidenz IbO 1,4 % (1/73) vs. OC 0 % (0/71)

Der pU schreibt hierzu (Modul 4A, S. 159): [Dossier pU, Modul 4A, S. 159]

„*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation zum 2. Datenschnitt im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm häufiger auf als im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.“

„*Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigen zum 2. Datenschnitt keine Unterschiede in einem der beiden Studienarme der FCR-ungeeigneten Teilpopulation auf.“

„*Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, zeigen in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation zum 2. Datenschnitt im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm keine Unterschiede im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.“

Das IQWiG hat weiterhin folgende Nebenwirkungen berücksichtigt:

## Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

- kumulative Inzidenz IbO 24,7 % (18/73) vs. OC 14,1 % (10/71)

## Schwere Neutropenie (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

- kumulative Inzidenz IbO 37 % (27/73) vs. OC 49,3 % (35/71)

## Übelkeit

- kumulative Inzidenz IbO 12,3 % (9/73) vs. OC 25,4 % (18/71)

## Herzerkrankungen

- kumulative Inzidenz IbO 41,1 % (30/73) vs. OC 5,6 % (4/71)

## Infektionen und parasitäre Erkrankungen

- kumulative Inzidenz IbO 72,6 % (53/73) vs. OC 39,4 % (28/71)

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

- kumulative Inzidenz IbO 52,1 % (38/73) vs. OC 21,1 % (15/71)

Bei den Nebenwirkungen wurde vom IQWiG der Endpunkt „Tod aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ nicht einbezogen und diese Daten sind auch im Dossier des pU nicht enthalten.

Die Daten sind im EPAR publiziert, allerdings nur für die gesamte Studienpopulation. Die Rate an UE mit Todesfolge liegt für IbO bei 8,8 % und für OC bei 2,6 %, allerdings unter einer wesentlich längeren Expositionsdauer (MW in Monaten IbO 24,4 vs. OC 4,9).

Insbesondere die hohe kumulative Inzidenz an kardialer Toxizität unter IbO ist sehr problematisch. Im EPAR wird aufgeführt, dass in der Gesamtpopulation unter IbO 12,4 % (14/113) vs. 0 % unter OC der Patienten supraventrikuläre Arrhythmien entwickelten.

Diese Patienten benötigen eine orale Antikoagulation und haben damit verbunden auch ein erhöhtes Blutungsrisiko.

In der Zusammenschau lässt sich festhalten, dass sich das Nebenwirkungsprofil unterscheidet. OC führt häufiger zu Zytopenien (auch mit CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die jedoch häufig lediglich eine Laborabnormalität darstellen. Hingegen kommt es unter IbO zu Nebenwirkungen am Herzen, ebenfalls teilweise schwerwiegend, die einen eigenen Krankheitswert haben, sowie auch zu etwas mehr Infekten.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Für die Fragestellungen 1 und 3 wurden vom pU keine relevanten Daten eingereicht, somit ist ein Zusatznutzen für IbO nicht belegt.

Für Fragestellung 2 standen Daten der Zulassungsstudie zur Verfügung. Die Behandlung der Patienten erfolgte aus Sicht der AkdÄ aber nicht zulassungskonform. Zudem weisen die Daten weitere methodische Schwächen auf (nur Teilpopulation relevant, heterogene Patientenkohorten, nicht-prädefinierter Datenschnitt, nicht aussagekräftiger primärer Endpunkt bei Fehlen von Daten zur HRQoL, zu kurze Nachbeobachtung für UE, keine Darstellung kritischer Daten wie Todesfälle aufgrund von UEs etc.), die bereits angemerkt wurden. Auch bei Analyse der vorliegenden Daten liegt nach Einschätzung der AkdÄ kein belegter Zusatznutzen für IbO vor.

Für die Endpunkte Mortalität und Morbidität besteht kein Vorteil für IbO im Vergleich zu OC.

Bei den Nebenwirkungen besteht aus Sicht der AkdÄ ebenfalls kein Vorteil für IbO im Vergleich zu OC. Die mit längerer Therapiedauer unter Ibrutinib kontinuierlich zunehmenden kardiovaskulären Nebenwirkungen (insbesondere Vorhofflimmern und Hypertonie), ebenso wie die berichteten bedrohlichen ventrikuläre Arrhythmien (15) erfordern ein langfristiges Monitoring der Toxizität. Die Effektmodifikation durch das Geschlecht für SUEs und schwere UEs, die das IQWiG demonstriert, sind bezüglich der kumulativen Inzidenz der UEs nicht plausibel. Es kann hier auch eine weitere Verzerrung vorliegen, da im IbO-Arm 40 % der Patienten weiblich waren, im OC-Arm aber nur 31 % (Tabelle 9, IQWiG Dossierbewertung S. 23). [IQWiG Dossierbewertung, S. 23, Tab. 9]

Die AkdÄ teilt nicht die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes eines geringeren Schadens für IbO (Tabelle 18, IQWiG Dossierbewertung S. 42). [IQWiG Dossierbewertung, S. 42, Tab. 18]

Weniger Infusionsreaktionen, Übelkeit oder schwere Neutropenien sind nicht gleichbedeutend wie die erhöht auftretenden und vermutlich sogar teils tödlich verlaufenden ((4), S. 56, Tabelle 41) kardialen Nebenwirkungen. Die ersten drei Nebenwirkungen treten akut auf und sind gut behandelbar, wohingegen kardiale Nebenwirkungen mitunter nur schwer oder sogar gar nicht (siehe Todesfälle) beherrschbar sind. Die letztgenannten Nebenwirkungen können auch nach Ende der Nachbeobachtung noch auftreten und würden dann aufgrund des Studiendesigns nicht erfasst.

Der wichtige Endpunkt „Tod aufgrund von UEs“ sollte immer Bestandteil der frühen Nutzenbewertung sein und leicht auffindbar im Dossier dargestellt werden.

Zusammenfassend kann somit auch für die Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber Chlorambucil, jeweils in der Kombination mit Obinutuzumab, festgestellt werden. Zudem müsste der Zusatznutzen hier deutlich erkennbar sein, um diese neuartige Therapie bereits in der Erstlinie zu rechtfertigen.

Insbesondere kann die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG für einen geringen Zusatznutzen für IbO (Fragestellung 2) nicht folgen. Dieser Zusatznutzen wird vom IQWiG wegen der Annahme eines geringeren Schadens bei IbO abgeleitet, die auf dem Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen“ basierte. Diese Annahme teilt die AkdÄ nicht.

Der Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen (klinisch weniger relevant als die kumulative Inzidenz) könnte an dem ungleichen Geschlechterverhältnis zwischen den Therapiearmen liegen. Die Auffassung der AkdÄ ist, dass kein Vorteil von IbO bezüglich der Nebenwirkungen vorliegt, sondern sogar ein höherer Schaden möglich erscheint, wenn man die hohen Raten an Kardiotoxizität und die im Dossier nicht berücksichtigten Todesfälle durch UE betrachtet. Die OS-Daten sind bei einer Ereignisrate von 20,5 % (IbO) bzw. 16,7 % (OC) noch unreif, die aktuelle HR von 1,21 spricht aber nicht dafür, dass eine höhere Langzeittoxizität durch eine bessere Wirksamkeit ausgeglichen wird. Insbesondere für Patienten mit Niedrigrisiko-CLL und/oder erhöhtem kardiovaskulärem Risiko entsteht aus Sicht der AkdÄ bei zu frühem Einsatz von Ibrutinib das Risiko eines höheren Schadens.

## Fazit

Für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ist aus Sicht der AkdÄ **kein Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab **belegt**.

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: <https://e-doc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (letzter Zugriff: 13. Dezember 2019). Berlin, Stand: November 2016.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al.: iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131: 2745-2760.
3. Chronische lymphatische Leukämie: Erstlinientherapie mit neuen Wirkstoffen. *Der Arzneimittelbrief* 2019; 53.
4. European Medicines Agency (EMA): Imbruvica® - Ibrutinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0047-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 5. Dezember 2019). Procedure No. EMEA/H/C/003791/III/0047, EMA/CHMP/644912/2019. London, 27. Juni 2019.
5. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Imbruvica® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten". Stand: September 2019.
6. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial (supplementary appendix). *Lancet Oncol* 2019; 20: 43-56.
7. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 43-56.
8. Aspen Pharma Trading Limited: Fachinformation "Leukeran® 2 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2019.
9. Knospe WH, Loeb V, Jr., Huguley CM, Jr.: Proceedings: Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1974; 33: 555-562.
10. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al.: Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1873-1883.
11. Spehn J, Muhlbauer B: Chemotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 2348.
12. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al.: Ibrutinib regimens versus chemotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379: 2517-2528.
13. Burger JA, Sivina M, Jain N et al.: Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019; 133: 1011-1019.
14. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X et al.: Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood* 2018; 131: 2357-2366.
15. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ et al.: Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 2017; 129: 2581-2584.