



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Ibrutinib**

Vom 16. April 2015

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten.....	14
4. Verfahrensablauf .....	14
5. Beschluss .....	16
6. Anhang .....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	25
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>32</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	32
2. Bewertungsentscheidung.....	32
2.1 Nutzenbewertung .....	32
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>34</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	40
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	40
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH (CLL).....	42
5.2 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH (MCL).....	117
5.3 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.....	157
5.4 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	163
5.5 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH .....	183

5.6	Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH .....	194
5.7	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. ....	199
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>215</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>215</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertung der Daten nach dem Anhörungsverfahren.....</b>	<b>241</b>

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ibrutinib ist der 1. November 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Verfo am 22. Oktober 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) und zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Februar 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertungen, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ibrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung und der Auswertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten, zu folgender Bewertung gelangt:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

### Anwendungsgebiet 1:

*Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)*

### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie PCYC-1104-CA vor.

Bei der Studie PCYC-1104-CA handelt es sich um eine einarmige, open-label Studie an 111 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib. Patienten mit einer durch Cyclin-D1-Überexpression oder t(11; 14)-Translokation gesicherten MCL-Diagnose und Progress nach 1 bis 5 (median 3) Vortherapien wurden in die Studie eingeschlossen und bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen mit einmal täglich 560 mg Ibrutinib behandelt. Die Patienten wurden im Median 8,3 Monate lang mit der Studienmedikation behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das partielle oder komplette Ansprechen nach den überarbeiteten Kriterien der International Working Group (IWG) Criteria for non-Hodgkin's Lymphoma. Als sekundäre Endpunkte wurden die Ansprechdauer, die Zeit bis zum Ansprechen, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen erhoben. Darüber hinaus wurde die Symptomatik und die Lebensqualität mittels des patientenberichteten Instruments EORTC-QLQ-C30 ermittelt.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, liegt für Ibrutinib ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

### Begründung:

#### **Mortalität**

##### *Gesamtüberleben*

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache.

Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Studie PCYC-1104-CA 22,5 Monate [95%-KI: 13,7 Monate; nicht erreicht].

Auch unter Berücksichtigung von bisher in vergleichbaren Patientenkollektiven beobachteten medianen Überlebenszeiten erscheint ein qualitativer Vorteil von Ibrutinib plausibel. Da es sich bei PCYC-1104-CA um eine einarmige Studie handelt, kann der Zusatznutzen von Ibrutinib für die Endpunktkategorie Mortalität jedoch nicht quantifiziert werden.

#### **Morbidität**

##### *Progressionsfreies Überleben*

Der sekundäre Endpunkt PFS war definiert als Zeitspanne von Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nach dem welches Ereignis früher auftrat.

Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma<sup>2</sup> definiert (u.a. Vergrößerung von Lymphknoten, Hepato- oder Splenomegalie oder Manifestation im Knochenmark).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in Studie PCYC-1104-CA 13,0 Monate [95%-KI: 7,0 Monate; 17,5 Monate].

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht primär symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### *Gesamtansprechrates*

Der primäre Endpunkt Gesamtansprechrates wurde definiert als Anteil der Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen (u.a. definierte Abnahme der Größe der Lymphknoten, des Volumens der Leber oder Milz, kein Nachweis einer Knochenmarksinfiltration) gemäß der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma<sup>2</sup> auf die Studienmedikation zeigten. Die Erhebung des Endpunktes Gesamtansprechrates erfolgte folglich nicht primär symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, weshalb dieser Endpunkt allein nicht unmittelbar als patientenrelevant bewertet wird. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Die Gesamtansprechrates (*overall response rate*, ORR, gemäß IRC-Assessment) betrug zum Datenschnitt am 3. März 2014 68,5% (95%-KI: 59,0%; 77,0%).

### *Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)*

Die Rücklaufquote des EORTC-QLQ-C30 zu Zyklus 10 betrug lediglich 49%, zu Zyklus 16 nur 29% und zu Zyklus 22 nur etwa 6%. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der einarmigen Studie und der geringen Rücklaufquote sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Wegen der dadurch bedingten unzureichenden Aussagekraft wurde auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Eine Quantifizierung zum Ausmaß des Zusatznutzens für Ibrutinib lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten.

Zudem ergibt sich weder in den Mittelwertdifferenzen zwischen Zyklus 10 und Baseline noch zwischen Zyklus 16 und Baseline eine klinisch relevante Veränderung.

## **Lebensqualität**

### *EORTC-QLQ-C30 (Lebensqualität)*

Die Rücklaufquote des EORTC-QLQ-C30 zu Zyklus 10 betrug lediglich 49%, zu Zyklus 16 nur 29% und zu Zyklus 22 nur etwa 6%. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der einarmigen Studie und der geringen Rücklaufquote sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Wegen der dadurch bedingten unzureichenden Aussagekraft wurde auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Eine Quantifizierung zum Ausmaß des Zusatznutzens für Ibrutinib lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten.

---

<sup>2</sup> Cheson et al. "Revised response criteria for malignant lymphoma." *Journal of Clinical Oncology* 25.5 (2007): 579-586.

Zudem ergibt sich weder in den Mittelwertdifferenzen zwischen Zyklus 10 und Baseline noch zwischen Zyklus 16 und Baseline eine klinisch relevante Veränderung, definiert als Unterschied von mindestens 10 Punkten.

## **Nebenwirkungen**

Alle Patienten in der Studie PCYC-1104-CA hatten im Verlauf der Behandlung mit Ibrutinib mindestens ein unerwünschtes Ereignis, wobei Durchfall, Fatigue und Übelkeit am häufigsten auftraten. Alle Gesamtraten beziehen sich hierbei auf die finale Analyse nach durchschnittlich 12,7 Monaten Behandlungszeit. Bei 81,1% der Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad nach CTCAE<sup>3</sup>  $\geq 3$  auf und bei 63,1% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Die am häufigsten aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Pneumonien, Vorhofflimmern und Harnwegsinfekte. 13,5% der Patienten mussten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung unterbrechen und bei 16,2% der Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Tod.

## **Fazit**

Quantitative Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation MCL lassen sich aus den Ergebnissen der einarmigen Studie PCYC-1104-CA nicht ableiten. Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie, unter Beachtung von bisher bei ähnlichen Patientenkollektiven deskriptiv beschriebenen Studienergebnissen zum Gesamtüberleben, kommt der G-BA zu dem Entschluss, dass für Ibrutinib in der Indikation MCL ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation MCL auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

### Anwendungsgebiet 2:

- a) *Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.*
- b) *Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.*

---

<sup>3</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events.

### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie PCYC-1112-CA herangezogen.

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab. In die Studie wurden 391 Patienten (195 im Ibrutinib-Arm und 196 Patienten im Ofatumumab-Arm) mit CLL-Diagnose (oder auch SLL) nach den Kriterien der IWCLL von 2008 (International Working Group on CLL) eingeschlossen, die rezidivierend oder refraktär auf mindestens eine vorangegangene CLL-Therapie waren. Etwa ein Drittel der Patienten in jedem Studienarm wies eine Deletion in Chromosom 17 auf (Del17p).

Die finale Analyse erfolgte zum Datenschnitt am 18. Dezember 2013 nachdem die prädefinierten 176 PFS-Ereignisse aufgezeichnet wurden. Die Nachbeobachtung der Patienten ist zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch nicht abgeschlossen. Die Dauer der Studienmedikationsexposition betrug zum Datenschnitt median 8,6 Monate im Interventionsarm und 5,3 Monate im Vergleichsarm. Patienten mit Progress unter Ofatumumab-Therapie konnten nach Einführung des dritten Protokoll-Amendements nach Zustimmung des Studienarztes in den Ibrutinib-Arm wechseln. Cross-over-Patienten wurden zum Zeitpunkt der ersten Ibrutinib-Gabe für die weiteren Analysen zensiert; in einer Sensitivitätsanalyse wurde diese Zensierung aufgehoben.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben gemäß IRC-Assessment (Independent Review Committee). Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, Ansprechraten, Patient-reported Outcomes und unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhoben.

Die Zulassung von Ibrutinib in der Indikation CLL beruht darüber hinaus auch auf den Ergebnissen der einarmigen Phase Ib/II-Studie PCYC-1102-CA. In diese Studie wurden 31 therapienaive Patienten und 85 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL eingeschlossen, wovon insgesamt 78 Patienten zulassungskonform mit 420 mg Ibrutinib täglich behandelt wurden. Die Ergebnisse dieser Studie werden aufgrund der geringen Aussagekraft der einarmigen Studie und des heterogenen Patientenkollektivs lediglich unterstützend zur Herleitung eines Zusatznutzens in der Gesamtschau herangezogen.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder Patienten in Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, liegt für Ibrutinib ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.



## Begründung:

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben*

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Studie PCYC-1112-CA weder im Interventions- noch im Kontrollarm erreicht. Zwischen beiden Armen wurde jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kaplan-Meier-Kurven festgestellt (HR 0,434 [95%-KI: 0,238; 0,789],  $p = 0,0049$ ). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass dieser Unterschied nur für Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vorbehandlung mit einem Purinanalogen (HR 0,26 [95%-KI: 0,10; 0,65],  $p = 0,004$ ) besteht. Zudem profitieren nur Patienten mit schlechterem Gesundheitszustand (ECOG  $\geq 1$ ) statistisch signifikant mehr von einer Behandlung mit Ibrutinib (HR 0,26 [95%-KI: 0,12; 0,54],  $p = 0,0003$ ).

Die Daten zum Gesamtüberleben sind wegen der im Vergleich zur noch erwarteten Lebenserwartung relativ kurzen Studienlaufzeit und der geringen Anzahl an Ereignissen als unreif anzusehen.

Aufgrund des Cross-Overs einer relevanten Anzahl von Patienten des Kontrollarms ist von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen, die zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Ibrutinib führen könnte.

Aus diesen Erwägungen heraus kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib für den Endpunkt Mortalität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben*

Der primäre Endpunkt der Studie PCYC-1112-CA, das progressionsfreie Überleben, war definiert als Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nach dem welches Ereignis früher auftrat. Die Progression der Erkrankung wurde gemäß den IWCLL-Kriterien<sup>4</sup> (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) definiert (unter anderem als Vergrößerung von Lymphknoten oder Hepato- oder Splenomegalie oder Erhöhung der Lymphozytenzahl oder Zytopenie).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in Studie PCYC-1112-CA 8,1 Monate im Ofatumumab-Arm und wurde im Ibrutinib-Arm noch nicht erreicht. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied aus der Kaplan-Meier-Kurve für PFS zugunsten von Ibrutinib (HR 0,215 [95%-KI: 0,146; 0,317],  $p \leq 0,0001$ ).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen

---

<sup>4</sup> Hallek et al. "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines." Blood 111.12 (2008): 5446-5456.

innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### *Gesamtansprechen*

Der sekundäre Endpunkt Gesamtansprechen wurde definiert als Anteil der Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen (u.a. reduzierte Anzahl an Lymphozyten, Reduktion oder Abwesenheit der Hepatosplenomegalie oder Lymphadenopathie) gemäß der IWCLL-Kriterien<sup>4</sup> auf die Studienmedikation zeigten. Die Erhebung des Endpunktes Gesamtansprechen erfolgte somit nicht primär symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, weshalb dieser Endpunkt allein nicht unmittelbar als patientenrelevant bewertet wird. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR, gemäß IRC-Assessment) betrug im Interventionsarm 42,6% und im Kontrollarm 4,1%. Patienten, die mit Ibrutinib behandelt wurden, zeigten signifikant häufiger ein Ansprechen auf die Studienbehandlung (RR 10,16 [95%-KI: 5,06; 20,42],  $p < 0,0001$ ).

### *Krankheitsbezogene Symptome*

Die Klassifizierung der vom Prüfarzt erhobenen krankheitsbezogenen Symptome erfolgte gemäß der CTCAE-Kriterien in 4 Graden (zusätzliche Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“) und die Kodierung gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Ausgewertet wurde der Unterschied zwischen Screening und dem besten Status während der Behandlungszeit. Der Großteil der Patienten wurde bereits zum Screening für alle untersuchten Symptome (Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen und Anorexie) in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingeordnet, sodass nur für wenige Patienten Änderungen der krankheitsbezogenen Symptome aufgezeichnet wurden. Zudem ist wegen der Erfassung durch den unverblindeten Prüfarzt von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der unklaren Relevanz einer Änderung um einen Grad gemäß den CTCAE-Kriterien, können diese Daten nicht für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen werden.

### *Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)*

Aus den Ergebnissen der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 ergab sich in der Mittelwertdifferenz zwischen Woche 24 und Baseline keine statistisch signifikante Veränderung zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 67% vs. 55% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt. Da zu Woche 60 weniger als 3% der zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten in die Auswertung eingingen, wird aufgrund der fehlenden Aussagekraft dieser Ergebnisse auf eine Darstellung verzichtet.

### *Veränderung des Gesundheitszustands (Visuelle Analogskala des EQ-5D)*

Hinsichtlich der Skalenpunkte der visuellen Analogskala des EQ-5D ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 7 Punkten liegt ebenso wenig ein signifikanter Unterschied vor. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 67% vs. 54% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden

daher nur ergänzend dargestellt. Da zu Woche 60 weniger als 3% der zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten in die Auswertung eingingen, wird aufgrund der fehlenden Aussagekraft dieser Ergebnisse auf eine Darstellung verzichtet.

Bei der Verwendung der für die jeweilige Auswertung adäquaten Effektschätzer bei den patientenberichteten Instrumenten liegen keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Endpunktkategorie Morbidität vor.

## **Lebensqualität**

### *Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)*

Hinsichtlich der Skalenpunkte der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 67% vs. 55% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt. Da zu Woche 60 weniger als 3% der zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten in die Auswertung eingingen, wird aufgrund der fehlenden Aussagekraft dieser Ergebnisse auf eine Darstellung verzichtet.

### *Lebensqualität (FACIT-Fatigue)*

Hinsichtlich der Skalenpunkte des FACIT-Fatigue ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 4 Punkten liegt ebenso wenig ein signifikanter Unterschied vor. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 66% vs. 52% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt. Da zu Woche 60 weniger als 3% der zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten in die Auswertung eingingen, wird aufgrund der fehlenden Aussagekraft dieser Ergebnisse auf eine Darstellung verzichtet.

Bei der Verwendung der für die jeweilige Auswertung adäquaten Effektschätzer liegen keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse in der Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

## **Nebenwirkungen**

Nahezu alle Patienten in der Studie PCYC-1112-CA hatten im Verlauf der Behandlung mit Ibrutinib und auch mit Ofatumumab mindestens ein unerwünschtes Ereignis (99,5% vs. 97,9%). Unter Behandlung mit Ibrutinib traten häufiger Diarrhö und Fieber auf (47,7% vs. 17,8% bzw. 23,6% vs. 14,7%)<sup>5</sup>. Unter Ofatumumab traten häufiger infusionsbedingte Reaktionen auf (0% vs. 27,7%)<sup>5</sup>.

Bei 56,9% der mit Ibrutinib behandelten Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad nach CTCAE  $\geq 3$  auf und bei 41,5% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Im Ofatumumab-Arm trat bei 47,1% der Patienten ein unerwünschtes

---

<sup>5</sup> UE jeglichen Grades nach MedDRA Preferred Terms.

Ereignis mit Schweregrad nach CTCAE  $\geq 3$  auf und bei 30,4% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Das am häufigsten aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignis war Pneumonie. 8,2% vs. 8,4% der Patienten mussten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung unterbrechen und bei 6,2% vs. 8,4% der Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Tod.

Bei Betrachtung der rohen Inzidenzraten treten unter Ibrutinib signifikant mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR: 1,37 [95%-KI: 1,04; 1,8];  $p = 0,012$ ) und unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE  $\geq 3$  (RR: 1,21 [95%-KI: 1; 1,47];  $p = 0,028$ ) auf. Bei Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten sind die Unterschiede jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen (median 8,6 Monate unter Ibrutinib und 5,3 Monate unter Ofatumumab) ist eine expositionsadjustierte Betrachtung der Nebenwirkungsraten in diesem Fall adäquat. Die präspezifizierte Adjustierung auf 100 Patienten-Monate wird daher, ebenso wie die nachgereichte Sensitivitätsanalyse (Time-to-First-Event-Analyse mit Berechnung der Hazard Ratios), für die Herleitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist somit ein größerer Schaden von Ibrutinib nicht belegt und die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

## Fazit

Die Daten zum Gesamtüberleben für vorbehandelte Patienten mit CLL sind jedoch als unreif zu betrachten. Ein medianes Gesamtüberleben wurde aufgrund weniger Todesfälle in keinem der beiden Studienarme erreicht, der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben ergibt sich aus dem Hazard Ratio der Kaplan-Meier Kurven. Die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm für die nicht direkt patientenrelevanten Endpunkte PFS und Gesamtansprechrate sind allerdings in einer Weise ausgeprägt, wie dies bei vergleichbaren Patientenkollektiven in dieser Indikation im Rahmen von Studien bislang kaum beobachtet wurde und stützen hierbei das Ergebnis zum Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich jedoch auch, dass Patienten mit unterschiedlichem Gesundheitszustand und unterschiedlichem Ansprechen auf die Vorbehandlung unterschiedlich stark von einer Therapie mit Ibrutinib profitieren. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens für die zu betrachtende Gesamtpopulation ist in dieser Fallkonstellation nicht möglich.

Darüber hinaus kann anhand der Einschlusskriterien nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten im Vergleichsarm mit Ofatumumab-Behandlung eine intensivere Behandlungsoption infrage gekommen wären, wodurch sich die Ergebnisse beim Gesamtüberleben in beiden Studienarmen hätten annähern können.

Zwar stehen den positiven Ergebnissen beim Gesamtüberleben keine signifikant erhöhten Nebenwirkungen entgegen, doch werden die Ergebnisse auch nicht durch Vorteile in der Symptomatik oder der Lebensqualität gestützt.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse erkennt der G-BA einen Zusatznutzen von Ibrutinib an. Da jedoch heterogene Ergebnisse vorliegen und reife Mortalitätsdaten nicht verfügbar sind, ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten mit CLL nicht möglich.

Für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Erstlinienbehandlung mit einer Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, liegen keine relevanten Studiendaten zur Behandlung mit Ibrutinib vor. Nur 2 Patienten in der

einarmigen Studie PCYC-1102-CA waren therapienaiv und wiesen gleichzeitig eine entsprechende Mutation auf.

Grundlage der Zulassung für diese Teilindikation sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen der Studie PCYC-1112-CA (vorbehandelte Patienten) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen und Nebenwirkungen, unterstützt durch die Ergebnisse der Studie PCYC-1102-CA. Insbesondere für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation zeigten sich laut EMA deutliche und über das Subgruppenmerkmal hinweg konsistente Behandlungseffekte. Aus Sicht der EMA ist es hinreichend plausibel, dass auch Erstlinien-Patienten mit Hochrisikoprofil von einer Ibrutinib-Behandlung profitieren, das heißt es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen.

Da die Übertragung von Studienergebnissen von vorbehandelten auf unbehandelte Patienten mit erheblichen Unsicherheiten einhergeht, deren Ausmaß nicht mit ausreichender Sicherheit bestimmt werden kann, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ibrutinib in dieser Teilindikation nicht möglich ist.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation CLL auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.

Die hier genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA®) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie oder Mantelzelllymphom erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2015). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Ibrutinib wird die entsprechend der Fachinformation für IMBRUVICA® (Stand: Oktober 2014) empfohlene Dosierung für die jeweilige Indikation zugrunde gelegt.

#### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Es erfolgt eine nach Anwendungsgebiet differenzierte Betrachtung der Arzneimittelkosten, da jeweils unterschiedliche Dosierungen empfohlen werden (Indikation MCL: 560 mg Ibrutinib täglich, Indikation CLL: 420 mg Ibrutinib täglich).

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

keine

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 10. April 2014 (eingegangen am 11. April 2014) und vom 22. August 2014 (eingegangen am 26. August 2014) zwei Beratungen nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Die Beratungsgespräche fanden am 11. Juni 2014 und am 5. November 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Oktober 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 22. Oktober 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Ibrutinib ist der 1. November 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Februar 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Februar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. April 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. April 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. März 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung der Nachauswertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten
AG § 35a	17. März 2015 31. März 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16. April 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib**

Vom 16. April 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. April 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. März 2015 (BAnz AT 29.04.2015 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ibrutinib wie folgt ergänzt:**



## Ibrutinib

Beschluss vom: 16. April 2015

In Kraft getreten am: 16. April 2015

BAnz AT 12.05.2015 B3

### **Zugelassene Anwendungsgebiete:**

Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Ibrutinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

##### **Anwendungsgebiet 1:**

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

Nicht quantifizierbar.

##### **Anwendungsgebiet 2:**

- a) Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben

Nicht quantifizierbar.

- b) Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Nicht quantifizierbar.

##### **Anwendungsgebiet 1:**

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

**Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:**

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 111)
<b>Mortalität</b>	
	<i>Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]</i>
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	22,5 [13,7; n. e.]
<b>Morbidität</b>	
	<i>n (Anteil Patienten in % [95 %-KI])</i>
Gesamtansprechrates <sup>b</sup> (IRC-Assessment)	76 (68,5 [59,0; 77,0])
	<i>Median in Monaten [95 %-KI]</i>
Progressionsfreies Überleben <sup>c</sup>	13,0 [7,00; 17,5]
<b>(gesundheitsbezogene) Lebensqualität</b>	
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.	
<b>Nebenwirkungen</b>	
	<i>n (Anteil Patienten mit Ereignis in %)</i>
UE	111 (100)
UE, CTCAE-Grad ≥ 3	90 (81,1)
SUE	70 (63,1)
UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten	15 (13,5)
UE, die zum Tod führten	18 (16,2)
<sup>a</sup> Anteil nach 24 Monaten: 47,3 % [95 %-KI: 37,1; 56,9]. <sup>b</sup> Berechnungen basieren auf der exakten Binomialverteilung. <sup>c</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.	
Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

**Anwendungsgebiet 2:**

<sup>1</sup> Daten der Studie PCYC-1104-CA aus der Dossierbewertung des G-BA, sofern nicht anders angegeben.

- a) Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben
- b) Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

### Studienergebnisse nach Endpunkten (vorbehandelte Patienten)<sup>2</sup>:

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)	Ibrutinib vs. Ofatumumab
<b>Mortalität</b>			
	<i>Mediane Zeit in Monaten</i>	<i>Mediane Zeit in Monaten</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
Gesamtüberleben	n. e.	n. e.	0,434 [0,238; 0,789] p = 0,0049
<b>Morbidität</b>			
	<i>Anteil Patienten mit Ereignis in %</i>	<i>Anteil Patienten mit Ereignis in %</i>	<i>RR [95 %-KI] p-Wert</i>
Gesamtansprechen	42,6	4,1	10,16 [5,06; 20,42] p ≤ 0,00001
	<i>Mediane Zeit in Monaten</i>	<i>Mediane Zeit in Monaten</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
Progressionsfreies Überleben	n. e.	8,1	0,215 [0,146; 0,317] p ≤ 0,0001
<b>EORTC QLQ-C30<sup>a</sup> (Symptomskalen)</b>			
	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i>
Fatigue	-8,3 (22,80)	-3,7 (22,60)	2,05 [-3,19; 7,29] p = 0,4415
Übelkeit und Erbrechen	0,7 (13,38)	-1,5 (10,05)	-1,48 [-4,27; 1,30] p = 0,2953
Schmerz	-1,0 (23,6)	0,4 (22,7)	-0,01 [-0,20; 0,17] p = 0,8703
Dyspnoe	-11,1 (26,6)	-8,4 (26,5)	1,51 [-4,02; 7,04] p = 0,5916
Insomnie	-5,4 (27,7)	-6,1 (24,1)	1,83 [-4,24; 7,90] p = 0,5527
Appetitlosigkeit	-8,0 (26,9)	-12,6 (27,0)	-0,50 [-5,49; 4,50] p = 0,8452
Obstipation	-4,8 (25,6)	1,1 (21,8)	3,76 [-1,24; 8,77] p = 0,1397

<sup>2</sup> Daten der Studie PCYC-1112-CA aus der Dossierbewertung des G-BA und den im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Unterlagen.

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)	Ibrutinib vs. Ofatumumab
Diarrhö	5,7 (29,1)	-0,4 (18,7)	-4,77 [-10,95; 1,40] p = 0,1292
EQ-5D <sup>a, b</sup> (Gesundheitszustand)			
	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i>
Visuelle Analogskala	9,3 (20,81)	4,9 (16,43)	-3,3 [7,7; 1,1] p = 0,1432
	<i>Veränderung ≥ 7 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>Veränderung ≥ 7 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
Verbesserung	105 (53,8)	82 (41,8)	1,142 [0,853; 1,528] p = 0,3714
Verschlechterung	-	-	-
(gesundheitsbezogene) Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 <sup>a, b</sup> (Lebensqualität)			
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>			
	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i>
	9,2 (24,1)	5,4 (21,4)	-2,18 [-7,31; 2,94] p = 0,4012
	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
Verbesserung	90 (46,2)	78 (39,8)	1,012 [0,745; 1,374] p = 0,9406
Verschlechterung	60 (30,8)	53 (27,0)	0,886 [0,611; 1,285] p = 0,5239
<i>Rollenfunktion</i>			
	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i>
	4,1 (28,3)	5,4 (26,5)	0,49 [-5,63; 6,61] p = 0,8749
	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)	Ibrutinib vs. Ofatumumab
	<i>n (%)</i>		
Verbesserung	-	-	-
Verschlechterung	81 (41,5)	49 (25,0)	1,455 [1,018; 2,080] p = 0,0385
<i>Emotionales Empfinden</i>			
	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i>
	2,4 (19,5)	2,8 (16,4)	-0,30 [-4,91; 4,32] p = 0,8997
	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
Verbesserung	-	-	-
Verschlechterung	45 (23,1)	40 (20,4)	0,890 [0,580; 1,366] p = 0,5951
<i>Physische Funktion</i>			
	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i>
	6,3 (18,2)	1,5 (15,7)	-2,21 [-6,1; 1,69] p = 0,2646
	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
Verbesserung	-	-	-
Verschlechterung	52 (26,7)	45 (23,0)	0,967 [0,646; 1,447] p = 0,8710
<i>Kognitive Funktion</i>			
	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i>
	0,4 (16,1)	-3,1 (16,9)	-3,06 [-7,02; 0,91] p = 0,1306
	<i>Veränderung ≥ 10</i>	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte</i>	<i>HR [95 %-KI]</i>

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)	Ibrutinib vs. Ofatumumab
	<i>Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>te zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>p-Wert</i>
Verbesserung	62 (31,8)	39 (19,9)	1,391 [0,930; 2,082] p = 0,1067
Verschlechterung	65 (33,3)	71 (36,2)	0,646 [0,459; 0,909] p = 0,0114
<b>Soziale Funktion</b>			
	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i>
	8,0 (24,9)	7,7 (20,3)	0,30 [-4,73; 5,33] p = 0,9064
	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
Verbesserung	-	-	-
Verschlechterung	66 (33,8)	49 (25,0)	1,146 [0,790; 1,664] p = 0,4727
<b>FACIT-Fatigue<sup>a, b</sup></b>			
	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i>	<i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i>
Fatigue-bezogene Lebensqualität	5,1 (9,9)	2,9 (9,5)	-1,46 [-3,68; 0,76] p = 0,1959
	<i>Veränderung ≥ 4 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>Veränderung ≥ 4 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
Verbesserung	103 (52,8)	75 (38,3)	1,216 [0,896; 1,649] p = 0,2082
Verschlechterung	67 (34,4)	54 (27,6)	0,934 [0,647; 1,349] p = 0,7167
<b>Nebenwirkungen<sup>c</sup></b>			
	<i>Anzahl Patienten mit Ereignis</i>	<i>Anzahl Patienten mit Ereignis</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
UE	194	187	0,89 [0,727; 1,089] p = 0,2563
UE, CTCAE-Grad ≥ 3	111	90	1,061 [0,802; 1,403] p = 0,6795

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)	Ibrutinib vs. Ofatumumab
SUE	81	58	1,111 [0,791; 1,561] p = 0,5445
UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten	16	16	0,789 [0,392; 1,588] p = 0,5096
UE, die zum Tod führten	12	16	0,572 [0,268; 1,22] p = 0,1484
<p><sup>a</sup> Berechnung der mittleren Differenzen mittels Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode.  <sup>b</sup> p-Werte basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.  <sup>c</sup> Zeitadjustierte Analyse (time to first event).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimal clinically important difference (klinisch bedeutsame Verbesserung); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RR: Risk Ratio; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation:

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

- 700 - 950 Patienten

Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben

- 2 000 - 7 500 Patienten

Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

- 200 - 300 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu IMBRUVICA® (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. März 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003791/WC500177775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA®) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie oder Mantelzell-Lymphom erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ibrutinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

##### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Hartkapseln) <sup>3</sup>	Dosierung pro Tag	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms				
Ibrutinib	140	120	560 mg	1 460
Zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie				
Ibrutinib	140	120	420 mg	1 095

##### Kosten:

##### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ibrutinib	11 163,57 €	10 527,52 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 634,28 € <sup>5</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2015

<sup>3</sup> Jeweils größte Packung (120 Kapseln).

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.



**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine**

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zur Behandlung des Mantellzell-Lymphoms	
lbrutinib	128 084,83 €
Zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie	
lbrutinib	96 063,62 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. April 2015 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**6. Anhang**

**6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ibrutinib**

Vom 16. April 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. April 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. März 2015 (BANz AT 29.04.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ibrutinib wie folgt ergänzt:

**Ibrutinib**

Zugelassene Anwendungsgebiete:

Ibrutinib (IMBRUVICA<sup>®</sup>) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

IMBRUVICA<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

**1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Ibrutinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Anwendungsgebiet 1:

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

Nicht quantifizierbar.

Anwendungsgebiet 2:

- a) Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben

Nicht quantifizierbar.

- b) Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Nicht quantifizierbar.

Anwendungsgebiet 1:

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 111)
<b>Mortalität</b>	
	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	22,5 [13,7; n. e.]
<b>Morbidität</b>	
	n (Anteil Patienten in % [95 %-KI])
Gesamtansprechrates <sup>b</sup> (IRC-Assessment)	76 (68,5 [59,0; 77,0])
	Median in Monaten [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben <sup>c</sup>	13,0 [7,00; 17,5]
<b>(gesundheitsbezogene) Lebensqualität</b>	
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.	
<b>Nebenwirkungen</b>	
	n (Anteil Patienten mit Ereignis in %)
UE	111 (100)
UE, CTCAE-Grad $\geq$ 3	90 (81,1)
SUE	70 (63,1)
UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten	15 (13,5)
UE, die zum Tod führten	18 (16,2)

<sup>a</sup> Anteil nach 24 Monaten: 47,3 % [95 %-KI: 37,1; 56,9].<sup>b</sup> Berechnungen basieren auf der exakten Binomialverteilung.<sup>c</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

## Anwendungsgebiet 2:

- Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben
- Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Studienergebnisse nach Endpunkten (vorbehandelte Patienten)<sup>2</sup>:

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)	Ibrutinib vs. Ofatumumab
<b>Mortalität</b>			
	Mediane Zeit in Monaten	Mediane Zeit in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	n. e.	n. e.	0,434 [0,238; 0,789] p = 0,0049
<b>Morbidität</b>			
	Anteil Patienten mit Ereignis in %	Anteil Patienten mit Ereignis in %	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtansprechen	42,6	4,1	10,16 [5,06; 20,42] p $\leq$ 0,00001
	Mediane Zeit in Monaten	Mediane Zeit in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert
Progressionsfreies Überleben	n. e.	8,1	0,215 [0,146; 0,317] p $\leq$ 0,0001

<sup>1</sup> Daten der Studie PCYC-1104-CA aus der Dossierbewertung des G-BA, sofern nicht anders angegeben.<sup>2</sup> Daten der Studie PCYC-1112-CA aus der Dossierbewertung des G-BA und den im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Unterlagen.



Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)	Ibrutinib vs. Ofatumumab
<b>EORTC QLQ-C30<sup>a</sup> (Symptomskalen)</b>			
	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert
Fatigue	-8,3 (22,80)	-3,7 (22,60)	2,05 [-3,19; 7,29] p = 0,4415
Übelkeit und Erbrechen	0,7 (13,38)	-1,5 (10,05)	-1,48 [-4,27; 1,30] p = 0,2953
Schmerz	-1,0 (23,6)	0,4 (22,7)	-0,01 [-0,20; 0,17] p = 0,8703
Dyspnoe	-11,1 (26,6)	-8,4 (26,5)	1,51 [-4,02; 7,04] p = 0,5916
Insomnie	-5,4 (27,7)	-6,1 (24,1)	1,83 [-4,24; 7,90] p = 0,5527
Appetitlosigkeit	-8,0 (26,9)	-12,6 (27,0)	-0,50 [-5,49; 4,50] p = 0,8452
Obstipation	-4,8 (25,6)	1,1 (21,8)	3,76 [-1,24; 8,77] p = 0,1397
Diarrhö	5,7 (29,1)	-0,4 (18,7)	-4,77 [-10,95; 1,40] p = 0,1292
<b>EQ-5D<sup>a, b</sup> (Gesundheitszustand)</b>			
	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert
Visuelle Analogskala	9,3 (20,81)	4,9 (16,43)	-3,3 [7,7; 1,1] p = 0,1432
	Veränderung $\geq 7$ Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	Veränderung $\geq 7$ Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung	105 (53,8)	82 (41,8)	1,142 [0,853; 1,528] p = 0,3714
Verschlechterung	-	-	-
<b>(gesundheitsbezogene) Lebensqualität</b>			
<b>EORTC QLQ-C30<sup>a, b</sup> (Lebensqualität)</b>			
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>			
	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert
	9,2 (24,1)	5,4 (21,4)	-2,18 [-7,31; 2,94] p = 0,4012
	Veränderung $\geq 10$ Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	Veränderung $\geq 10$ Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung	90 (46,2)	78 (39,8)	1,012 [0,745; 1,374] p = 0,9406
Verschlechterung	60 (30,8)	53 (27,0)	0,886 [0,611; 1,285] p = 0,5239
<b>Rollenfunktion</b>			
	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert
	4,1 (28,3)	5,4 (26,5)	0,49 [-5,63; 6,61] p = 0,8749
	Veränderung $\geq 10$ Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	Veränderung $\geq 10$ Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung	-	-	-



Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)	Ibrutinib vs. Ofatumumab
Verschlechterung	81 (41,5)	49 (25,0)	1,455 [1,018; 2,080] p = 0,0385

### Emotionales Empfinden

	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert
	2,4 (19,5)	2,8 (16,4)	-0,30 [-4,91; 4,32] p = 0,8997
	Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung	-	-	-
Verschlechterung	45 (23,1)	40 (20,4)	0,890 [0,580; 1,366] p = 0,5951

### Physische Funktion

	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert
	6,3 (18,2)	1,5 (15,7)	-2,21 [-6,1; 1,69] p = 0,2646
	Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung	-	-	-
Verschlechterung	52 (26,7)	45 (23,0)	0,967 [0,646; 1,447] p = 0,8710

### Kognitive Funktion

	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert
	0,4 (16,1)	-3,1 (16,9)	-3,06 [-7,02; 0,91] p = 0,1306
	Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung	62 (31,8)	39 (19,9)	1,391 [0,930; 2,082] p = 0,1067
Verschlechterung	65 (33,3)	71 (36,2)	0,646 [0,459; 0,909] p = 0,0114

### Soziale Funktion

	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert
	8,0 (24,9)	7,7 (20,3)	0,30 [-4,73; 5,33] p = 0,9064
	Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung	-	-	-
Verschlechterung	66 (33,8)	49 (25,0)	1,146 [0,790; 1,664] p = 0,4727

### FACIT-Fatigue<sup>a, b</sup>

	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)	Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert
Fatigue-bezogene Lebensqualität	5,1 (9,9)	2,9 (9,5)	-1,46 [-3,68; 0,76] p = 0,1959



Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)	Ibrutinib vs. Ofatumumab
	Veränderung $\geq 4$ Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	Veränderung $\geq 4$ Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung	103 (52,8)	75 (38,3)	1,216 [0,896; 1,649] p = 0,2082
Verschlechterung	67 (34,4)	54 (27,6)	0,934 [0,647; 1,349] p = 0,7167
Nebenwirkungen <sup>c</sup>			
	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anzahl Patienten mit Ereignis	HR [95 %-KI] p-Wert
UE	194	187	0,89 [0,727; 1,089] p = 0,2563
UE, CTCAE-Grad $\geq 3$	111	90	1,061 [0,802; 1,403] p = 0,6795
SUE	81	58	1,111 [0,791; 1,561] p = 0,5445
UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten	16	16	0,789 [0,392; 1,588] p = 0,5096
UE, die zum Tod führten	12	16	0,572 [0,268; 1,22] p = 0,1484

<sup>a</sup> Berechnung der mittleren Differenzen mittels Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode.

<sup>b</sup> p-Werte basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.

<sup>c</sup> Zeitajustierte Analyse (time to first event).

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimal clinically important difference (klinisch bedeutsame Verbesserung); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RR: Risk Ratio; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation:

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

– 700 – 950 Patienten

Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben

– 2 000 – 7 500 Patienten

Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

– 200 – 300 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu IMBRUVICA<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. März 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003791/WC500177775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA<sup>®</sup>) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie oder Mantelzell-Lymphom erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.





## 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ibrutinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Hartkapseln) <sup>3</sup>	Dosierung pro Tag	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms				
Ibrutinib	140	120	560 mg	1 460
Zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie				
Ibrutinib	140	120	420 mg	1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ibrutinib	11 163,57 €	10 527,52 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 634,28 € <sup>5</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms	
Ibrutinib	128 084,83 €
Zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie	
Ibrutinib	96 063,62 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. April 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende  
Prof. Hecken<sup>3</sup> Jeweils größte Packung (120 Kapseln).<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ibrutinib ist der 1. November 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 22. Oktober 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) und zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Februar 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertungen, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>6</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ibrutinib nicht abgestellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

---

<sup>6</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.



*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“*

#### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“*

#### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“*

#### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Ibrutinib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ibrutinib
- **Handelsname:** Imbruvica®
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische lymphatische Leukämie, rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.02.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.02.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141)

- [Modul 1 \(348,6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-690/2014-10-22_Modul1_ibrutinib.pdf)
- [Modul 2 \(233,7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-691/2014-10-22_Modul2%20_ibrutinib.pdf)
- [Modul 3A \(781,7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-692/2014-10-22_Modul3A_ibrutinib.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/>

03.02.2015

- [Modul 3B \(857.4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-693/2014-10-22_Modul3B_ibrutinib.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-693/2014-10-22\\_Modul3B\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-693/2014-10-22_Modul3B_ibrutinib.pdf))
- [Modul 4A \(2.9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-694/2014-10-22_Modul4A_ibrutinib.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-694/2014-10-22\\_Modul4A\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-694/2014-10-22_Modul4A_ibrutinib.pdf))
- [Modul 4B \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-695/2014-10-22_Modul4B_ibrutinib.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-695/2014-10-22\\_Modul4B\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-695/2014-10-22_Modul4B_ibrutinib.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.02.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA Anwendungsgebiet CLL \(1.3 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_ibrutinib_CLL.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_ibrutinib\\_CLL.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_ibrutinib_CLL.pdf))
- [Nutzenbewertung G-BA Anwendungsgebiet MCL \(1006.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-697/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_ibrutinib_MCL.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-697/2015-02-02\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_ibrutinib\\_MCL.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-697/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_ibrutinib_MCL.pdf))
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(212.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-698/2015-01-27_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_ibrutinib.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-698/2015-01-27\\_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-698/2015-01-27_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_ibrutinib.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.02.2015
- Mündliche Anhörung: 09.03.2015

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Ibrutinib - 2014-11-01-D-141*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.02.2015** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ibrutinib - 2014-11-01-D-141* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.03.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.03.2015 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 09.03.2015 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Ibrutinib

Stand: 03.03.2015

### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	23.02.2015
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	20.02.2015
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	23.02.2015
Gilead Sciences GmbH	19.02.2015
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	18.02.2015
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	23.02.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Fleischmann Hr. Metin Hr. Dr. Tapprich Hr. Dr. Tomeczkowski
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Dreyling Hr. Prof. Dr. Wörmann
Gilead Sciences GmbH	Fr. Dr. Pehl Fr. Schmeding
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Erdmann Fr. Reim
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Rasch Hr. Dr. Werner



#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Janssen-Cilag GmbH</b>						
Hr. Dr. Fleischmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Metin	ja	ja	nein	ja	nein	nein
Hr. Dr. Tapprich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Tomeczkowsi	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</b>						
Hr. Prof. Dr. Dreyling	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Gilead Sciences GmbH</b>						
Fr. Dr. Pehl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Schmeding	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</b>						
Hr. Dr. Erdmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Reim	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.</b>						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Werner	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	23.02.2015
Stellungnahme zu	Ibrutinib/ IMBRUVICA®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Ibrutinib in der CLL im Überblick</u></b></p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 02.02.2015 veröffentlichten Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Die Janssen-Cilag GmbH ist als pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel IMBRUVICA® direkt betroffen. IMBRUVICA® ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL). Die Stellungnahme zur Bewertung von Ibrutinib im Mantelzelllymphom findet sich in einem separaten Dokument.</p> <p>IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die <b>mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben</b>, oder zur <b>Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation</b>, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.</p> <p>Die bisher verfügbaren therapeutischen Optionen zur Versorgung der Patienten mit CLL, insbesondere solchen Patienten, bei denen eine Erstlinien-Therapie versagt hat, und solchen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, sind inadäquat. Bisher existierende Therapieverfahren weisen nur geringe Ansprechraten auf; insbesondere für</p>	<p>siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hochrisikopatienten existieren kaum Optionen, so dass hier weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapien besteht.</p> <p>Ibrutinib ist der <b>erste</b> für die Versorgung von CLL-Patienten verfügbare <b>Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase</b>. Als oral verfügbares kleines Molekül mit <b>spezifischer Wirkung</b> auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisher genutzten Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den Immuntherapien mit Antikörpern. Durch die <b>orale Applikation</b> als Monotherapie entfallen für den Patienten die sonst notwendigen Arzt- oder Krankenhausbesuche.</p> <p>Der vielversprechende innovative Wirkmechanismus von Ibrutinib in der CLL schlägt sich auch in vielversprechenden Ergebnissen in der frühen Nutzenbewertung und einem hohen Potential für die Versorgung nieder. Ibrutinib <b>reduziert das Mortalitätsrisiko</b> der betreffenden Patientenpopulation um 56,5 %, <b>verbessert die Symptomatik (Fatigue, Nachtschweiß, Anorexie)</b> und die <b>Lebensqualität (FACIT-F, EQ5D)</b>. Gleichzeitig ist das Nebenwirkungsprofil angesichts des Krankheitsbildes nicht unerwartet und beherrschbar. Das Gesamtbild rechtfertigt einen <b>erheblichen Zusatznutzen</b> in dieser Population.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Ibrutinib wird auf Basis der <b>randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie</b> PCYC-1112-CA (Ibrutinib vs. Ofatumumab) durchgeführt.</p> <p>Im Einzelnen lassen sich daraus folgende Ergebnisse ableiten:</p> <p>Durch die Behandlung mit Ibrutinib zeigt sich für <b>CLL-Patienten</b> eine <b>erhebliche, bisher nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos</b>. Patienten unter Ibrutinib konnten eine Reduktion des <b>Mortalitätsrisikos</b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>um 56,5 %</b> erzielen (HR = 0,43; p = 0,0049). Dabei ist zu berücksichtigen, dass von 29,8 % der Ofatumumab-Studienteilnehmer ein Behandlungswechsel (sogenanntes „Cross Over“) wahrgenommen worden ist. Auch <b>Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion</b>, die bisher als faktisch ohne echte Therapieoption anzusehen waren, <b>profitieren in ähnlicher Größenordnung</b> von einer Behandlung mit Ibrutinib. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der besonderen Behandlungssituation der bereits vortherapierten Patienten ist eine derartige Verlängerung des Gesamtüberlebens besonders bemerkenswert.</p> <p><b>Bei den morbiditätsbezogenen Symptomen</b> zeigten sich ebenfalls signifikante Verbesserungen. Bei <b>Fatigue (RR=1,1)</b>, <b>Nachtschweiß (RR=1,05)</b> und <b>Anorexie (RR=1,04)</b> zeigte sich jeweils eine <b>signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, keine oder kleiner Grad 1 Symptome</b> über den Behandlungszeitraum unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab zu erleiden. Bei <b>Fatigue gab es zusätzlich auch bei Grad 2</b> eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht in diese Gruppe während der Behandlung mit Ibrutinib eingestuft zu werden.</p> <p>Auch die <b>Lebensqualität</b> von Ibrutinib-Patienten verbessert sich im Vergleich zu Ofatumumab-Patienten: unter Ibrutinib erreichten Patienten <b>signifikant häufiger den Schwellenwert für 4 Punkte für eine Verbesserung im FACIT-Fatigue Fragebogen</b> (52,8 % versus 38,3 %; p = 0,004) und hatten eine <b>höhere Wahrscheinlichkeit ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L für die Schwellenwerte 7 Punkte zu steigern</b> (53,8 % versus 41,8 %; p = 0,019).</p> <p>Betrachtet man <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> sowie UEs mit mindestens CTC-Grad <math>\geq 3</math>, so zeigt sich unter Berücksichtigung der Beobachtungszeit auf Basis der Bestimmung von präspezifizierten Expositions-adjustierten Inzidenzraten (EAIR) für die Kategorien <i>jegli-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>ches UE, UE, die zum Tod führen sowie jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 keine statistisch signifikante höhere Inzidenz von Nebenwirkungen für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab.</i></p> <p>Auch hinsichtlich des <b>Progressionsfreien Überlebens</b> zeigt sich für <b>vorbehandelte Patienten</b> eine deutliche Überlegenheit für Ibrutinib gegenüber Ofatumumab. Das Risiko für das <b>Eintreten einer Krankheitsprogression oder Tod konnte im Interventions-Arm um 78,5% gesenkt</b> werden. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wurde unter Gabe von Ibrutinib nicht erreicht. Auch für <b>Patienten mit 17p-Deletion</b> konnte das Risiko um 75,3% [HR = 0,247, p &lt; 0,0001] reduziert werden.</p> <p>Des Weiteren zeigte sich auch bei dem patientenrelevanten Endpunkt <b>Ansprechen</b> eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab. Die <b>Gesamtansprechrates war im Ibrutinib-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe mit Ofatumumab um 38,5% erhöht</b> [42,6 vs. 4,1%, OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 – 36,35); p &lt; 0,00001].</p> <p>Ibrutinib <b>verbessert also sowohl Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten</b>, während gleichzeitig Nebenwirkung in nicht signifikant erhöhtem Ausmaß auftraten. Eine Therapie mit Ibrutinib führt also zu einer nachhaltigen und gegenüber der Vergleichstherapie der Zulassungsstudie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Insbesondere zeigen sich unter einer Behandlung mit Ibrutinib eine <b>erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer</b> sowie eine <b>langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen</b>. Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion profitieren bemerkenswerterweise in einer ähnlichen Größenordnung wie Patienten ohne erhöhtes Risiko.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor diesem Hintergrund und dem patienten- und therapeutisch relevanten medizinischen Potenzial von Ibrutinib lässt sich ein <b>erheblicher Zusatznutzen</b> für die gesamte CLL-Population (naive- und vorbehandelte Patienten) ableiten.</p> <p>JANSSEN wird in dieser Stellungnahme – auch auf Basis weiterer über das Dossier hinausgehender Analysen - argumentieren, dass es gerechtfertigt ist, einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte in der CLL durch Ibrutinib behandelbare Population auszusprechen.</p> <p><b><u>Zusammenfassung Stellungnahme</u></b></p> <p>Auf Basis der vorgelegten Studie PCYC-1112-CA sieht der G-BA statistisch signifikant <i>positive Effekte</i> von Ibrutinib bei den Endpunkten <i>Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen sowie Fatigue</i>. Keine Unterschiede werden bei der Veränderung der <i>Lebensqualität</i> sowie <i>Unerwünschten Ereignissen (UE)</i> festgestellt. Für <i>schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> werden statistisch signifikante <i>negative Effekte</i> mit einem hohen Verzerrungspotential berichtet.</p> <p>Aus Sicht von Janssen ist insbesondere die <b>Verneinung eines Vorteils bei der Lebensqualität nicht nachvollziehbar</b>. Ebenso bleibt unklar, warum einige der <b>Symptomverbesserungen</b> in dem Bericht nicht anerkannt worden sind und die <b>Expositionszeit bei der Analyse von Nebenwirkungen</b> keine Beachtung gefunden hat.</p> <p>Janssen argumentiert im Einzelnen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lebensqualität/PRO: Lebensqualität wird mit Hilfe von drei PRO-Instrumenten (EQ-5D, FACIT-Fatigue sowie EORTC-QLQ-C30) gemessen. Obwohl beim EQ-5D und FACIT-Fatigue relevante</li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserungen vorliegen (Responderanalysen), werden diese vom GBA in seinem Bericht nicht anerkannt (unter anderem werden zum Teil die zugrunde gelegten Schwellenwerte für Verbesserung als nicht stichhaltig angesehen). Janssen argumentiert dazu im Einzelnen:</p> <p>1. EQ-5D: Janssen hatte für seine Responderanalysen einen Schwellenwert von 7 Punkten für eine patientenrelevante Verbesserung angesetzt. Mit diesem Schwellenwert verbessern sich statistisch signifikant mehr Patienten unter Ibrutinib als unter Ofatumumab. Der G-BA zweifelt an diesem Schwellenwert und zitiert eine Studie, wonach der MCID für die Visuelle Analog Skala (VAS) auch bei 8 - 12 liegen kann. Janssen legt Sensitivitätsanalysen für die VAS mit einem Schwellenwert von 8 und 12 vor, die die bereits vorgelegten Analysen mit einem Schwellenwert von 7 Punkten bestätigen. Danach erreichten im Ibrutinib-Arm die Patienten signifikant häufiger den Schwellenwert von 7 (53,8 % Ibrutinib versus 41,8 % Ofatumumab; <math>p=0,019</math>), den Schwellenwert von 8 (52,3 % Ibrutinib versus 39,8 % Ofatumumab; <math>p=0,014</math>) und den Schwellenwert von 12 (40,5 % Ibrutinib versus 26,0 % Ofatumumab; <math>p=0,003</math>). Insofern kommt es zweifelsfrei zu einer Verbesserung der Lebensqualität gemessen an der VAS des EQ5D.</p> <p>2. FACIT-Fatigue: Gemessen am FACIT-Fatigue verbessern sich unter Ibrutinib deutlich mehr Patienten als unter Ofatumumab (52,8 % vs. 38,3 %; <math>p=0,004</math>). Der G-BA zitiert diese Werte, weist aber darauf hin, dass der Unterschied statistisch nicht signifikant sei und verweist auf den p-Wert von</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>0,8435. Aus Sicht von Janssen liegt hier ein Übertragungsfehler durch den G-BA vor. Der tatsächliche im Dossier berichtete p-Wert ist <math>p=0,004</math>, also statistisch signifikant. Der vom G-BA genutzte p-Wert wurde von Janssen für den Vergleich der Mittelwertdifferenzen und nicht für den Vergleich der relativen Häufigkeiten für Patienten mit Ansprechen vorgelegt. Janssen geht davon aus, dass bei Nutzung des korrekten p-Werts eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit dem FACIT-Fatigue anerkannt wird. Die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens vier Punkte war im Ibrutinib-Arm in allen drei Effektmaßen (OR, RR und RD) statistisch signifikant erhöht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsbezogene Symptome: Der G-BA gibt hinsichtlich der krankheitsbezogenen Symptome an, dass sich für die Symptome Fatigue, Nachtschweiß und Anorexie unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab eine größere Verbesserung der Schweregrade über den Behandlungszeitraum zeigt. Obwohl alle der drei genannten Symptome hinsichtlich des Status „nicht vorhanden / &lt; Grad 1“ eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Ibrutinib aufweisen, wird vom G-BA in seiner zusammenfassenden Bewertung nur für das Symptom Fatigue ein positiver Effektnachweis aufgeführt, der sich auf die Verbesserung des Schweregrads 2 bezieht. Es ist nicht klar, warum die Effekte anderer Schweregrade unberücksichtigt bleiben und entweder mit „nicht beurteilbar“ oder „nicht berechenbar“ eingestuft werden. Aus Sicht von Janssen ergibt sich kein Grund, nicht das volle Spektrum der Verbesserungen anzuerkennen (Nachtschweiß, Anorexie, Fatigue).</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse: Der G-BA führt in seiner Bewertung</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf, dass unter Ibrutinib statistisch signifikant häufiger Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) und Unerwünschte Ereignisse (UE) mit einem Grad <math>\geq 3</math> auftreten. Dabei schließt der G-BA jedoch ausschließlich die Effektmaße auf Basis roher Inzidenzraten ein. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms mit durchschnittlich 9,0 Monaten länger beobachtet wurden, als die der Kontroll-Gruppe mit durchschnittlich 5,3 Monaten. Diese verlängerte Beobachtungszeit gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab geht gleichzeitig auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von UE einher. Janssen hat deshalb weitere zeitadjustierte Analysen (Time-To-First-Event) dargelegt, um die UEs über die Zeit darstellen. Diese Analysen bestätigen die bereits im Dossier vorgelegten und präspezifizierten Expositionszeit adjustierten Analysen. Unter Beachtung der Behandlungszeit zeigt sich in den Endpunkten SUE (HR=1,111; p=0,5445) und jegliches UE <math>\geq</math> CTC-Grad 3 (HR=1,061; p=0,6795) keine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms. Ein Nachteil von Ibrutinib bei Nebenwirkungen ist daher nicht gegeben. Aufgrund deren Bedeutung betrachtet Janssen in dieser Stellungnahme die schwerwiegenden Nebenwirkungen (unter anderem Dauer, Heilung etc.) und die unerwünschten Ereignisse <math>\geq</math> CTC Grad 3 genauer. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich kein Unterschied zwischen Ibrutinib und Ofatumumab und in den unerwünschten Ereignissen <math>\geq</math> CTC Grad 3 wird deutlich, dass sich der überwiegende Anteil der unerwünschten Ereignisse in Grad 3 befinden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anhaltende hämatologische Verbesserung: JANSSEN wird in</li> </ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der vorliegenden Stellungnahme explizit auf diesen sekundären Endpunkt der Studie PCYC-1112-CA eingehen. Die signifikanten Ergebnisse in diesem Endpunkt gehen mit einer Abwesenheit von Transfusionen oder der Gabe von Zytokinen mindestens über einen Zeitraum von 56 Tagen einher. Bei Patienten mit Neutropenie oder Thrombozytopenie zu Studienbeginn zeigte sich jeweils eine statistisch signifikante Verbesserung im Verlauf der Studie. Mit dieser Verbesserung war jeweils eine Freiheit von der Gabe von Zytokinen bei Neutropenie oder der Gabe von Plättchentransfusionen bei Thrombozytopenie über mindestens 56 Tage verbunden. JANSSEN hält die Unabhängigkeit von Transfusionen bei Thrombozytopenie und die Gabe von Zytokinen bei Neutropenie als relevant für den Patienten, da sich deren Gabe am klinischen Bild der Patienten orientierte. Insofern ist auch auf diesem Endpunkt ein Zusatznutzen zu sehen; dies ist insbesondere in Verbindung mit der verbesserten Lebensqualität und Morbidität bedeutsam.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gesamtüberleben: Der G-BA weist in seiner Nutzenbewertung darauf hin, dass der stattgefundenene Behandlungswechsel (Cross Over) von Patienten des Ofatumumab-Arms in die Interventionsgruppe zu einer Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt zuungunsten von Ibrutinib führen kann. Er stuft das Verzerrungspotenzial deshalb als unklar ein. JANSSEN wird vorliegend noch einmal den Therapieeffekt von Ibrutinib darstellen und auf eine durch den Crossover bedingte Verzerrung zu Ungunsten von Ibrutinib hinweisen.</li><li>• Übertragbarkeit der Studienpopulation PCYC-1112 auf First-Line Patienten: JANSSEN wird vorliegend darlegen, dass eine Übertragbarkeit der Studienpopulation, die überwiegend Second-Line Patienten umfasst, auch auf First-Line Patienten mit 17p-</li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deletion/TP53-Mutation gegeben ist.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ableitung der Patientenzahlen: Das IQWiG sieht die von Janssen ermittelten Patientenzahlen für die GKV-Population als zu geringfügig an und stuft sowohl die für die Prävalenz als auch Inzidenz dargelegten Patientenzahlen als Unterschätzung ein. Die von Janssen ausgewiesene Spanne für die gesamte Zielpopulation wird vom IQWiG als mit Unsicherheit behaftet angesehen. Das IQWiG bildet eine neue Spanne für die GKV-Zielpopulation die sich aus den Angaben von Janssen sowie den Angaben des pU zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idelalisib zusammensetzt und weist diese ebenfalls als mit Unsicherheit behaftet aus. Janssen wird in der vorliegenden Stellungnahme darlegen, dass die von Janssen ermittelten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz valide sind, jedoch aufgrund der mangelhaften Datenlage - in Übereinstimmung mit dem IQWiG - eine gewisse Unsicherheit gegeben ist.</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA-Bewertung AWG CLL, S. 82, Z. 40-45	<p><b>FACIT-FATIGUE</b></p> <p><b>In Abschnitt 3.2 „Endpunkte zur Wirksamkeit, FACIT Fatigue“</b> findet sich folgender Hinweis:</p> <p><i>„Nach Angaben des pU beträgt ein etablierter Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung <math>\geq 4</math> Punkte zu jedem post-Baseline Assessment. Die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT um mindestens vier Punkte war im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant erhöht. Insgesamt kam es bei 52,8 % Patienten im Ibrutinib-Arm und bei 38,3 % Patienten im Ofatumumab-Arm zu einer Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit dem FACIT-Fragebogen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (<math>p=0,8435</math>).“</i></p> <p>Anmerkung: Der Endpunkt <i>Fatigue</i> des FACIT-Fragebogens wurde anhand der Änderungen zum Ausgangswert wie auch anhand von Responder-Analysen dargestellt. Dabei zeigten sich für die metrische Änderung vom Ausgangswert über alle Nachbeobachtungszeitpunkte hinweg auf Basis eines <i>Mixed Model with repeated Measures</i> kein signifikanter Vorteil für Ibrutinib (<math>p = 0,8435</math>, Table 14.2.2.3 des CSR zur</p>	<p>Hinsichtlich der Skalenpunkte des FACIT-Fatigue ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 4 Punkten liegt ebenso wenig ein signifikanter Unterschied vor. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 66% vs. 52% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie PCYC-1112-CA).</p> <p>Im Nutzendossier wurden mit den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers konforme Responderanalysen durchgeführt [14]. Als Schwellenwert für die minimale Veränderung im FACIT-Fatigue-Score, die einen klinisch relevanten Effekt anzeigt (MCID) wurde eine Veränderung um mindestens vier Punkte herangezogen [5]. Der Schwellenwert von vier Punkten wird auch vom G-BA in seiner Nutzenbewertung als adäquat angesehen (G-BA Nutzenbewertung S. 44). Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4-30 im Modul 4 des Nutzendossiers dargestellt.</p> <p>Die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens vier Punkte war im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant höher. Insgesamt kam es bei 52,8 % (103 von 195) Patienten im Ibrutinib-Arm und bei 38,3 % (75 von 196) Patienten im Ofatumumab-Arm zu einer Verbesserung der Fatigue. In allen drei Effektmaßen (OR, RR und RD) für die Inzidenzraten zeigten sich p-Werte kleiner 0,005 und damit einen statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab. Die Effektschätzer lagen OR bei 1,81 [95 % KI 1,21; 2,70] p=0,004, für RR bei 1,38 [95 % KI 1,11;1,72] p=0,004 und für RD bei 0,15 [95 % KI 0,05;0,24] p=0,003.</p> <p>Schlussfolgerung: Patienten im Ibrutinib-Arm erreichten statistisch signifikant häufiger</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im FACIT-Fatigue Fragebogen den Schwellenwert von 4 Punkten als im Ofatumumab-Arm. Der korrekte p-Wert lautet hier p=0,004. Der GBA sollte diesen p-Wert anerkennen und damit auch die Verbesserung in diesem Endpunkt.	
G-BA-Bewertung AWG CLL, S. 42, Tabelle 10	<p><b>Verbesserung im EQ5D</b></p> <p>Janssen hat im Dossier zur Lebensqualität auch EQ5D-Daten vorgelegt. Dabei zeigt sich im Ibrutinib-Arm bei 53,8 % der Patienten vs. 41,8 % im Ofatumumab-Arm eine Verbesserung auf der <i>Visual Analogue Scale</i> (Responderanalyse; p=0,02).</p> <p>Allerdings schreibt der G-BA im Abschnitt 2.7.3 „Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz, Tabelle 10 (EQ-5D-5L)“ folgendermaßen:</p> <p><i>„Für die VAS wurde eine MID von 8 bis 12 berechnet. Es ist darauf hinzuweisen, dass in beiden vom pU vorgelegten Studien die Berechnung bzw. Herleitung der MID nicht an CLL-Patienten gezeigt worden ist und somit eine Übertragung der klinischen Relevanzschwelle zu hinterfragen ist.“</i></p> <p>Janssen-Cilag stimmt mit dem G-BA überein, dass die Schwellenwerte der MCID für den VAS, der in der Studie PCYC-1112 verwendet wurde (7 Punkte), nicht für CLL-Patienten validiert worden sind. Aus diesem Grund <b>wurde eine Sensitivitätsanalyse</b> für die</p>	Hinsichtlich der Skalenpunkte der visuellen Analogskala des EQ-5D ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 7 Punkten liegt ebenso wenig ein signifikanter Unterschied vor. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 67% vs. 54% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D durchgeführt, welche demonstriert, dass auch bei Anwendung höherer Schwellenwerte eine Verbesserung der Lebensqualität häufiger von Teilnehmern des Ibrutinib-Arms als von Teilnehmern des Ofatumumab-Arms berichtet wird. Auch bei einem Schwellenwert von acht bzw. zwölf Punkten hatten Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhielten, statistisch signifikant bessere Ergebnisse als Studienteilnehmer, die Ofatumumab erhielten. Diese Analyse unterstreicht, dass trotz der nicht für CLL-Patienten validierten Relevanzschwelle eine Verbesserung der Lebensqualität für Patienten unter Ibrutinib-Therapie mit Hilfe der VAS vom EQ-5D-Fragebogen nachweisbar ist.</p> <p>Tabelle 1: EQ5D-VAS: Anteil Patienten mit einer Verbesserung um 7, 8 oder 12 Punkte</p> <table border="1" data-bbox="271 986 1167 1394"> <thead> <tr> <th>Studie PCYC-1112</th> <th>Studienarm</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>OR 95 %-KI; p-Wert</th> <th>RR 95 %-KI; p-Wert</th> <th>RD 95 %-KI; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 7 Punkte</td> <td>Ibrutinib</td> <td>195</td> <td>105</td> <td>53,8</td> <td rowspan="2">1,62 [1,09;2,42] (p=0,018)</td> <td rowspan="2">1,29 [1,04;1,59] (p=0,019)</td> <td rowspan="2">0,12 [0,02;0,22] (p=0,017)</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab</td> <td>196</td> <td>82</td> <td>41,8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 8 Punkte</td> <td>Ibrutinib</td> <td>195</td> <td>102</td> <td>52,3</td> <td rowspan="2">1,66 [1,11;2,48] (p=0,013)</td> <td rowspan="2">1,31 [1,06;1,63] (p=0,014)</td> <td rowspan="2">0,13 [0,03;0,22] (p=0,012)</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab</td> <td>196</td> <td>78</td> <td>39,8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 12 Punkte</td> <td>Ibrutinib</td> <td>195</td> <td>79</td> <td>40,5</td> <td rowspan="2">1,94 [1,26;2,97] (p=0,003)</td> <td rowspan="2">1,56 [1,16;2,08] (p=0,003)</td> <td rowspan="2">0,14 [0,05;0,24] (p=0,002)</td> </tr> <tr> <td>Ofatu-</td> <td>196</td> <td>51</td> <td>26,0</td> </tr> </tbody> </table>	Studie PCYC-1112	Studienarm	N	n	%	OR 95 %-KI; p-Wert	RR 95 %-KI; p-Wert	RD 95 %-KI; p-Wert	EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 7 Punkte	Ibrutinib	195	105	53,8	1,62 [1,09;2,42] (p=0,018)	1,29 [1,04;1,59] (p=0,019)	0,12 [0,02;0,22] (p=0,017)	Ofatumumab	196	82	41,8	EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 8 Punkte	Ibrutinib	195	102	52,3	1,66 [1,11;2,48] (p=0,013)	1,31 [1,06;1,63] (p=0,014)	0,13 [0,03;0,22] (p=0,012)	Ofatumumab	196	78	39,8	EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 12 Punkte	Ibrutinib	195	79	40,5	1,94 [1,26;2,97] (p=0,003)	1,56 [1,16;2,08] (p=0,003)	0,14 [0,05;0,24] (p=0,002)	Ofatu-	196	51	26,0	
Studie PCYC-1112	Studienarm	N	n	%	OR 95 %-KI; p-Wert	RR 95 %-KI; p-Wert	RD 95 %-KI; p-Wert																																							
EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 7 Punkte	Ibrutinib	195	105	53,8	1,62 [1,09;2,42] (p=0,018)	1,29 [1,04;1,59] (p=0,019)	0,12 [0,02;0,22] (p=0,017)																																							
	Ofatumumab	196	82	41,8																																										
EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 8 Punkte	Ibrutinib	195	102	52,3	1,66 [1,11;2,48] (p=0,013)	1,31 [1,06;1,63] (p=0,014)	0,13 [0,03;0,22] (p=0,012)																																							
	Ofatumumab	196	78	39,8																																										
EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 12 Punkte	Ibrutinib	195	79	40,5	1,94 [1,26;2,97] (p=0,003)	1,56 [1,16;2,08] (p=0,003)	0,14 [0,05;0,24] (p=0,002)																																							
	Ofatu-	196	51	26,0																																										



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;">mumab</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> </table> <p>Quelle: [15]</p> <p>Ergänzend zu der Darstellung der signifikanten Verbesserung (Tabelle 1) sind in Tabelle 2 die Risikoschätzer für eine Verschlechterung dargestellt. Es existiert keine Evidenz für eine Verschlechterung. Die Ergebnisse sind robust unter der Anwendung verschiedener Schwellenwerte.</p> <p>Tabelle 2: EQ5D-VAS: Anteil Patienten mit einer Verschlechterung um 7, 8 oder 12 Punkte</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Arm</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>Verschlechterung (%)</th> <th>OR (95 %-KI); p-Wert</th> <th>RR (95 %-KI); p-Wert</th> <th>RD (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">EQ5D-VAS – Schwellenwert ≥ 7</td> <td>lbrutinib</td> <td>195</td> <td>104</td> <td>53,3</td> <td rowspan="2">0,95 [0,64;1,41] (p=0,803)</td> <td rowspan="2">0,98 [0,81;1,17] (p=0,803)</td> <td rowspan="2">-0,01 [-0,11;0,09] (p=0,803)</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab</td> <td>196</td> <td>107</td> <td>54,6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">EQ5D-VAS – Schwellenwert</td> <td>lbrutinib</td> <td>195</td> <td>108</td> <td>55,4</td> <td rowspan="2">0,95 [0,64;1,42] (p=0,804)</td> <td rowspan="2">0,98 [0,82;1,17] (p=0,804)</td> <td rowspan="2">-0,01 [-0,11;0,09] (p=0,804)</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab</td> <td>196</td> <td>111</td> <td>56,6</td> </tr> </tbody> </table>		mumab						Studie	Arm	N	n	Verschlechterung (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	EQ5D-VAS – Schwellenwert ≥ 7	lbrutinib	195	104	53,3	0,95 [0,64;1,41] (p=0,803)	0,98 [0,81;1,17] (p=0,803)	-0,01 [-0,11;0,09] (p=0,803)	Ofatumumab	196	107	54,6	EQ5D-VAS – Schwellenwert	lbrutinib	195	108	55,4	0,95 [0,64;1,42] (p=0,804)	0,98 [0,82;1,17] (p=0,804)	-0,01 [-0,11;0,09] (p=0,804)	Ofatumumab	196	111	56,6	
	mumab																																								
Studie	Arm	N	n	Verschlechterung (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert																																		
EQ5D-VAS – Schwellenwert ≥ 7	lbrutinib	195	104	53,3	0,95 [0,64;1,41] (p=0,803)	0,98 [0,81;1,17] (p=0,803)	-0,01 [-0,11;0,09] (p=0,803)																																		
	Ofatumumab	196	107	54,6																																					
EQ5D-VAS – Schwellenwert	lbrutinib	195	108	55,4	0,95 [0,64;1,42] (p=0,804)	0,98 [0,82;1,17] (p=0,804)	-0,01 [-0,11;0,09] (p=0,804)																																		
	Ofatumumab	196	111	56,6																																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	≥ 8								
	<b>EQ5D-VAS – Schwellenwert ≥ 12</b>	Ibrutinib	195	125	64,1	1,16 [0,77;1,74] (p=0,489)	1,06 [0,91;1,23] (p=0,489)	0,03 [-0,06;0,13] (p=0,489)	
	<p><u>Fazit:</u></p> <p>Es liegt eindeutig eine Verbesserung der Lebensqualität von Patienten im Ibrutinib-Arm gemessen mit der EQ5D-VAS vor. Es verbessern sich statistisch signifikant mehr Patienten im Ibrutinib- als im Ofatumumab-Arm. Dieser Unterschied ist robust auch für deutlich höhere Schwellenwerte als die im Dossier verwendeten 7 Punkte. Ein Zusatznutzen ist daher im Parameter Lebensqualität anzuerkennen</p>								
G-BA-Bewertung AWG CLL, S. 46, Tabelle 11	<p><b>Schwellenwert MCID beim EORTC-QLQ-C30</b></p> <p><i>Abschnitt 2.7.3: Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz, Tabelle 11 (EORTC-QLQ-C30)</i></p> <p><i>„Es ist jedoch zu erwähnen, dass bei der Interpretation der Relevanzschwelle in der Studie von Osoba et al. der Zusammenhang nicht an CLL-Patienten gezeigt worden ist, sondern die Beobachtung auf Brustkrebspatientinnen beruht. Das vom pU beanspruchte</i></p>							<p>Hinsichtlich der Skalenpunkte der Funktionsskalen des E-ORTC-QLQ-C30 ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 67% vs. 55% bezogen</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Relevanzkriterium muss folglich in der angewendeten Form als fraglich angesehen werden.“</i></p> <p>Die Aussage, dass die Relevanzschwelle nicht an CLL-Patienten gezeigt wurde, ist zutreffend. Beim QLQ handelt es sich um einen generischen Fragebogen, der allgemeine Aspekte der onkologischen Therapie adressiert. Eine krankheitsspezifische Bestimmung der Relevanzgrenze ist aus methodischen Gründen nicht vorgesehen. Es sprechen darüber hinaus, keine medizinischen Gründe dafür, dass die generischen Aspekte des QLQ-C30 von Patienten unterschiedlicher Krebserkrankungen in einem relevanten Maß unterschiedlich bewertet werden.</p> <p><b>Aus diesen Gründen ist eine Übertragbarkeit auf eine CLL-Population zulässig.</b></p>	<p>auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.</p>
<p>G-BA-Bewertung AWG CLL, S. 82, Z. 12-17 und S. 86, Tabelle 33,</p>	<p><b>Vorteile von Ibrutinib bei krankheitsbezogenen Symptomen</b></p> <p><b>Im Abschnitt 3.2 „Endpunkte zur Wirksamkeit, krankheitsbezogene Symptome“ findet sich folgende Anmerkung:</b></p> <p><i>„Der Schweregrad der Symptome Fatigue, Nachtschweiß und Anorexie war für Patienten unter Ibrutinib geringer als für Patienten unter Ofatumumab. Für die Symptome Gewichtsverlust, Fieber und Bauchschmerzen wurden keine nennenswerten Veränderungen zwischen Screening-Status und post-Baseline-Status beobachtet, demzufolge gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den</i></p>	<p>Die Klassifizierung der vom Prüfarzt erhobenen krankheitsbezogenen Symptome erfolgte gemäß der CTCAE-Kriterien in 4 Graden (zusätzliche Kategorie „nicht vorhanden/&lt; Grad 1“) und die Kodierung gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Ausgewertet wurde der Unterschied zwischen Screening und dem besten Status während der Behandlungszeit. Der Großteil der Patienten wurde bereits zum Screening für alle untersuchten Symptome (Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen und Anore-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p><i>Behandlungsgruppen.“</i></p> <p>Der G-BA stellt fest, dass sich für die Symptome <i>Fatigue, Nachtschweiß und Anorexie</i> unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab geringere Schweregrade über den Behandlungszeitraum zeigen. Allerdings werden die statistisch signifikanten Ergebnisse für die Symptome <i>Nachtschweiß und Anorexie</i> in der zusammenfassenden Bewertung des G-BA nicht berücksichtigt bzw. die Ergebnisse für nicht vorhanden/&lt;Grad 1 für „<i>nicht berechenbar</i>“ und „<i>nicht beurteilbar</i>“ hält. Dies ist für Janssen nicht nachvollziehbar. Janssen verweist daher an dieser Stelle erneut auf die relevanten Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsbezogene Symptome</i>. Es gibt keinen ersichtlichen Grund, warum die statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib nicht berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Der G-BA stellt die „nicht beurteilbaren“ (n. b.) Symptome auf Seite 86 in Tabelle 33 wie folgt dar:</p> <p><i>Tabelle 3: G-BA-Bewertung Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome</i></p> <table border="1" data-bbox="277 1222 1155 1361"> <thead> <tr> <th colspan="3"><b>Krankheitsbedingte Symptome</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Gewicht</i></td> <td></td> <td>↔</td> </tr> <tr> <td><i>Fatigue</i></td> <td></td> <td>↑</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Krankheitsbedingte Symptome</b>			<i>Gewicht</i>		↔	<i>Fatigue</i>		↑	<p>xie) in die Kategorie „nicht vorhanden/&lt; Grad 1“ eingeordnet, sodass nur für wenige Patienten Änderungen der krankheitsbezogenen Symptome aufgezeichnet wurden. Zudem ist wegen der Erfassung durch den unverblindeten Prüfarzt von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der unklaren Relevanz einer Änderung um einen Grad gemäß den CTCAE-Kriterien, können diese Daten nicht für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen werden.</p>
<b>Krankheitsbedingte Symptome</b>											
<i>Gewicht</i>		↔									
<i>Fatigue</i>		↑									

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="277 528 1153 719"> <tr> <td><i>Fieber</i></td> <td></td> <td>↔</td> </tr> <tr> <td><i>Nachtschweiß</i></td> <td></td> <td><i>n. b</i></td> </tr> <tr> <td><i>Bauchschmerzen</i></td> <td></td> <td>↔</td> </tr> <tr> <td><i>Anorexie</i></td> <td></td> <td><i>n. b</i></td> </tr> </table> <p data-bbox="277 759 1153 1265">Unter den Studienteilnehmern mit <i>Fatigue</i> Grad 1 zur <i>Baseline</i>, zeigte sich eine größere Anzahl an Verbesserungen im Ibrutinib-Arm in die Kategorie „nicht vorhanden/&lt; Grad 1“, als in der Ofatumumab-Gruppe [OR (95 %-KI): 2,45 (1,02;5,90); p = 0,05; RR (95 %-KI): 1,19 (1,00;1,42); p = 0,04; RD (95 %-KI): 0,14 (0,01;0,27); p = 0,04]. Insgesamt hatten Ibrutinib-Studienteilnehmer im Vergleich zur Kontrollgruppe eine zweifach höhere Chance, keinerlei <i>Fatigue</i>-bezogene Symptome („nicht vorhanden/&lt; Grad 1“) zu erfahren [OR (95 %-KI): 2,05 (1,11;3,79); p = 0,02; RR (95 %-KI): 1,10 (1,01;1,19); p = 0,02; RD (95 %-KI): 0,08 (0,01;0,15); p = 0,02]. Für Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms bestand eine statistisch signifikant größere Chance, dass <i>Fatigue</i> Symptome vom Schweregrad 2 auftraten [OR (95 %-KI): 0,21 (0,04;0,98); p = 0,05; RR (95 %-KI): 0,22 (0,05;0,99); p = 0,05; RD (95 %-KI): -0,04 (-0,07;0,00); p = 0,03].</p> <p data-bbox="277 1278 1153 1367">Des Weiteren wird auch für die Symptome Nachtschweiß und Anorexie hinsichtlich der Verbesserung in den Schweregrad „nicht vorhanden/&lt; Grad 1“ ein statistisch signifikanter Effekt erzielt</p>	<i>Fieber</i>		↔	<i>Nachtschweiß</i>		<i>n. b</i>	<i>Bauchschmerzen</i>		↔	<i>Anorexie</i>		<i>n. b</i>	
<i>Fieber</i>		↔												
<i>Nachtschweiß</i>		<i>n. b</i>												
<i>Bauchschmerzen</i>		↔												
<i>Anorexie</i>		<i>n. b</i>												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
	<p>(Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4: Verbesserung krankheitsbezogener Symptome für die Safety-Population in der Studie PCYC-1112 (weist „totale“ Angaben aus, die alle Screening-Grade umfassen)</p> <table border="1" data-bbox="277 699 1153 1324"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Arm</th> <th rowspan="2">Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)</th> <th colspan="2">Bester Status post-Baseline</th> </tr> <tr> <th>nicht vorhanden / &lt; Grad 1</th> <th>RR (95 %-KI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Nachtschweiß</b></td> </tr> <tr> <td>lbrutinib</td> <td>195</td> <td>191</td> <td rowspan="2">1,05 (1,01;1,10) p=0,02</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab</td> <td>191</td> <td>178</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Anorexie</b></td> </tr> <tr> <td>lbrutinib</td> <td>195</td> <td>194</td> <td rowspan="2">1,04 (1,01;1,07) p=0,02</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab</td> <td>191</td> <td>183</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Fatigue</b></td> </tr> <tr> <td>lbrutinib</td> <td>195</td> <td>177</td> <td rowspan="2">1,10 (1,01;1,19) p=0,02</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab</td> <td>191</td> <td>158</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA</td> </tr> </tbody> </table>	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	Bester Status post-Baseline		nicht vorhanden / < Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	<b>Nachtschweiß</b>				lbrutinib	195	191	1,05 (1,01;1,10) p=0,02	Ofatumumab	191	178	<b>Anorexie</b>				lbrutinib	195	194	1,04 (1,01;1,07) p=0,02	Ofatumumab	191	183	<b>Fatigue</b>				lbrutinib	195	177	1,10 (1,01;1,19) p=0,02	Ofatumumab	191	158	Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA				
Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)			Bester Status post-Baseline																																									
		nicht vorhanden / < Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert																																										
<b>Nachtschweiß</b>																																													
lbrutinib	195	191	1,05 (1,01;1,10) p=0,02																																										
Ofatumumab	191	178																																											
<b>Anorexie</b>																																													
lbrutinib	195	194	1,04 (1,01;1,07) p=0,02																																										
Ofatumumab	191	183																																											
<b>Fatigue</b>																																													
lbrutinib	195	177	1,10 (1,01;1,19) p=0,02																																										
Ofatumumab	191	158																																											
Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA																																													

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der zusammenfassenden Bewertung des G-BA wird jedoch nur für das Symptom <i>Fatigue</i> ein positiver Effekt dargestellt (Tabelle 3). Für die anderen beiden Symptome <i>Nachtschweiß</i> und <i>Anorexie</i> wird der Effekt als n. b. (nicht beurteilbar) aufgeführt. Dieses wird vom G-BA jedoch nicht begründet. Der vom G-BA ausgewiesene positive Effekt für das Symptom <i>Fatigue</i> wird nur bei der Ausprägung des Schweregrads 2 gesehen. Die statistisch signifikanten Verbesserungen in den anderen Schweregraden finden vom G-BA keine Berücksichtigung. Sowohl das Symptom <i>Fatigue</i> als auch die anderen beiden Symptome weisen hinsichtlich des Schweregrads „nicht vorhanden/&lt; Grad 1“ eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Ibrutinib auf (Tabelle 4). Es ist nicht transparent und damit auch nicht nachvollziehbar dargelegt, warum diese statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Ibrutinib keine Berücksichtigung findet bzw. warum lediglich der p-Wert für Grad 2 in der zusammenfassenden Bewertung Anwendung findet.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>In der zusammenfassenden Bewertung des G-BA werden bzgl. des Effektnachweises der krankheitsbezogenen Symptome lediglich Verbesserungen des Schweregrads 2 berücksichtigt. Es ist nicht klar, warum die Effekte anderer Schweregrade unberücksichtigt bleiben und mit „nicht beurteilbar“ oder „nicht berechenbar“ einge-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	stuft werden. Deshalb ist für Janssen nicht nachvollziehbar, warum der G-BA lediglich die Verbesserung des krankheitsbezogenen Symptoms <i>Fatigue</i> bei Grad 2 anerkennt, nicht jedoch die bei den Symptomen <i>Nachtschweiß</i> und <i>Anorexie</i> erzielten Verbesserungen. Sowohl das Symptom <i>Nachtschweiß</i> als auch das Symptom <i>Anorexie</i> weisen hinsichtlich des Status „nicht vorhanden / < Grad 1“ einen statistisch signifikanten Wert zugunsten von Ibrutinib auf und sollten demnach auch eine entsprechende Berücksichtigung finden.													
G-BA-Bewertung AWG CLL, S. 84, Z. 25-26 und S. 86, Tabelle 33	<p><b>Zeitadjustierung der Unerwünschten Ereignisse Studie PCYC-1112-CA</b></p> <p>Der G-BA führt in seiner Bewertung zu Ibrutinib in der Indikation CLL auf, dass unter Ibrutinib statistisch signifikant häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse mit einem Grad <math>\geq 3</math> auftreten.</p> <p>Tabelle 5: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse in Studie PCYC-1112-CA aus der G-BA-Nutzenbewertung AWG CLL (Tab. 33)</p> <table border="1" data-bbox="280 1104 1158 1372"> <thead> <tr> <th><b>Endpunkt</b></th> <th><b>Ibrutinib vs. Ofatumumab</b></th> <th><b>Effekt</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><i>Unerwünschte Ereignisse</i></td> </tr> <tr> <td><i>UE <math>\geq</math> CTC-Grad 3</i></td> <td>56,9 vs. 47,1 % RR 1,21 (95 %-KI: 1;1,47) <math>p = 0,028</math></td> <td>↓</td> </tr> <tr> <td><i>Jegliches SUE</i></td> <td>41,5 vs. 30,4 % RR 1,37 (95 %-KI: 1,04;1,8)</td> <td>↓</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Endpunkt</b>	<b>Ibrutinib vs. Ofatumumab</b>	<b>Effekt</b>	<i>Unerwünschte Ereignisse</i>			<i>UE <math>\geq</math> CTC-Grad 3</i>	56,9 vs. 47,1 % RR 1,21 (95 %-KI: 1;1,47) $p = 0,028$	↓	<i>Jegliches SUE</i>	41,5 vs. 30,4 % RR 1,37 (95 %-KI: 1,04;1,8)	↓	Bei Betrachtung der rohen Inzidenzraten treten unter Ibrutinib signifikant mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR: 1,37 [95%-KI: 1,04; 1,8]; $p = 0,012$ ) und unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE $\geq 3$ (RR: 1,21 [95%-KI: 1: 1,47]; $p = 0,028$ ) auf. Bei Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten sind die Unterschiede jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen (median 8,6 Monate unter Ibrutinib und 5,3 Monate unter Ofatumumab) ist eine expositionsadjustierte Betrachtung der Nebenwirkungsraten in diesem Fall adäquat. Die präspezifizierte Adjustierung auf 100 Patienten-Monate wird daher, ebenso wie die nachgereichte Sensitivitätsanalyse (Time-to-First-Event-Analyse mit Berechnung der Hazard Ratios), für die Herleitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen.
<b>Endpunkt</b>	<b>Ibrutinib vs. Ofatumumab</b>	<b>Effekt</b>												
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>														
<i>UE <math>\geq</math> CTC-Grad 3</i>	56,9 vs. 47,1 % RR 1,21 (95 %-KI: 1;1,47) $p = 0,028$	↓												
<i>Jegliches SUE</i>	41,5 vs. 30,4 % RR 1,37 (95 %-KI: 1,04;1,8)	↓												



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p style="text-align: center;"><math>p = 0,012</math></p> <p>Stellungnahme Janssen: Der G-BA schließt bei seiner Bewertung ausschließlich die Effektmaße auf <b>Basis der rohen Inzidenzraten</b> ein. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms mit durchschnittlich 8,6 Monaten signifikant länger als die der Kontroll-Gruppe mit durchschnittlich 4,3 Monate behandelt wurden (Tabelle 6). Diese verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab geht mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einher, da per Definition unerwünschte Ereignisse als behandlungsbedingt eingestuft wurden, wenn sie von Beginn der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten (siehe Studienbericht PCYC-1112-CA). Damit ergibt sich eine maximale mittlere Beobachtungszeit von 5,3 Monaten im Ofatumumab Arm. Die maximale mittlere Beobachtungszeit des Ibrutinib Arms wird von dem hier berichteten Datenschnitt von 9 Monaten begrenzt.</p> <p>Tabelle 6: Behandlungszeit und maximale Erhebungsdauer für UE in PCYC1112</p> <table border="1" data-bbox="277 1264 1160 1386"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1264 824 1342">PCYC1112-CA</th> <th data-bbox="831 1264 965 1342">Ibrutinib (Monate)</th> <th data-bbox="972 1264 1160 1342">Ofatumumab (Monate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1347 824 1386">Median Behandlungszeit</td> <td data-bbox="831 1347 965 1386">8,6</td> <td data-bbox="972 1347 1160 1386">5,3</td> </tr> </tbody> </table>	PCYC1112-CA	Ibrutinib (Monate)	Ofatumumab (Monate)	Median Behandlungszeit	8,6	5,3	
PCYC1112-CA	Ibrutinib (Monate)	Ofatumumab (Monate)						
Median Behandlungszeit	8,6	5,3						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1"> <tr> <td>Mittelwert Behandlungszeit</td> <td>8,6</td> <td>4,3</td> </tr> <tr> <td>Maximale mediane Erhebungsdauer für UE</td> <td>9,0</td> <td>6,3</td> </tr> <tr> <td>Maximale mittlere Erhebungsdauer für UE</td> <td>9,0</td> <td>5,3</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA</td> </tr> </table>	Mittelwert Behandlungszeit	8,6	4,3	Maximale mediane Erhebungsdauer für UE	9,0	6,3	Maximale mittlere Erhebungsdauer für UE	9,0	5,3	Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA				
Mittelwert Behandlungszeit	8,6	4,3													
Maximale mediane Erhebungsdauer für UE	9,0	6,3													
Maximale mittlere Erhebungsdauer für UE	9,0	5,3													
Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA															
	<p>Um der damit einhergehenden Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ibrutinib zu begegnen, wurden <b>zeitadjustierte Analysen</b> durchgeführt, die im statistischen Analyseplan der Studie PCYC-1112-CA <b>a priori definiert</b> wurden. In dieser Analyse werden expositions-adjustierte Inzidenzraten des jeweils ersten Ereignisses der entsprechenden UE Kategorie pro 100 Patientenmonate berechnet. Interpretierbar ist diese Rate als mittlere Anzahl an UE pro 100 Patientenmonate unter Exposition, wobei nur die ersten UE einbezogen werden. Diese adjustierten Inzidenzraten wurden dann mittels t-Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen untersucht. Dieses wurde pro <i>Preferred Term</i> und für die zu untersuchenden UE-Kategorien durchgeführt. Diese Analyse entspricht damit bezüglich der Interpretation der Ergebnisse einer klassischen <i>Time-to-first-Event</i> Analyse. Eine analoge Analyse wurde im Nutzendossier für Crizotinib bei der Beschlussfassung vom 2. Mai 2013 berücksichtigt [11].</p> <p>Es bleibt unklar, warum der G-BA diese Analysen zwar im Bewertungsbericht für CLL nennt und darauf hinweist, dass die Analysen</p>														

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>prospektiv geplant waren, dann aber nicht weiter darauf eingeht (Seite 63: "Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der UE abzuschätzen, wurden expositionsadjustierte Inzidenzraten bestimmt. Bei der Analyse wurde die Dauer bis zum Auftreten eines UE ermittelt und die Rate bezogen auf 100 Patienten-Monate errechnet. Diese Analysen waren präspezifiziert und wurden im SAP aufgenommen.").</p> <p>Um die Robustheit der präspezifizierten Analyse zu dokumentieren, wurden für diese Stellungnahme die <i>Time-to-first-Event</i> Analysen mit Berechnung der Hazard Ratios (Ibrutinib vs. Ofatumumab) mit 95 %-KI sowie der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis pro UE-Kategorie durchgeführt. Die Bestimmung der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Methode, die Berechnung der HR mit 95 %-KI und den log-rank-Tests auf Behandlungsunterschiede mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Covariate. Stratifizierungsfaktoren wurden nicht einbezogen. Ein Überblick der Ergebnisse der <i>Time-to-first-Event</i> Analysen sind in Tabelle 7 den rohen sowie den expositionsadjustierten Raten der unerwünschten Ereignisse gegenübergestellt.</p> <p>Tabelle 7: Darstellung der Nebenwirkungen aus der Studie PCYC-1112 – Vergleich der rohen Raten, der Hazard Ratios (HR) und der expositionsadjustierten Inzidenzraten (EAIR)</p> <table border="1" data-bbox="280 1316 1151 1396"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th rowspan="2">Ibruti-nib</th> <th rowspan="2">Ofatu-mumab</th> <th rowspan="2">RR (95%-KI);</th> <th rowspan="2">HR<sup>a</sup> (95%-KI);</th> <th colspan="2">EAIR</th> <th rowspan="2">EAIR Differenz<sup>b</sup> (95%-KI);</th> </tr> <tr> <th>Ibruti-</th> <th>Ofatu-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PCYC-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Ibruti-nib	Ofatu-mumab	RR (95%-KI);	HR <sup>a</sup> (95%-KI);	EAIR		EAIR Differenz <sup>b</sup> (95%-KI);	Ibruti-	Ofatu-	PCYC-								
Studie	Ibruti-nib						Ofatu-mumab	RR (95%-KI);		HR <sup>a</sup> (95%-KI);	EAIR		EAIR Differenz <sup>b</sup> (95%-KI);							
		Ibruti-	Ofatu-																	
PCYC-																				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								
	1112	N=195 Events n	N=191 Events n	p-Wert	p-Wert	nib	tumum mum- ab	p-Wert	
	Jegliches UE	194	187	1,02 (0,99 ; 1,04); 0,087	0,89 (0,727; 1,089); 0,2563	202,51	260,04	-57,53 (-104,45; -10,62); 0,01624	
	Jegliches UE, Grad≥3	111	90	1,21 (1; 1,47); 0,028	1,061 (0,802; 1,403); 0,6795	10,41	14,92	-4,51 (-8,15; -0,87); 0,01511	
	Jegliches drug- related UE	164	150	-	0,869 (0,802; 1,403); 0,2163	-	-	-	
	Jegliches UE, das zum The- rapieab- bruch führte	16	16	0,98 (0,5 ; 1,9); 0,524	0,789 (0,392; 1,588); 0,5096	0,95	1,96	-1,00 (-2,7; 0,06); 0,0653	
	Jegliches SUE	81	58	1,37 (1,04; 1,8); 0,012	1,111 (0,791; 1,561); 0,5445	6,07	8,10	-2,03 (-4,5; 0,44); 0,10665	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>								
	Jegliches UE die zum Tod führen	12	16	0,73 (0,36; 1,51); 0,799	0,572 (0,268; 1,22); 0,1484	0,72	1,96	-1,24 (-2,28; -0,20); 0,01939	
	<p>Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA, [18]  a: <i>Time to event</i>-Analyse  b: Differenz = EAIR (Ibrutinib) – EAIR (Ofatumumab): negative Werte sind zu Gunsten von Ibrutinib.  CTC: <i>Common Terminology Criteria</i>; EAIR: expositionsadjustierte Inzidenzrate; SUE: Schw erwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Unter Beachtung der Behandlungszeit wird für die <i>Endpunkte jegliches UE, UE, die zum Tod führten, und jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</i> eine statistisch signifikant geringere Inzidenz bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms mit p-Werten unterhalb von 0,02 beobachtet (siehe Tabelle 4-36 im Modul 4A des Nutzendossiers zu Ibrutinib). Für die SUE und die UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich keine statistisch signifikanten jedoch numerische Vorteile für Ibrutinib.</p> <p>Die <i>Time-to-first-Event</i> Analysen zeigen, dass Ibrutinib weder in den schweren unerwünschten Ereignissen noch in den unerwünschten Ereignissen ≥ Grad 3 einen statistisch signifikanten Nachteil gegenüber Ofatumumab aufweist (Tabelle 7).</p>								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die Effektmaße auf Basis der rohen Inzidenzraten führen in Studien mit deutlich unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen zu einer hohen Verzerrung zuungunsten derjenigen Intervention mit der längeren Nachbeobachtungszeit, in diesem Fall zuungunsten von Ibrutinib. Das Schadenspotenzial einzig auf Basis der Inzidenz-Effektmaße führt damit zu einer Benachteiligung von Ibrutinib im Vergleich zur Vergleichstherapie. Um dieser Verzerrung zu begegnen, bieten sich zeitadjustierte Analysen an.</p> <p>Dieser Aspekt wurde bereits bei der Studienplanung berücksichtigt und im SAP die Berechnung expositions-adjustierter Inzidenzraten a priori geplant. Die Ergebnisse zeigen entgegen den rohen Inzidenzraten signifikante geringere Schäden durch Ibrutinib für „jegliche UE“, „UE, die zum Tod führten“ und den „UE <math>\geq</math> CTC-Grad 3“. Numerische aber statistisch nicht signifikante Vorteile zugunsten Ibrutinib zeigen sich in den SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Die gute Verträglichkeit von Ibrutinib wird durch die als Sensitivitätsanalyse zusätzlich durchgeführten <i>Time-to-first-Event</i> Analysen bestätigt. Die Abweichungen in der Interpretation des Schadenspotenzials von Ibrutinib auf Basis der rohen Inzidenzraten und der zeitadjustierten Analysen zeigen deutlich, dass die Zeitadjustierung sinnvoll und notwendig ist, um das Schadenspotenzial objektiv einschätzen zu können.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Janssen bittet daher den G-BA, die dem Sachverhalt angemessene zeitadjustierte Analyse der UE in der Herleitung des Zusatznutzens wie schon in früheren Verfahren zu berücksichtigen (z. B. Axitinib mit Beschluss vom 21. März 2013 und Eribulin mit Beschluss vom 22. Januar 2015 bezüglich der <i>Time-to-first-Event</i> Analysen bzw. Crizotinib mit Beschluss vom 2. Mai 2013 bezüglich der zeitadjustierten Inzidenzraten [11-13]).</p>	
	<p><b>Dauer, Outcome und Verteilung der Unerwünschten Ereignisse Studie PCYC-1112-CAPCYC1102/PCYC1103</b></p> <p>Eine Analyse der Dauer und des Outcomes der schwerwiegenden Nebenwirkungen im Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1112 zeigte, dass sich Studienteilnehmer zum Großteil von den Ereignissen wieder erholte und dass die Nebenwirkungen nur über einen kurzen Zeitraum anhielten. Mehr als 80 % der Studienteilnehmer erholten sich von ihrer schwerwiegenden Nebenwirkung, welche im Mittel 12 Tage andauerte.</p> <p>Tabelle 8 zeigt eine detaillierte Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) mit Angabe der mittleren Dauer bis es zu einer Genesung des SUE eintrat. Dabei zeigt sich, dass in der Gesamtzahl aller SUE kein Unterschied in der Dauer bis zur Genesung zwischen Ibrutinib (MW=12 Tage) und Ofatumumab (MW=13 Tage) besteht. Darüber hinaus zeigt sich, dass über alle SUE im Ibrutinib-Arm 80 % der Patienten und im Ofatumumab-Arm</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist somit ein größerer Schaden von Ibrutinib nicht belegt und die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Bei 56,9% der mit Ibrutinib behandelten Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad nach CTCAE <math>\geq 3</math> auf und bei 41,5% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Im Ofatumumab-Arm trat bei 47,1% der Patienten ein unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad nach CTCAE <math>\geq 3</math> auf und bei 30,4% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Das am häufigsten aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignis war Pneumonie. 8,2% vs. 8,4% der Patienten mussten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung unterbrechen und bei 6,2% vs. 8,4% der Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Tod.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<p>etwa 76 % der Patienten wieder vollständig genesen. Zu Todesfällen aufgrund von SUE kam es in 6,7 % der Fälle im Ibrutinib und 13 % der Fälle im Ofatumumab-Arm. In keinem der Endpunkte kam es zu einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ibrutinib und Ofatumumab. Des Weiteren verdeutlicht Tabelle 9 eine detaillierte Betrachtung der SUE mit einer Häufigkeit von <math>N \geq 5</math> mit Angabe der mittleren Zeit bis zur Genesung. Dabei zeigen sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen Ibrutinib und Ofatumumab. Insgesamt wird deutlich, dass ein großer Anteil der SUE wieder vollständig geheilt werden konnten.</p> <p>Tabelle 8: Detaillierte Analyse <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> (PCYC-1112-CA)</p> <table border="1" data-bbox="277 943 1167 1377"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Alle SUE</th> <th rowspan="2">OR 95% [KI], p-Wert</th> </tr> <tr> <th>Ibrutinib</th> <th>Ofatumumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N</b></td> <td>178</td> <td>123</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Dauer in Tagen MW (SE)</b></td> <td>12 (23)</td> <td>13 (17)</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Genesen</b></td> <td>143 (80,3 %)</td> <td>94 (76,4 %)</td> <td>OR=1,26 95 %-KI [0,72, 2,20], p=0,42</td> </tr> <tr> <td><b>Nicht genesen</b></td> <td>13 (7,3 %)</td> <td>7 (5,7 %)</td> <td>OR=1,31 95 %-KI [0,51,</td> </tr> </tbody> </table>		Alle SUE		OR 95% [KI], p-Wert	Ibrutinib	Ofatumumab	<b>N</b>	178	123		<b>Dauer in Tagen MW (SE)</b>	12 (23)	13 (17)		<b>Genesen</b>	143 (80,3 %)	94 (76,4 %)	OR=1,26 95 %-KI [0,72, 2,20], p=0,42	<b>Nicht genesen</b>	13 (7,3 %)	7 (5,7 %)	OR=1,31 95 %-KI [0,51,	
	Alle SUE		OR 95% [KI], p-Wert																					
	Ibrutinib	Ofatumumab																						
<b>N</b>	178	123																						
<b>Dauer in Tagen MW (SE)</b>	12 (23)	13 (17)																						
<b>Genesen</b>	143 (80,3 %)	94 (76,4 %)	OR=1,26 95 %-KI [0,72, 2,20], p=0,42																					
<b>Nicht genesen</b>	13 (7,3 %)	7 (5,7 %)	OR=1,31 95 %-KI [0,51,																					



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
					3,37], p=0,58		
	<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	10 (5,6 %)	6 (4,9 %)		OR= 1,16 95 %-KI [0,41, 3,28], p=0,78		
	<b>Tödlich</b>	12 (6,7 %)	16 (13,0 %)		OR=0,48 95 %-KI=[0,22, 1.06], p=0,07		
	Quelle: [16]						
	Tabelle 9: Detaillierte Analyse <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> mit n ≥ 5 (PCYC-1112-CA)						
		<b>Pneumonie</b>		<b>Fieber</b>		<b>Vorhofflimmern</b>	
		<b>lbru- tinib</b>	<b>Ofatu- tu- mum- ab</b>	<b>lbru- tinib</b>	<b>Ofatu- tumum- mum- ab</b>	<b>lbrutinib</b>	<b>Ofatumumab</b>
	<b>N</b>	20	13	10	5	9	1
	<b>Dauer in Tagen MW (SE)</b>	9 (7)	12 (7)	9 (5)	7 (3)	2 (1)	-
	<b>Gene- sen</b>	16 (80. 0%)	7 (53.8 %)	10 (100 %)	4 (80.0% )	8 (88.9%)	1 (100%)

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	<b>Nicht ge- sen</b>	1 (5.0 %)	1 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	<b>Ge- sen mit Folge- er- schei- nun- gen</b>	0 (0%)	3 (23.1 %)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11.1%)	0 (0%)	
	<b>Töd- lich</b>	3 (15. 0%)	2 (15.4 %)	0 (0%)	1 (20.0%)	0 (0%)	0 (0%)	
		<b>Lungenin- fektion</b>		<b>Harnwegs- infektion</b>		<b>Vorhofflimmern</b>		
		<b>lbru- tinib</b>	<b>Ofatu- tu- mum- ab</b>	<b>lbru- tinib</b>	<b>Ofatu- tumum- ab</b>	<b>lbru- tinib</b>	<b>Ofatum umab</b>	
	<b>N</b>	5	0	5	0	9	1	
	<b>Dauer in Tagen MW (SE)</b>	14 (7)	-	5 (2)	-	2 (1)	-	
	<b>Ge- sen</b>	5 (100)	-	3 (60%)	-	8 (88.	1 (100%)	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
		%)		)		9%)	
	<b>Nicht gene- sen</b>	0 (0%)	-	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)
	<b>Gene- sen mit Folge- er- schei- nun- gen</b>	0 (0%)	-	2 (40%) )	-	1 (11. 1%)	0 (0%)
	<b>Töd- lich</b>	0 (0%)	-	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)
		<b>Febrile Neutropenie</b>		<b>Pneumonie Pseudomonas Aeruginosa</b>			-
		<b>lbru- tinib</b>	<b>Ofatu- tu- mum- ab</b>	<b>lbru- tinib</b>	<b>Ofatu- tumum mum- ab</b>	-	-
	<b>N</b>	4	8	5	5	-	-
	<b>Dauer in Tagen MW (SE)</b>	10 (9)	9 (5)	5 (2)	16 (2)	-	-
	<b>Gene-</b>	4	8	3	4	-	-

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>							
	<b>sen</b>	(100%)	(100%)	(60%)	(80.0%)			
	<b>Nicht gene- sen</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20.0%)	-	-	
	<b>Gene- sen mit Folger- schei- nun- gen</b>	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	-	-	
	<b>Töd- lich</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	
	Quelle: [16]							
	<p>Bei den unerwünschten Ereignissen <math>\geq</math> CTC-Grad 3 zeigte sich, dass der Großteil der unerwünschten Ereignisse in Grad 3 auftrat und nur wenige Patienten ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad von 4 oder 5 erlitten.</p> <p>Im Ibrutinib-Arm betrug der Anteil Patienten mit einem unerwünschten Ereignis in Grad 3 51,8 %. Im Ofatumumab wiesen 42,9 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis in Grad 3 auf.</p> <p>Eine weiterführende Analyse der unerwünschten Ereignisse aufgeteilt nach CTC-Graden <math>\geq</math> zeigt, dass sich die Mehrzahl der uner-</p>							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

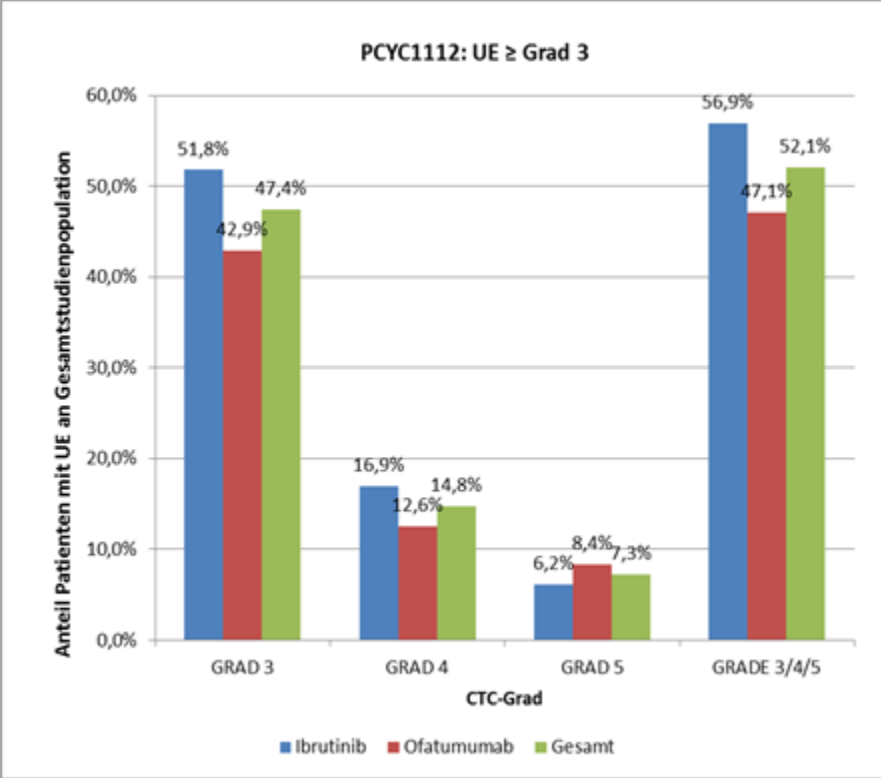
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>wünschten Ereignisse nur bis Grad 3 entwickeln (Abbildung 1).</p>  <table border="1"><caption>PCYC1112: UE ≥ Grad 3</caption><thead><tr><th>CTC-Grad</th><th>Ibrutinib (%)</th><th>Ofatumumab (%)</th><th>Gesamt (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>GRAD 3</td><td>51,8%</td><td>42,9%</td><td>47,4%</td></tr><tr><td>GRAD 4</td><td>16,9%</td><td>12,6%</td><td>14,8%</td></tr><tr><td>GRAD 5</td><td>6,2%</td><td>8,4%</td><td>7,3%</td></tr><tr><td>GRADE 3/4/5</td><td>56,9%</td><td>47,1%</td><td>52,1%</td></tr></tbody></table>	CTC-Grad	Ibrutinib (%)	Ofatumumab (%)	Gesamt (%)	GRAD 3	51,8%	42,9%	47,4%	GRAD 4	16,9%	12,6%	14,8%	GRAD 5	6,2%	8,4%	7,3%	GRADE 3/4/5	56,9%	47,1%	52,1%	
CTC-Grad	Ibrutinib (%)	Ofatumumab (%)	Gesamt (%)																			
GRAD 3	51,8%	42,9%	47,4%																			
GRAD 4	16,9%	12,6%	14,8%																			
GRAD 5	6,2%	8,4%	7,3%																			
GRADE 3/4/5	56,9%	47,1%	52,1%																			

Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse in Studie PCYC1112 aufgeteilt

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach CTC-Graden <math>\geq 3</math></p> <p>Einen CTC-Grad über 3 erreichte ein geringerer Anteil an Patienten der Studie. Sowohl im Ibrutinib- als auch im Ofatumumab-Arm waren weniger Patienten von einem unerwünschten Ereignis mit Grad 4 oder 5 betroffen. 16,9 % der Ibrutinib und 12,6 % der Ofatumumab-Patienten erlitten ein unerwünschtes Ereignis in Grad 4. Der Grad 5 wurde von 6,2 % der Patienten im Ibrutinib- und 8,4 % der Patienten im Ofatumumab-Arm erreicht.</p> <p>Des Weiteren berichtet eine aktuelle Publikation über Langzeitsicherheit von Ibrutinib über drei Jahre. Die Analysen stammen aus der Beobachtung der Patienten der einarmigen PCYC1102/1103 Studien über drei Jahre. Die Analyse zeigt, dass die Rate an UEs <math>\geq</math> Grad 3, aufgetreten bei <math>\geq 5</math> % der Patienten während der Therapie nach ein, zwei und drei Jahren, über die Zeit abnahm. Im zweiten und dritten Jahr nahm die Frequenz für Pneumonie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhoe und Fatigue über die Zeit ab während sie für Bluthochdruck und Vorhofflimmern konstant blieb [3].</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Janssen bittet den G-BA anzuerkennen, dass neben den zeitadjustierten Analysen auch die Analysen zur Dauer der SUE sowie die Outcomes der SUE keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigen. Zudem zeigt sich mit der Dauer der Behand-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lung ein Rückgang der meisten UE &gt; Grad 3. Darüber hinaus kann festgestellt werden, dass ein Großteil der Patienten sich in kurzer Zeit vollständig von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erholte. Eine Analyse der CTC-Grade zeigte, dass sich die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse bis Grad 3 entwickelten und ein geringerer Anteil an Patienten einen Grad von 4 oder 5 erreichten.</p>	
<p>G-BA-Bewertung AWG CLL, S. 44, Tabelle 11, Z. 6</p>	<p><b>Korrigierende Anmerkung</b></p> <p>Abschnitt 2.7.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz, Tabelle 11 (Lebensqualität)</p> <p>Anmerkung: <i>„Der generische Kern des FACIT-Fragebogens besteht aus den Domänen physisches Wohlbefinden (PWB), soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB). In der Studie MCD2001 wurde nur der Fatigue-spezifische Teil des Fragebogens, nicht aber der generische Teil verwendet.“</i></p> <p>Vermutlich irrtümlicherweise wurde hier vom G-BA eine Studie adressiert (MCD2001), die nicht Teil des Nutzendossiers von Ibrutinib war.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:            Änderung in „In der Studie PCYC1112-CA wurde nur der Fatigue-spezifische Teil des Fragebogens, nicht aber der generische Teil verwendet.“</p>	
<p>G-BA-Bewertung            AWG            CLL,            S. 81,            Z. 45-            S. 82,            Z. 3            und            S. 32,            Tabelle 8</p>	<p><b>Verzerrung durch Crossover</b></p> <p>In Abschnitt 3.2 „Endpunkte zur Wirksamkeit, Sekundäre und explorative Endpunkte (Mortalität)“ schreibt der GBA:  <i>Allerdings ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass im Ofatumumab-Arm ab dem 08. August 2013 ein Wechsel in den Ibrutinib-Arm möglich war. Patienten der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit, bei Krankheitsprogression eine Behandlung mit Ibrutinib zu erhalten. Gemäß den Angaben des pU ist eine Unterbindung eines solchen Crossovers aus ethischen Gründen nicht möglich. Bis zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off am 06. November 2013 hatten 29,1 % der Patienten der Kontrollgruppe von der Möglichkeit Gebrauch gemacht. Zum Zeitpunkt der finalen Auswertung für den Endpunkt Gesamtüberleben erhielten somit 57 Patienten der Kontrollgruppe Ibrutinib. Dieser Crossover kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt zuungunsten von Ibrutinib führen, das Verzerrungspotenzial ist unklar. Die Patientenrelevanz ist für diesen Endpunkt per se gegeben.</i></p>	<p>Patienten mit Progress unter Ofatumumab-Therapie konnten nach Einführung des dritten Protokoll-Amendements nach Zustimmung des Studienarztes in den Ibrutinib-Arm wechseln. Cross-over-Patienten wurden zum Zeitpunkt der ersten Ibrutinib-Gabe für die weiteren Analysen zensiert; in einer Sensitivitätsanalyse wurde diese Zensierung aufgehoben.</p> <p>Die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens bleiben hiervon unberührt.</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme:</p> <p>Janssen-Cilag betont, dass der Effekt des Cross Over zu einer Überschätzung des therapeutischen Effekts von Ofatumumab beiträgt, was zu einer Unterschätzung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab führt. Bemerkenswert ist, dass trotz des Cross Over der statistisch signifikante Überlebensvorteil von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab erhalten bleibt.</p> <p>Eine Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238;0,789); p &lt; 0,0049] war. Da der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium ist, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann, wird das Verzerrungspotenzial durch die Umstände der Erhebung nicht beeinflusst.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse, bei der Studienteilnehmer, die vom Ofatumumab-Arm in den Ibrutinib-Arm wechselten, von der Analyse ausgeschlossen wurden, bestätigte das verringerte Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab [HR (95 %-KI): 0,387 (0,216;0,695); p &lt; 0,0010].</p> <p>Insgesamt wird der Therapieeffekt durch das Cross Over zuungunsten von Ibrutinib beeinflusst und berührt aus diesem Grund nicht das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert. <b>Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben ist als niedrig anzu-</b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>sehen und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.</b>	
G-BA- Bewer- tung AWG CLL, S. 31, Z. 8-11	<p><b>Berücksichtigung des Endpunkts „anhaltende hämatologische Verbesserung“</b></p> <p>Im Abschnitt 2.7.1 „In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte“ schreibt der GBA:  <i>„Der sekundäre Endpunkt „Anhaltende hämatologische Verbesserung (Sustained Hematologic Improvement) ≥ 56 Tage ohne Bluttransfusion oder Wachstumsfaktoren“ wird vom pU als nicht patientenrelevant betrachtet, weshalb die Ergebnisse nur im Studienbericht dargestellt, aber nicht als Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wurden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:            Janssen-Cilag schlägt vor, eine „Anhaltende hämatologische Verbesserung (Sustained Hematologic Improvement) ≥ 56 Tage ohne Bluttransfusion oder Wachstumsfaktoren“ als patientenrelevanten Endpunkt zur Herleitung des Zusatznutzens heranzuziehen und liefert hierzu Ergebnisse.</p> <p>Tabelle 10: Operationalisierung des Endpunkts <i>Anhaltende hämatologische Verbesserung</i></p>	Der Endpunkt „anhaltende hämatologische Verbesserung“ ist für die Herleitung des Zusatznutzens nicht heranzuziehen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="282 536 398 571">Studie</th> <th data-bbox="405 536 1155 571">Operationalisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="282 576 398 991">PCYC-1112-CA</td> <td data-bbox="405 576 1155 991"> <p>Anhaltende hämatologische Verbesserung wird als hämatologische Verbesserung definiert, die kontinuierlich über einen Zeitraum von <b>≥ 56 Tagen ohne Bluttransfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren</b> besteht. Folgende Kriterien müssen hierzu erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytenzahl: &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/l bei <i>Baseline</i>-Werten ≤ 100 x 10<sup>9</sup>/l oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i></li> <li>• Hämoglobin: &gt; 11 g/dl bei <i>Baseline</i>-Werten ≤ 11 g/dl oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i></li> <li>• ANC &gt; 1,5 x 10<sup>9</sup>/l bei <i>Baseline</i>-Werten ≤ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i>.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="282 995 1155 1078"> <p>Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA ANC: <i>Absolute neutrophil count</i> (Anzahl neutrophiler Granulozyten)</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Sowohl im Ibrutinib-Arm als auch im Ofatumumab-Arm wurde bei einer vergleichbaren Anzahl an Studienteilnehmern Transfusionen von Blutprodukten und die Gabe hämatopoietischer Wachstumsfaktoren dokumentiert. Mehr als ein Drittel der Studienpopulation war demnach während der Studie von einer Bluttransfusion betroffen. Aus diesem Grund ist eine Verlängerung der Zeit ohne Bluttransfusion für einen Teil der CLL-Population von Bedeutung.</p>	Studie	Operationalisierung	PCYC-1112-CA	<p>Anhaltende hämatologische Verbesserung wird als hämatologische Verbesserung definiert, die kontinuierlich über einen Zeitraum von <b>≥ 56 Tagen ohne Bluttransfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren</b> besteht. Folgende Kriterien müssen hierzu erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytenzahl: &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/l bei <i>Baseline</i>-Werten ≤ 100 x 10<sup>9</sup>/l oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i></li> <li>• Hämoglobin: &gt; 11 g/dl bei <i>Baseline</i>-Werten ≤ 11 g/dl oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i></li> <li>• ANC &gt; 1,5 x 10<sup>9</sup>/l bei <i>Baseline</i>-Werten ≤ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i>.</li> </ul>	<p>Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA ANC: <i>Absolute neutrophil count</i> (Anzahl neutrophiler Granulozyten)</p>		
Studie	Operationalisierung							
PCYC-1112-CA	<p>Anhaltende hämatologische Verbesserung wird als hämatologische Verbesserung definiert, die kontinuierlich über einen Zeitraum von <b>≥ 56 Tagen ohne Bluttransfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren</b> besteht. Folgende Kriterien müssen hierzu erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytenzahl: &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/l bei <i>Baseline</i>-Werten ≤ 100 x 10<sup>9</sup>/l oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i></li> <li>• Hämoglobin: &gt; 11 g/dl bei <i>Baseline</i>-Werten ≤ 11 g/dl oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i></li> <li>• ANC &gt; 1,5 x 10<sup>9</sup>/l bei <i>Baseline</i>-Werten ≤ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i>.</li> </ul>							
<p>Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA ANC: <i>Absolute neutrophil count</i> (Anzahl neutrophiler Granulozyten)</p>								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Alle in die Studie eingebrachten Patienten mussten Thrombozytenwerte <math>\geq 30.000/\mu\text{l}</math> zu Studienbeginn aufweisen. Im Ibrutinib-Arm wiesen 38,5 % (74 von 192) der Patienten eine Thrombozytopenie <math>&lt; 100.000/\mu\text{l}</math> auf, wohingegen im Ofatumumab-Arm 32,9 % (62 von 188) eine Thrombozytopenie hatten. Bei Betrachtung der Durchschnittswerte zu <i>Baseline</i> zeigt sich, dass Ibrutinib-Patienten auch geringere mittlere Ausgangswerte für Thrombozyten zum Studieneinschluss hatten (<math>63.900/\mu\text{l}</math> vs. <math>69.016/\mu\text{l}</math>) (Tabelle 11). Somit bestand zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses für Patienten des Ibrutinib-Armes ein höheres Risiko eine therapiebezogene, transfusionsbedürftige Thrombozytopenie zu erleiden. Somit ist der Effekt häufiger Transfusionsfreiheit im Ibrutinib-Arm nicht durch ein Ungleichgewicht zugunsten der Ibrutinib-Patienten zu erklären, sondern als unmittelbarer Behandlungserfolg von Ibrutinib zu verstehen ist.</p> <p>Tabelle 11: Thrombozytenausgangswerte gemäß Behandlungsarm PCYC-1112</p> <table border="1" data-bbox="280 1173 1131 1388"> <thead> <tr> <th></th> <th>Thrombozyten-Subgruppe</th> <th>Anzahl</th> <th>Mittelwert [<math>\mu\text{l}</math>]</th> <th>Standardabweichung [<math>\mu\text{l}</math>]</th> <th>Median [<math>\mu\text{l}</math>]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td><math>&lt; 100.000/\mu\text{l}</math></td> <td>74</td> <td>63.900</td> <td>21.600</td> <td>65.500</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td><math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math></td> <td>118</td> <td>165.300</td> <td>60.500</td> <td>148.500</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>alle</td> <td>192</td> <td>126.200</td> <td>69.700</td> <td>116.500</td> </tr> </tbody> </table>		Thrombozyten-Subgruppe	Anzahl	Mittelwert [ $\mu\text{l}$ ]	Standardabweichung [ $\mu\text{l}$ ]	Median [ $\mu\text{l}$ ]	Ibrutinib	$< 100.000/\mu\text{l}$	74	63.900	21.600	65.500	Ibrutinib	$\geq 100.000/\mu\text{l}$	118	165.300	60.500	148.500	Ibrutinib	alle	192	126.200	69.700	116.500	
	Thrombozyten-Subgruppe	Anzahl	Mittelwert [ $\mu\text{l}$ ]	Standardabweichung [ $\mu\text{l}$ ]	Median [ $\mu\text{l}$ ]																					
Ibrutinib	$< 100.000/\mu\text{l}$	74	63.900	21.600	65.500																					
Ibrutinib	$\geq 100.000/\mu\text{l}$	118	165.300	60.500	148.500																					
Ibrutinib	alle	192	126.200	69.700	116.500																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>														
	ibrutinib	fehlend	3												
	Ofatumumab	< 100.000/µl	62	69.016	19.756	72.000									
	Ofatumumab	≥ 100.000/µl	126	170.381	59.434	154.000									
	Ofatumumab	alle	188	137.000	69.100	122.000									
	Ofatumumab	fehlend	8												
	Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA														
	<p>In Tabelle 13 sind die Daten zur anhaltenden hämatologischen Verbesserung derjenigen Studienteilnehmer dargestellt, die zur <i>Baseline</i> eine Zytopenie aufwiesen. Im Ibrutinib-Arm kam es insgesamt statistisch signifikant häufiger zu einer anhaltenden Verbesserung der ANC-Werte (<math>p = 0,0047</math>) und der Thrombozyten-Werte (<math>p &lt; 0,0001</math>). Grundlage der Anwendung von Wachstumsfaktoren in der PCYC-1112 war die Leitlinienpublikation von Smith, T.J. JCO 2006 [22]. Gemäß der Empfehlung sollen Patienten mit Neutropenie und Fieber mit Wachstumsfaktoren behandelt werden, die ein hohes Risiko für infektionsbedingte Komplikationen oder die prädiktive prognostische Faktoren haben, die mit einem schlechten Behandlungsergebnis assoziiert sind.</p> <p>Eine Gabe von Thrombopoietin war in den ersten sechs Monaten nicht erlaubt.</p>														
	Tabelle 12: Zusammenfassung der Anwendung von Bluttransfusionen und														

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Wachstumsfaktoren in der Studie PCYC-1112</p> <table border="1" data-bbox="280 566 1151 911"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 566 568 675">Studie PCYC1112-CA</th> <th data-bbox="568 566 857 675">Ibrutinib (N=195) n (%)</th> <th data-bbox="857 566 1151 675">Ofatumumab (N=196) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 675 568 754">Transfusion von Blutprodukten</td> <td data-bbox="568 675 857 754">75 (38,5)</td> <td data-bbox="857 675 1151 754">71 (36,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 754 568 863">Anwendung hämatopoietischer Wachstumsfaktoren</td> <td data-bbox="568 754 857 863">35 (17,9)</td> <td data-bbox="857 754 1151 863">39 (19,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 863 1151 911">Quelle: Studienbericht PCYC1112</p> <p data-bbox="280 954 1151 1189">Auch die Hämoglobin-Werte der Studienteilnehmer mit Zytopenie zur <i>Baseline</i> verbesserten sich anhaltend, wenn auch nicht statistisch signifikant im Vergleich zu Teilnehmern des Ofatumumab-Arms. Insgesamt zeigten 69,4 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms eine anhaltende Verbesserung der Zytopenie sowie eine Transfusionsunabhängigkeit über <math>\geq 56</math> Tage gegenüber 43,1 % der Teilnehmer des Ofatumumab-Arms (<math>p &lt; 0,0001</math>) (Tabelle 13).</p> <p data-bbox="280 1225 1151 1289">Tabelle 13: Anhaltende hämatologische Verbesserung (ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie zur Baseline)</p>	Studie PCYC1112-CA	Ibrutinib (N=195) n (%)	Ofatumumab (N=196) n (%)	Transfusion von Blutprodukten	75 (38,5)	71 (36,2)	Anwendung hämatopoietischer Wachstumsfaktoren	35 (17,9)	39 (19,9)	
Studie PCYC1112-CA	Ibrutinib (N=195) n (%)	Ofatumumab (N=196) n (%)									
Transfusion von Blutprodukten	75 (38,5)	71 (36,2)									
Anwendung hämatopoietischer Wachstumsfaktoren	35 (17,9)	39 (19,9)									

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	<b>Studie PCYC1112-CA</b>	<b>lbrutinib (N=195) n (%)</b>	<b>Ofatumumab (N=196) n (%)</b>	<b>OR (95 %-KI) p-Wert<sup>a</sup></b>	
	<b>Wert zur Baseline</b>				
	ANC, n	41	38	3,76 (1,476;9,551); 0,0047	
	anhaltende Verbesserung, n (%)	26 (63,4)	12 (31,6)		
	Hämoglobin, n	89	86	1,51 (0,825;2,758); 0,1815	
	anhaltende Verbesserung, n (%)	42 (47,2)	32 (37,2)		
	Thrombozyten, n	74	64	9,01 (4,137;19,640); < 0,0001	
	anhaltende Verbesserung, n (%)	53 (71,6)	14 (21,9)		
	Zytopenie, n	124	123	2,99 (1,772;5,04); < 0,0001	
	anhaltende Verbesserung, n (%)	86 (69,4)	53 (43,1)		
	Quelle: Studienbericht PCYC1112, Table 17 a: lbrutinib vs. Ofatumumab, Chi-Quadrat-Test ANC: <i>Absolute neutrophil count</i> (Anzahl neutrophiler Granulozyten)				
	Diese Ergebnisse werden bei Betrachtung der Gesamtpopulation als Sensitivitätsanalyse bestätigt, in der ein größerer Anteil der Studienteilnehmer des lbrutinib-Arms eine anhaltende hämatologische Verbesserung zeigte als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>(Tabelle 14).</p> <p>Tabelle 14: Anteil Studienteilnehmer mit anhaltender hämatologischer Verbesserung (ITT-Population)</p> <table border="1" data-bbox="277 738 1153 1241"> <thead> <tr> <th>Studie PCYC1112-CA</th> <th>lbrutinib (N=195) n (%)</th> <th>Ofatumumab (N=196) n (%)</th> <th>OR (95 %-KI)) p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ANC</td> <td>52 (26,7)</td> <td>19 (9,7)</td> <td>3,38 (1,916;5,988); &lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobin</td> <td>42 (21,5)</td> <td>32 (16,3)</td> <td>1,41 (0,845;2,343); 0,1883</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td>60 (30,8)</td> <td>19 (9,7)</td> <td>4,14 (2,359;7,265); &lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Eines der oben genannten</td> <td>101 (51,8)</td> <td>58 (29,6)</td> <td>2,56 (1,686;3,874); &lt;0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Studienbericht PCYC1112, Table 16  a:lbrutinib vs. Ofatumumab, Chi-Quadrat-Test  ANC: <i>Absolute neutrophil count</i>; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Population;  n: Anzahl Studienteilnehmer mit anhaltender hämatologischer Verbesserung</p>	Studie PCYC1112-CA	lbrutinib (N=195) n (%)	Ofatumumab (N=196) n (%)	OR (95 %-KI)) p-Wert <sup>a</sup>	ANC	52 (26,7)	19 (9,7)	3,38 (1,916;5,988); <0,0001	Hämoglobin	42 (21,5)	32 (16,3)	1,41 (0,845;2,343); 0,1883	Thrombozyten	60 (30,8)	19 (9,7)	4,14 (2,359;7,265); <0,0001	Eines der oben genannten	101 (51,8)	58 (29,6)	2,56 (1,686;3,874); <0,0001	
Studie PCYC1112-CA	lbrutinib (N=195) n (%)	Ofatumumab (N=196) n (%)	OR (95 %-KI)) p-Wert <sup>a</sup>																			
ANC	52 (26,7)	19 (9,7)	3,38 (1,916;5,988); <0,0001																			
Hämoglobin	42 (21,5)	32 (16,3)	1,41 (0,845;2,343); 0,1883																			
Thrombozyten	60 (30,8)	19 (9,7)	4,14 (2,359;7,265); <0,0001																			
Eines der oben genannten	101 (51,8)	58 (29,6)	2,56 (1,686;3,874); <0,0001																			



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>														
	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Für den Endpunkt <i>Anhaltende hämatologische Verbesserung</i> wurden Analysen der präspezifizierten Subgruppen durchgeführt. Die oben genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, RAI-Stadium, <i>ECOG Performance-Status</i> bei Randomisierung, <i>Bulky Disease</i> (Tumormasse), Anzahl an Vortherapien, refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie), del17p, del11q, <math>\beta_2</math>-Mikroglobulin zur <i>Baseline</i> dargestellt. Vergleiche der Subgruppen wurden anhand eines Log-rank-test durchgeführt. Die Ergebnisse der Interaktionstests sind in Tabelle 15 und Tabelle 7 aufgeführt. Für alle Subgruppenanalysen ist anzumerken, dass die Studie hierfür nicht gepowert war und die Ergebnisse somit mit Vorsicht zu interpretieren sind.</p> <p>Tabelle 15: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts <i>Anhaltende hämatologische Verbesserung</i> (ITT-Population, Studienteilnehmer mit Zytopenie zur <i>Baseline</i>), p-Werte</p> <table border="1" data-bbox="277 1150 1167 1372"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt \ Subgruppe</th> <th colspan="4">Anhaltende hämatologische Verbesserung</th> </tr> <tr> <th>ANC</th> <th>Hämoglobin</th> <th>Thrombozyten</th> <th>jegliche Zytopenie zur <i>Baseline</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter ( &lt; 65 J vs. ≥ 65 J.)</td> <td>0,9941</td> <td>0,0668</td> <td>0,0377</td> <td>0,1108</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt \ Subgruppe	Anhaltende hämatologische Verbesserung				ANC	Hämoglobin	Thrombozyten	jegliche Zytopenie zur <i>Baseline</i>	Alter ( < 65 J vs. ≥ 65 J.)	0,9941	0,0668	0,0377	0,1108	
Endpunkt \ Subgruppe	Anhaltende hämatologische Verbesserung															
	ANC	Hämoglobin	Thrombozyten	jegliche Zytopenie zur <i>Baseline</i>												
Alter ( < 65 J vs. ≥ 65 J.)	0,9941	0,0668	0,0377	0,1108												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Geschlecht</b> (m, w)	0,8027	0,4322	0,3018	0,1508	
	<b>Ethnizität</b> (weiß vs. andere)	0,4263	0,3732	0,4676	0,5863	
	<b>Ethnizität</b> (schwarz vs. andere)	0,7304	-	0,4127	0,3001	
	<b>Region</b> (US vs. Europe vs. Australien)	0,825	0,3502	0,6017	0,2226	
	<b>RAI-Stadium</b> (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,3806	0,3665	0,6114	0,7858	
	<b>Baseline ECOG PS</b> (0 vs. 1 vs. 2)	0,1847	0,9744	0,1088	0,4712	
	<b>Bulky Disease (Tumor- masse)</b> (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9007	0,6943	0,3595	0,8898	
	<b>Anzahl an Vortherapien</b> (< 3 vs. ≥ 3)	0,1704	0,8527	0,451	0,8676	
	<b>refraktäre Erkrankung</b> (ja vs. nein)	0,8355	0,1044	0,4912	0,5027	
	<b>del17p</b> (ja vs. nein)	0,551	0,0188	0,1443	0,003	
	<b>del11q</b> (ja vs. nein)	0,7888	0,9412	0,8417	0,6592	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>					
	<p><b>β<sub>2</sub>-Mikroglobulin zur <i>Baseline</i></b> (≤ 3,5 mg/l vs. &gt; 3,5 mg/l)</p>	0,6177	0,3113	0,9802	0,618	
	<p>Quelle: [17]</p> <p>Für die Teilnehmer, die einen ANC von ≤ 1,5 x 10/L zur <i>Baseline</i> aufwiesen, gab es Hinweise auf Effektmodifikation hinsichtlich der anhaltenden hämatologischen Verbesserung durch den ECOG-<i>Performance Status</i> zur <i>Baseline</i> sowie durch die Anzahl an Vortherapien. Hinweise auf Effektmodifikation gab es weiterhin in den Subgruppen Alter und refraktäre Erkrankung für Studienteilnehmer mit einem Hämoglobinwert ≤ 11 g/dl. Für Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenwert ≤ 100 x 10/l gab es Hinweise auf Effektmodifikation hinsichtlich der anhaltenden hämatologischen Verbesserung durch den ECOG-<i>Performance Status</i> zur <i>Baseline</i> und der 17p-Deletion. Bei der Berücksichtigung der Studienteilnehmer mit jeglicher Zytopenie zur <i>Baseline</i> gab es Hinweise auf Effektmodifikation in den Subgruppen Alter und Geschlecht (Tabelle 15).</p> <p>Belege für eine Effektmodifikation hinsichtlich der anhaltenden hämatologischen Verbesserung gab es in der Subgruppe 17p-Deletion sowohl für die Teilnehmer, die einen Hämoglobinwert ≤ 11 g/dl zur <i>Baseline</i> aufwiesen (p = 0,0188), als auch bei Betrachtung der Population mit jeglicher Zytopenie zur <i>Baseline</i> (p = 0,003). Einen weiteren Beleg auf Effektmodifikation gab es für die Subgruppe Alter bei den Studienteilnehmern, die zur <i>Baseline</i></p>					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<p>einen Thrombozytenwert von <math>\leq 100 \times 10^9/L</math> aufwiesen (<math>p = 0,0377</math>) (Tabelle 15).</p> <p>Tabelle 16: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Anhaltende hämatologische Verbesserung (ITT-Population), p-Werte</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe \ Endpunkt</th> <th colspan="4">Anhaltende hämatologische Verbesserung</th> </tr> <tr> <th>ANC</th> <th>Hämo- mo- globin</th> <th>Throm- bozyten</th> <th>jegliche hä- matologische Verbesserung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Alter</b> (<math>&lt; 65</math> J vs. <math>\geq 65</math> J.)</td> <td>0,6646</td> <td>0,3156</td> <td>0,3459</td> <td>0,2733</td> </tr> <tr> <td><b>Geschlecht</b> (m, w)</td> <td>0,7217</td> <td>0,3386</td> <td>0,492</td> <td>0,1036</td> </tr> <tr> <td><b>Ethnizität</b> (weiß vs. andere)</td> <td>0,3482</td> <td>0,8849</td> <td>0,1301</td> <td>0,1789</td> </tr> <tr> <td><b>Ethnizität</b> (schwarz vs. andere)</td> <td>0,3354</td> <td>-</td> <td>0,3855</td> <td>0,8015</td> </tr> <tr> <td><b>Region</b> (US vs. Europa vs. Australien)</td> <td>0,6282</td> <td>0,474</td> <td>0,6529</td> <td>0,4997</td> </tr> <tr> <td><b>RAI-Stadium</b></td> <td>0,1862</td> <td>0,8485</td> <td>0,8045</td> <td>0,3867</td> </tr> <tr> <td><b>Baseline ECOG PS</b> (0 vs. 1 vs. 2)</td> <td>0,1944</td> <td>0,9534</td> <td>0,0658</td> <td>0,9633</td> </tr> <tr> <td><b>Bulky Disease (Tumormasse)</b></td> <td>0,925</td> <td>0,0977</td> <td>0,8033</td> <td>0,2452</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe \ Endpunkt	Anhaltende hämatologische Verbesserung				ANC	Hämo- mo- globin	Throm- bozyten	jegliche hä- matologische Verbesserung	<b>Alter</b> ( $< 65$ J vs. $\geq 65$ J.)	0,6646	0,3156	0,3459	0,2733	<b>Geschlecht</b> (m, w)	0,7217	0,3386	0,492	0,1036	<b>Ethnizität</b> (weiß vs. andere)	0,3482	0,8849	0,1301	0,1789	<b>Ethnizität</b> (schwarz vs. andere)	0,3354	-	0,3855	0,8015	<b>Region</b> (US vs. Europa vs. Australien)	0,6282	0,474	0,6529	0,4997	<b>RAI-Stadium</b>	0,1862	0,8485	0,8045	0,3867	<b>Baseline ECOG PS</b> (0 vs. 1 vs. 2)	0,1944	0,9534	0,0658	0,9633	<b>Bulky Disease (Tumormasse)</b>	0,925	0,0977	0,8033	0,2452	
Subgruppe \ Endpunkt	Anhaltende hämatologische Verbesserung																																																		
	ANC	Hämo- mo- globin	Throm- bozyten	jegliche hä- matologische Verbesserung																																															
<b>Alter</b> ( $< 65$ J vs. $\geq 65$ J.)	0,6646	0,3156	0,3459	0,2733																																															
<b>Geschlecht</b> (m, w)	0,7217	0,3386	0,492	0,1036																																															
<b>Ethnizität</b> (weiß vs. andere)	0,3482	0,8849	0,1301	0,1789																																															
<b>Ethnizität</b> (schwarz vs. andere)	0,3354	-	0,3855	0,8015																																															
<b>Region</b> (US vs. Europa vs. Australien)	0,6282	0,474	0,6529	0,4997																																															
<b>RAI-Stadium</b>	0,1862	0,8485	0,8045	0,3867																																															
<b>Baseline ECOG PS</b> (0 vs. 1 vs. 2)	0,1944	0,9534	0,0658	0,9633																																															
<b>Bulky Disease (Tumormasse)</b>	0,925	0,0977	0,8033	0,2452																																															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<table border="1" data-bbox="280 528 1158 954"> <tr> <td data-bbox="280 528 638 564">(&lt; 5 cm vs. ≥ 5 cm)</td> <td data-bbox="645 528 745 564"></td> <td data-bbox="752 528 853 564"></td> <td data-bbox="860 528 960 564"></td> <td data-bbox="967 528 1068 564"></td> <td data-bbox="1075 528 1158 564"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 569 638 635"><b>Anzahl an Vortherapien</b> (&lt; 3 vs. ≥ 3)</td> <td data-bbox="645 569 745 635">0,2554</td> <td data-bbox="752 569 853 635">0,5141</td> <td data-bbox="860 569 960 635">0,7466</td> <td data-bbox="967 569 1068 635"></td> <td data-bbox="1075 569 1158 635">0,4901</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 639 638 705"><b>refraktäre Erkrankung</b> (ja vs. nein)</td> <td data-bbox="645 639 745 705">0,446</td> <td data-bbox="752 639 853 705">0,4542</td> <td data-bbox="860 639 960 705">0,2318</td> <td data-bbox="967 639 1068 705"></td> <td data-bbox="1075 639 1158 705">0,6678</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 710 638 775"><b>del17p</b> (ja vs. nein)</td> <td data-bbox="645 710 745 775">0,1772</td> <td data-bbox="752 710 853 775">0,0044</td> <td data-bbox="860 710 960 775">0,0354</td> <td data-bbox="967 710 1068 775"></td> <td data-bbox="1075 710 1158 775">0,0012</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 780 638 845"><b>del11q</b> (ja vs. nein)</td> <td data-bbox="645 780 745 845">0,1262</td> <td data-bbox="752 780 853 845">0,4311</td> <td data-bbox="860 780 960 845">0,7826</td> <td data-bbox="967 780 1068 845"></td> <td data-bbox="1075 780 1158 845">0,352</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 850 638 954"><b>β<sub>2</sub>-Mikroglobulin zur Baseline</b> (≤ 3,5 mg/l vs. &gt; 3,5 mg/l)</td> <td data-bbox="645 850 745 954">0,8522</td> <td data-bbox="752 850 853 954">0,0157</td> <td data-bbox="860 850 960 954">0,6746</td> <td data-bbox="967 850 1068 954"></td> <td data-bbox="1075 850 1158 954">0,2642</td> </tr> </table> <p data-bbox="280 997 1158 1129">Bei Betrachtung der ITT-Population zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikation hinsichtlich der anhaltenden hämatologischen Verbesserung für die Subgruppen Geschlecht, Ethnizität, RAI-Stadium, <i>Baseline</i> ECOG, Bulky Disease, 11q-Deletion sowie 17p-Deletion.</p> <p data-bbox="280 1134 1158 1367">Belege für Effektmodifikation gab es in den Subgruppen 17p-Deletion für Studienteilnehmer, die eine anhaltende Verbesserung der Hämoglobinwerte aufwiesen (p = 0,004), sowie für die Studienteilnehmer die eine Verbesserung der Thrombozytenwerte erreichten (p = 0,0354) und für diejenigen die eine Verbesserung jeglicher Zytopenie erreichten (p = 0,0012). Einen weiteren Beleg für Effektmodifikation gab es für die Subgruppe β<sub>2</sub>-Mikroglobulin zur</p>					(< 5 cm vs. ≥ 5 cm)						<b>Anzahl an Vortherapien</b> (< 3 vs. ≥ 3)	0,2554	0,5141	0,7466		0,4901	<b>refraktäre Erkrankung</b> (ja vs. nein)	0,446	0,4542	0,2318		0,6678	<b>del17p</b> (ja vs. nein)	0,1772	0,0044	0,0354		0,0012	<b>del11q</b> (ja vs. nein)	0,1262	0,4311	0,7826		0,352	<b>β<sub>2</sub>-Mikroglobulin zur Baseline</b> (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)	0,8522	0,0157	0,6746		0,2642	
(< 5 cm vs. ≥ 5 cm)																																										
<b>Anzahl an Vortherapien</b> (< 3 vs. ≥ 3)	0,2554	0,5141	0,7466		0,4901																																					
<b>refraktäre Erkrankung</b> (ja vs. nein)	0,446	0,4542	0,2318		0,6678																																					
<b>del17p</b> (ja vs. nein)	0,1772	0,0044	0,0354		0,0012																																					
<b>del11q</b> (ja vs. nein)	0,1262	0,4311	0,7826		0,352																																					
<b>β<sub>2</sub>-Mikroglobulin zur Baseline</b> (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)	0,8522	0,0157	0,6746		0,2642																																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Baseline</i> bei Betrachtung der Studienpopulation mit einer Verbesserung der Hämoglobinwerte (<math>p = 0,0157</math>) (Tabelle 16).</p> <p><u>Fazit:</u> Der Vorteil der hier aufgezeigten anhaltenden hämatologischen Verbesserung verbunden mit einer Transfusionsfreiheit bei Thrombozytopenie oder Zytokinfreiheit bei Neutropenie von mindestens 56 Tagen stellt eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Janssen-Cilag bittet daher den G-BA, diese hier dargestellten Ergebnisse für den Endpunkt <i>anhaltende hämatologische Verbesserung</i> bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
<p>G-BA-Bewertung AWG CLL, S. 83, Z 34-38</p>	<p><b>Übertragbarkeit Ergebnisse auf Erstlinienpatienten mit 17p-Deletion</b></p> <p>Im Abschnitt 3.2.1 „Zusammenfassende Einschätzung zu den Wirksamkeitsendpunkten“ findet sich folgende Anmerkung des G-BA: Der G-BA gibt zur Übertragbarkeit der Studienpopulation aus der Studie PCYC-1112-CA auf die Erstlinienpopulation an, dass für Erstlinienpatienten mit 17p-Deletion nur begrenzt Daten vorliegen. <i>„Für Erstlinienpatienten mit 17p- Deletion bzw. TP53-Mutation liegen somit nur begrenzt Daten vor. Zwar zeigt sich ein Überlebens-</i></p>	<p>Für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Erstlinienbehandlung mit einer Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, liegen keine relevanten Studiendaten zur Behandlung mit Ibrutinib vor. Nur 2 Patienten in der einarmigen Studie PCYC-1102-CA waren therapienaiv und wiesen gleichzeitig eine entsprechende Mutation auf.</p> <p>Grundlage der Zulassung für diese Teilindikation sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen der Studie PCYC-1112-CA (vorbehandelte Patienten) zu den Endpunkten Gesamt-</p>

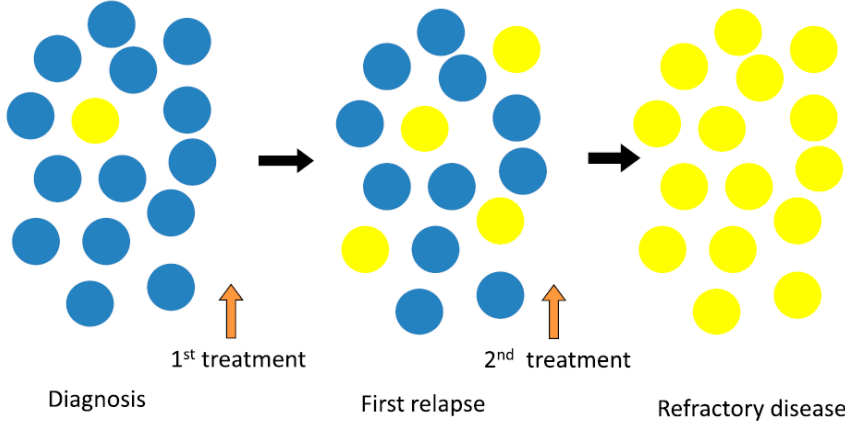
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>vorteil im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien mit Patienten der vorliegenden Indikation, jedoch können weder das Ausmaß noch die Ergebnissicherheit des Vorteils von Ibrutinib bestimmt werden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im EPAR von Ibrutinib weist die EMA darauf hin, dass die positiven Ergebnisse bei vorbehandelten Patienten auf nicht-vorbehandelte Patienten zu übertragen sind. Dabei hält die EMA folgendes fest: <i>„The results from studies conducted in the CLL indication are of high clinical relevance. The activity of ibrutinib was demonstrated across trials. The positive results in the high risk patients with del17p / TP53 mutations are of particular importance and support an indication in first line for those patients who are unsuitable for chemo-immunotherapy.“</i> [8, 9]</p> <p>Das Konzept der Therapielinien, das auf einen zeitlichen Ablauf unterschiedlicher Therapien in der Gesamtbehandlung einer CLL abzielt, erweist sich als nicht geeignet die Übertragbarkeit von klinischen Ergebnissen auf die Wirksamkeit von Ibrutinib bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation in Erstlinientherapie beurteilen zu können. Von Bedeutung ist vielmehr das Vorhandensein von Subklonen mit oben genannten Mutationen. Es liegt wissenschaftliche Evidenz dafür vor, dass Zellen, die eine</p>	<p>überleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen und Nebenwirkungen, unterstützt durch die Ergebnisse der Studie PCYC-1102-CA. Insbesondere für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation zeigten sich laut EMA deutliche und über das Subgruppenmerkmal hinweg konsistente Behandlungseffekte. Aus Sicht der EMA ist es hinreichend plausibel, dass auch Erstlinien-Patienten mit Hochrisikoprofil von einer Ibrutinib-Behandlung profitieren, das heißt es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen.</p> <p>Da die Übertragung von Studienergebnissen von vorbehandelten auf unbehandelte Patienten mit erheblichen Unsicherheiten einhergeht, deren Ausmaß nicht mit ausreichender Sicherheit bestimmt werden kann, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ibrutinib in dieser Teilindikation nicht möglich ist.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>17p-Deletion oder einer TP53-Mutation tragen in der Erst- und Zweitlinie identisch sind. Bei Anwesenheit von unterschiedlichen Zellklonen, die sich genotypisch unterscheiden, ist es möglich, dass einzelne Zellklone nicht von einer Erstlinientherapie eliminiert werden. Diese Subklone spielen beim Erkrankungsverlauf zunächst eine untergeordnete Rolle. So können z.B. Zellen mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation in einer Erstlinientherapie selektiert werden und bei einem Rezidiv für das Wiederauftreten der Erkrankung verantwortlich sein.</p>	



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Clonal selection and expansion of <i>TP53</i>-mutated subclones during the clinical course of CLL. Yellow circles indicate the <i>TP53</i>-mutated CLL cell which expands through the disease course from below the level of conventional detection methods at diagnosis to become the dominant population in refractory disease. Blue circles indicate the non-<i>TP53</i>-mutated CLL cell which is the dominant clone at diagnosis but is subsequently replaced by the <i>TP53</i>-mutated subclone.</p> <p>Abbildung 2: Klonale Selektion nach einer Chemotherapie [6]</p> <p>Rossi et al konnten in einer Studie mit 309 nicht-vorbehandelten CLL Patienten in 9 % der Patienten (28/309) einen sehr kleinen (very small subclone) <i>TP53</i>-mutierten Subklon nachweisen. In Langzeitanalysen konnten Rossi et al. zeigen, dass sich dieser Subklon im Verlauf und bei Rezidiv (nach Chemo(immun)therapie)</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum dominanten Klon entwickelt und somit eine Chemotherapieresistenz bedingt [21].</p> <p>Ebenso gibt es Publikationen über die Selektion der del17p13 Mutation im Verlauf der Chemotherapie:</p> <p>Stilgenbauer et al. untersuchten verschiedene klonale Aberrationen bei CLL-Patienten und deren Entwicklung (N=64). In dieser Studie wurden drei erworbene del17p-Klone nachgewiesen. Unter Chemoimmuntherapie (R-FC) nahm der prozentuale Anteil der Zellklone zu (von 37 % auf 76 %, 26 % auf 73 %, 46 % auf 64 % nach 2-14 Monaten), was ebenfalls für eine Selektion dieser Chemo(immun)therapieresistenten Zellklone spricht [23].</p> <p>Eine weitere detaillierte Analyse zur Therapie-induzierten klonalen Evolution von TP53-Mutationen erschien 2014 in <i>Leukemia</i>: J. Malcikova et al. untersuchten 330 Patienten. Die statistische Analyse ergab, dass das Risiko, des Auftretens einer TP53-Mutation bei unbehandelten Patienten nur 1 % betrug, während das entsprechende Risiko mit 17 % bei Patienten, welche mit Chemo(immun)therapie behandelt worden waren, deutlich höher war. Ein zweiter Teil der Untersuchung zur Entwicklung oder klonalen Selektion der TP53-Mutation wurde bei 20 Patienten durchgeführt, welche nach einer Chemoimmuntherapie TP53-Mutationen aufgewiesen. Hier konnte gezeigt werden, dass bei 18 von 20 Patienten (90 %) im initialen Biopsiematerial bereits vor dieser Therapie (10 Patienten waren therapienaiv, 10 Patienten hatten bereits 1-2</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vortherapien) ein kleiner, sogenannter <i>minor-proportion</i> Subklon vorgelegen hatte. Bei vielen Patienten lagen sogar mehrere <i>minor-proportion</i> Mutationen vor. Während bei manchen Patienten der Subklon bereits nach der ersten Chemo(immun)therapie dominant wurde, konnte eine klonale Selektion durchaus auch in späteren Therapielinien stattfinden. Die Geschwindigkeit der klonalen Selektion variierte intraindividuell. In der Regel wurden die <i>minor Proportion</i> Subklone im weiteren Verlauf dominant und sprachen nicht mehr auf eine Chemo(immun)therapie an [19].</p> <p>Da bei der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren eine Zerstörung der malignen Zellen stattfindet, ist davon auszugehen, dass im Falle der ungünstigen prognostischen Parameter 17p-Deletion oder TP53-Mutation der dominierende Klon auch unter einer Ibrutinib-Erstlinientherapie komplett eliminiert wird.</p> <p>Für Ibrutinib konnte in einer Phase II-Studie gezeigt werden, dass sich das Ansprechen auf eine Therapie bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten mit del17p/TP53 nicht unterscheidet. So sprachen 32 der 33 (97 %) nicht-vorbehandelten und 12 der 15 (80 %) vorbehandelten Patienten auf die Therapie mit Ibrutinib an [10].</p> <p>Durch das oben beschriebene Selektions-Phänomen und die beschriebenen Ergebnisse aus einer Phase II-Studie sind die Ergebnisse und die Effekte einer Ibrutinib-Therapie aus einer Zweitlinientherapie auf die Effekte einer Erstlinientherapie übertragbar.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-Ba- Bewer- tung AWG CLL, S. 80, Z. 29- 31	<p><b>Weiterer Datenschnitt nach 16-Monaten</b></p> <p><i>Abschnitt 3.1 Design und Methodik, Studie PCYC1112-CA</i></p> <p><i>„Basis für die Beschreibung der Verträglichkeitsendpunkte ist die Safety-Population, die sich geringfügig von der ITT-Population unterscheidet. Im Studienprotokoll wurde a priori eine Interimsanalyse für den Endpunkt PFS (Überlegenheit und Futility) geplant, sobald 117 (66,5 %) IRC-bestätigte PFS-Ereignisse berichtet wurden. Die finale Analyse erfolgte gemäß Studienprotokoll, nachdem 176 IRC-bestätigte PFS-Ereignisse berichtet wurden. Die Ergebnisse der Nachbeobachtung stehen aktuell noch aus und es wird ein weiterer Datenschnitt zu einem späteren Zeitpunkt (15-Monats-Werte) erwartet.“</i></p> <p>Die berichteten 9-Monats-Werte stammen auf der ursprünglichen Interimsanalyse, die nunmehr die finale Analyse darstellt. Es existiert mittlerweile eine weitere Auswertung mit 16-Monats-Werten, die lediglich zu Publikationszwecken angefertigt wurde. Für diesen Datenschnitt ist kein weiterer Studienreport geplant.</p> <p>Die Daten für die Mediane Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten wurden von Brown et al. bisher nur als Kongressbeitrag publiziert. Sie zeigen aktuelle Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib [2].</p>	Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt hiervon unberührt.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten zeigte sich ein signifikant längeres Progressionsfreies Überleben (beurteilt durch die Prüfärzte) für Ibrutinib vs. Ofatumumab (median nicht erreicht vs. 8,1 Monate, [HR 0,106, 95 %-KI 0,073-0,153, <math>p &lt; 0,0001</math>]). Zu diesem Datenschnitt hatten 120 Patienten (61 %) des Ofatumumab-Arms zu einer Behandlung mit Ibrutinib gewechselt. Auch in dieser Analyse zeigte sich, dass Patienten mit einer Deletion-17p genauso wie die Patienten ohne Deletion-17p von der Therapie profitierten.</p> <p>Insgesamt zeigen die Analysen konsistente Ergebnisse mit den Ergebnissen der Phase II-Studie [4]. Die Daten dieses Datenschnitts zeigen die Robustheit der Ergebnisse ungeachtet der genetischen Risikofaktoren oder der Anzahl Vortherapie.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Der im Dossier vorgelegte 9-Monats-Datenschnitt stellt die finale Analyse der PCYC-1112-Studie dar und ist daher der relevante Datenschnitt für die Nutzenbewertung. Daten aus dem zwischenzeitlich vorliegenden 16-Monats-Analysen bestätigen die 9-Monats-Analyse trotz deutlich höherem Crossover (61 %): auf diese Daten wird hier nur ergänzend verwiesen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Bewer- tung S.17	<p><b>Repräsentativität der Studienpopulation</b></p> <p>Der G-BA bemerkt in seinem Bericht an:</p> <p><i>„Die eingeschlossene Patientenpopulation der pivotalen Studie PCYC-1112-CA entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebietes erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben“.</i></p> <p>Janssen legt zusätzlich eine publizierte Auswertung von Daten einer großen deutschen Krankenkasse mit 7,6 Millionen Versicherten und 4.198 Patienten mit CLL vor, die hinsichtlich des mittleren Alters der Studienpopulation entspricht. In der Studienpopulation entsprach das mittlere Alter im Ibrutinib-Arm 66,1 Jahre (Standardabweichung 10,15 Jahre) und im Ofatumumab 66,8 Jahre (Standardabweichung 8,88 Jahre). Das mittlere Alter der Patienten mit CLL in den Daten der Krankenkasse betrug 66,1 Jahre (Standardabweichung 13,2 Jahre). Hierbei ist anzumerken, dass eine einzelne Krankenkasse nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation sein muss und dass bei dieser Analyse die Gesamtpopulation aller Patienten mit CLL betrachtet wurde [1].</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Zusatznutzen in der Gesamtschau</b></p> <p>Ibrutinib <b>verbessert also sowohl Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten</b>, während gleichzeitig Nebenwirkung in nicht signifikant erhöhtem Ausmaß auftraten. Eine Therapie mit Ibrutinib führt also zu einer nachhaltigen und gegenüber der Vergleichstherapie der Zulassungsstudie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Insbesondere zeigen sich unter einer Behandlung mit Ibrutinib eine <b>erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer</b> sowie eine <b>langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen</b>. Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion profitieren bemerkenswerterweise in einer ähnlichen Größenordnung wie Patienten ohne erhöhtes Risiko. Vor diesem Hintergrund und dem patienten- und therapeutisch relevanten medizinischen Potenzial von Ibrutinib lässt sich ein <b>erheblicher Zusatznutzen</b> für die gesamte CLL-Population (naive- und vorbehandelte Patienten) ableiten.</p> <p>Die positiven und negativen Effekte von Ibrutinib sind in folgender Tabelle gegenübergestellt:</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Tabelle 17: Zusammenfassung positive und negative Effekte von Ibrutinib</p> <table border="1" data-bbox="277 603 1158 874"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 603 741 647">Positive Effekte</th> <th data-bbox="741 603 1158 647">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 647 741 692">Überlebensvorteil HR=0,434; p=0,0049</td> <td data-bbox="741 647 1158 692">Kein größerer Schaden feststellbar</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 692 741 737">Morbiditätsvorteil – Fatigue</td> <td data-bbox="741 692 1158 737"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 737 741 782">Morbiditätsvorteil – Nachtschweiß</td> <td data-bbox="741 737 1158 782"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 782 741 826">Lebensqualitätsvorteil – EQ5D</td> <td data-bbox="741 782 1158 826"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 826 741 874">Lebensqualitätsvorteil – Facit Fatigue</td> <td data-bbox="741 826 1158 874"></td> </tr> </tbody> </table>	Positive Effekte	Negative Effekte	Überlebensvorteil HR=0,434; p=0,0049	Kein größerer Schaden feststellbar	Morbiditätsvorteil – Fatigue		Morbiditätsvorteil – Nachtschweiß		Lebensqualitätsvorteil – EQ5D		Lebensqualitätsvorteil – Facit Fatigue		
Positive Effekte	Negative Effekte													
Überlebensvorteil HR=0,434; p=0,0049	Kein größerer Schaden feststellbar													
Morbiditätsvorteil – Fatigue														
Morbiditätsvorteil – Nachtschweiß														
Lebensqualitätsvorteil – EQ5D														
Lebensqualitätsvorteil – Facit Fatigue														
	<p><b>Gleichwertigkeit der Bewertung</b></p> <p>Der Vollständigkeit halber möchten wir an dieser Stelle auf einen Punkt eingehen, der in der mündlichen Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses am 9. Februar 2015 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idelalisib eingebracht wurde:</p> <p>Im Rahmen der Anhörung ist vom BPI – in Person von Herrn Nitz – die Auffassung vertreten worden, dass bei den Wirkstoffen Ibrutinib und Idelalisib – ungeachtet des Orphan-Drug-Status des Wirkstoffs Ibrutinib – in der Nutzenbewertung die gleichen Bewertungsmaßstäbe anzulegen seien. Unterschiedliche Ergebnisse, so Herr Nitz, müssten durch unterschiedliche Studienlagen begründet sein, nicht aber durch einen Orphan-Drug-Status (Wortlautprotokoll, S. 23).</p> <p>Diese Auffassung ist <u>nicht haltbar und steht in klarem Widerspruch zum Gesetz</u>, worauf Prof. Hecken in der mündlichen Anhörung zu</p>													



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Idelalisib bereits kurz hingewiesen hat (Wortlautprotokoll, S. 23 f.). Anknüpfend hieran wollen wir an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen, an die eindeutige und klare Gesetzeslage zu erinnern:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V</u> ordnet gesetzlich an, dass für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen bereits <u>durch die Zulassung als belegt gilt</u>. Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen daher nicht vorgelegt werden. Etwas anderes gilt nur für den Fall, dass der Umsatz des Arzneimittels in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Mio. Euro übersteigt. Übereinstimmende Regelungen finden sich in § 4 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV und § 12 Nr. 1 VerO 5. Kapitel.</li><li>• Das bedeutet: Für Arzneimittel wie Ibrutinib, die über einen Orphan-Drug-Status verfügen, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher <u>qua Zulassung</u> gegeben. Eine Nachweispflicht des pharmazeutischen Unternehmers besteht nicht. Dies unterscheidet sich von Fällen, in denen es an einem Orphan-Drug-Status fehlt. Denn hier muss der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen nachweisen und trägt insoweit die <u>volle Beweislast</u> (vgl. § 5 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV, § 5 Abs. 1 Satz 1 VerO 5. Kapitel).</li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Idelalisib, die nicht über einen Orphan-Drug-Status verfügen, folgt daraus <u>zwingend</u>, dass der Zusatznutzen im Dossier nach den geltenden Maßstäben <u>nachgewiesen werden muss</u>. Soweit dieser Nachweis nicht erbracht werden kann, fehlt es an einem Zusatznutzen. Dies gilt unabhängig davon, dass für Ibrutinib wegen des Orphan-Drug-Status qua Zulassung ein Zusatznutzen anzuerkennen ist. Einer <u>Gleichbehandlung</u> der beiden Wirkstoffe steht der <u>Orphan-Drug-Status von Ibrutinib entgegen</u>, der vom Gesetzgeber bewusst im Rahmen der Nutzenbewertung privilegiert wurde (siehe BT-Drucksache 17/3698, S. 50).</li> </ul> <p>Vor diesem Hintergrund gibt es keinen rechtlichen Grund dafür, dass die Nutzenbewertung für Idelalisib zum gleichen Ergebnis führen müsste wie diejenige für den Wirkstoff Ibrutinib. Vielmehr muss für den Wirkstoff Idelalisib der volle Nachweis für den Zusatznutzen erbracht werden, wohingegen ein solcher Zusatznutzen bei Ibrutinib qua Zulassung gesetzlich anerkannt wird. Jegliche Relativierung des Orphan-Drug-Status von Ibrutinib – sei es in dem Nutzenbewertungsverfahren von Ibrutinib, sei es im Nutzenbewertungsverfahren von Idelalisib – wäre mit dem Gesetz nicht vereinbar.</p>	
IQWiG Bewer- tung	<p><b>Herleitung der Patientenzahlen</b></p> <p>Anmerkung</p>	Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6 ff.	<p><b><u>Bewertung des Vorgehens des pU</u></b></p> <p><i>„Das methodische Vorgehen des pU zur Ermittlung der Zielpopulation ist insgesamt nachvollziehbar, wenngleich die Beschreibung des Rechenweges mangelhaft ausformuliert wurde. Bei der Berechnung ist an mehreren Stellen von Unsicherheit auszugehen. Es ist anzunehmen, dass die GKV-Zielpopulation größer ist. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen.“</i></p> <p><b><u>Patienten in Erstlinientherapie</u></b></p> <p><i>„Die Angabe der <u>Inzidenz</u> der CLL beruht auf Daten epidemiologischer Landeskrebsregister. Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) bleiben bei der Berechnung – obwohl vom pU genannt – unberücksichtigt. Auf Grundlage der Prognose des RKI für die Inzidenz der Leukämie im Jahr 2014 und des vom RKI angegebenen Anteils der CLL an dieser lässt sich für das Jahr 2014 eine Inzidenz der CLL von 4522 ermitteln. Die Einschätzung des pU zur Inzidenz stellt somit eine Unterschätzung dar.“</i></p> <p><i>„Bei der Angabe der <u>Prävalenz</u> der CLL beruht die untere Spanne auf Angaben des Orphanet-Reports. Dieser gibt eine Prävalenz von 2,7 Fällen pro 100 000 Einwohner an. Die Daten beziehen sich auf ganz Europa, sodass die Übertragbarkeit auf Deutschland nicht sichergestellt ist. Die zwei weiteren Quellen, die auf Daten aus Deutschland beruhen, weisen eine deutlich höhere Prävalenz aus: 4,53 sowie 4,95 pro 100 000 Einwohner, sodass davon auszugehen</i></p>	<p>Die hier genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bewertung S. 11	<p><i>ist, dass die Prävalenz eher höher liegt.“</i></p> <p><b><u>Konsequenzen für die Bewertung</u></b></p> <p><i>„Das methodische Vorgehen des pU zur Ermittlung der Zielpopulation ist insgesamt nachvollziehbar, wenngleich die Beschreibung des Rechenweges mangelhaft ausformuliert wurde. Bei der Berechnung ist an mehreren Stellen von Unsicherheit auszugehen. Es ist anzunehmen, dass die GKV-Zielpopulation größer ist. Zum einen stellt die Einschätzung des pU sowohl zur Inzidenz als auch zur Prävalenz eine Unterschätzung dar. Zum anderen ist die vom pU angegebene Anzahl der Patienten mit CLL, die nach der Fach- und Gebrauchsinformation mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), unterschätzt. Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben und zunächst ohne medikamentöse Therapie abwartend beobachtet werden (Patienten in Remission), finden in der Berechnung des pU keine Berücksichtigung“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung zur Inzidenz:</p> <p>Der G-BA schreibt in der seiner Einführung zur Dossierbewertung von IMBRUVICA<sup>®</sup>, dass in Deutschland jährlich etwa 2.250 Männer und 1.500 Frauen neu an einer CLL erkranken. Damit liegen insgesamt 3.750 Neuerkrankungen vor, was in etwa den Angaben aus dem Dossier von Janssen entspricht. [G-BA Bewertung CLL, 2015]</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass von Janssen zwar die RKI-Daten genannt, diese jedoch nicht bei der Berechnung der Patientenzahlen</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>genutzt worden sind. Janssen hat die Angaben des RKI jedoch nicht nur an mehreren Stellen im Dossier aufgeführt, sondern diese auch zur Berechnung der Inzidenz herangezogen.</p> <p>Nach RKI-Daten beträgt der Anteil der CLL an Leukämien 40 % für Männer und 34 % für Frauen, so dass insgesamt 4.522 CLL-Patienten resultieren. Die berechnete Inzidenzrate für CLL beim RKI beträgt 3,78/100.000* und fällt damit geringer aus, als die von Janssen abgeleitete Spanne, die sich aus dem Heranziehen mehrerer Datenquellen ergibt (3,88 - 4,85 pro 100.000 Einwohner). Damit kann die Ableitung von Janssen keine Unterschätzung darstellen, da die Rate zumindest über der Angabe des RKI liegt.</p> <p>Ebenfalls bleibt festzuhalten, dass die Angaben des RKI für das Jahr 2014 eine prognostische Schätzung darstellen, die auf den Zahlen der Jahre 2009/2010 basieren. Somit sind die Angaben des RKI ebenfalls mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.</p> <p>*Rechenweg:</p> <p>Tabelle 18: Herleitung/Rechenweg Inzidenzrate CLL nach RKI-Daten (Quelle: RKI, Leukämien, <a href="http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html">http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html</a>, Zugriff am 19.02.2015)</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Männer</th> <th>Frauen</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inzidenzfälle Leukämie</td> <td>12,4/100.000</td> <td>7,7/100.00</td> <td>20,1/100.000</td> </tr> <tr> <td>Anteil CLL</td> <td>40 % 4,96/100.000</td> <td>→ 34 % → 2,6/100.000</td> <td>7,56/2 = 3,78</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Fazit</u></p> <p>Es wurden von Janssen zur Herleitung der Inzidenz weder die Daten des RKI vernachlässigt, noch stellen die abgeleiteten Zielgrößen eine Unterschätzung dar. Damit ist auch die von Janssen abgeleitete Spanne der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation als valide anzusehen. Dennoch ist sich Janssen darüber bewusst, dass grundsätzlich eine unzureichende Datenlage besteht, so dass die herangezogenen Datenquellen mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind. Dass sich Inzidenz und Prävalenz der CLL nicht ohne eine gewisse Unsicherheit ermitteln lässt zeigt sich auch darin, dass der G-BA selbst in seiner Einleitung zur Nutzenbewertung von Ibrutinib eine im Vergleich zum IQWiG unterschätzte Angabe macht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Prävalenz:</p>		Männer	Frauen	Gesamt	Inzidenzfälle Leukämie	12,4/100.000	7,7/100.00	20,1/100.000	Anteil CLL	40 % 4,96/100.000	→ 34 % → 2,6/100.000	7,56/2 = 3,78	
	Männer	Frauen	Gesamt											
Inzidenzfälle Leukämie	12,4/100.000	7,7/100.00	20,1/100.000											
Anteil CLL	40 % 4,96/100.000	→ 34 % → 2,6/100.000	7,56/2 = 3,78											

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG weist in seiner Bewertung auf die mangelnde Übertragbarkeit europäischer Daten (Orphanet-Report) auf den deutschen Versorgungskontext hin. Gleichzeitig finden die aus den herangezogenen Kassendatenpublikationen gemachten Angaben jedoch Berücksichtigung. Diese unterschiedliche Betrachtung der herangezogenen Quellen ist inkonsistent. Kassendatenanalysen umfassen Stichproben einzelner Krankenkassen und sind somit streng genommen nicht für die Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Population repräsentativ. Damit lassen sich diese genauso wenig verallgemeinern, wie die Angaben aus dem Orphanet. Das IQWiG misst den Analysen einzelner Kassen eine geringere Unsicherheit zu, ohne auf dabei auf die Unsicherheit der Kassendatenanalysen zu verweisen. Es sollte folglich aber bei beiden Arten von Quellen derselbe Bewertungsmaßstab angesetzt werden.</p> <p>Das IQWiG sieht in der von Janssen abgeleiteten Prävalenz eine Unterschätzung. Auch der G-BA bezieht sich in seiner Einleitung zur Dossierbewertung hinsichtlich der Angabe der Prävalenz auf die Daten des europäischen Orphanet und weist die Prävalenz mit 27 Fällen pro 100.000 Einwohner in Europa aus. [Quelle: G-BA 2015, Dossierbewertung CLL, S. 10] Diese Angabe entspricht exakt den von Janssen gemachten Angaben zur Ableitung der Prävalenz (vgl. Tabelle 3-18 Modul 3A S.38). Bei der vom IQWiG gemachten Angabe von „2,7 Fällen pro 100 000 „ geht Janssen von einem Schreibfehler aus. Um zusätzliche Daten aufzuführen wurde darüber hinaus von Janssen auf Analysen von Krankenkassendaten</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zurückgegriffen (vgl. ebenfalls Tabelle 3-18 Modul 3A S.38). Die beiden herangezogenen Publikationen stellen die einzigen verfügbaren Quellen mit Kontext für den deutschen GKV-Markt dar und bilden Stichproben der Krankenkassenpopulation der AOK Hessen [20] sowie der Techniker Krankenkasse ab. Diese Daten bilden lediglich eine Stichprobe der GKV-Versichertenpopulation ab und können nicht repräsentativ für die gesamte GKV-Population herangezogen werden. Ebenso können die Daten des Orphanets, die für die gesamten europäischen Länder gelten, nur eine Tendenz für den deutschen Versorgungskontext aufzeigen. Da somit weder die herangezogenen Daten des Orphanets noch der Krankenkassendatenanalysen repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext bzw. die gesamte GKV-Zielpopulation sind, müssen entweder alle der hier genannten Quellen vernachlässigt oder alle Quellen gleichermaßen herangezogen werden. Eine unterschiedliche Betrachtungsweise der Datenübertragbarkeit scheint hingegen inkonsistent. Da keine weiteren Quellen bestehen, denen spezifische Angaben zur Prävalenz der CLL in Deutschland zu entnehmen sind, sieht Janssen es deshalb als erforderlich an, alle drei aufgeführten Quellen gleichermaßen zu berücksichtigen. In der Folge ergibt sich die im Dossier dargestellte Prävalenzratengröße zwischen 2,7/10.000 (Orphanet) und 4,95/10.000 [1], die als Basis für die weitere Ermittlung gilt.</p> <p>Da keine Daten vorliegen, die sich speziell auf die deutsche GKV-Bevölkerung beziehen, wird auf die drei aufgeführten Quellen zu-</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rückgegriffen. Auch das IQWiG behilft sich zur Ableitung des medianen Überlebens in seiner Nutzenbewertung zu Idelalisib mit Daten, die nicht aus Deutschland stammen (vgl. Dossierbewertung A14-35, S.I.35). Aufgrund der mangelhaften Datenlage wird auf die Referenz Eichhorst et al. zurückgegriffen, in welcher das mediane Überleben auf Grundlage von Daten aus den USA berechnet wurde [7]. Wenn das IQWiG eine Nutzung der Aussagen dieser amerikanischen Daten als valide ansieht, sollten die Daten des Orphanet, das den europäischen Raum abdeckt, ebenfalls eine geeignete Quelle darstellen. Eine selektive Auslegung zur Gültigkeit von Quellen mit nicht speziell deutschen Versorgungsdaten erscheint inkonsistent.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Janssen teilt die Kritik des IQWiG bzgl. der herangezogenen Daten des Orphanets nicht. Aufgrund der unzureichenden Datenlage wird auf alle verfügbaren Quellen zurückgegriffen, die eine Ableitung von Patientenzahlen für den deutschen Versorgungskontext grundsätzlich möglich machen. Janssen zieht deshalb ergänzend zu den aufgeführten Orphanet-Daten weitere Kassendatenanalysen heran. Alle drei Quellen können nur als richtungsweisende Tendenz für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation verstanden werden, keine der drei Quellen deckt repräsentativ die gesamte GKV-Population ab. Deshalb müssen entweder alle drei Quellen anerkannt oder aber</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vernachlässigt werden. Eine selektive Betrachtung scheint hingegen inkonsistent (Anerkennung der Kassendaten, Nichtanerkennung der Daten des Orphanets).</p> <p>Zusammenfassend bleibt für die gesamte Zielpopulation CLL festzuhalten, dass die Datenlage insgesamt mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist, so dass in der Folge auch die ermittelte GKV-Population mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sein kann. Die tatsächliche Spanne bzw. deren oberer Wert kann somit zwischen dem von Janssen ermittelten Angaben und der vom IQWiG neu gebildeten Spanne angesehen werden. In der Folge kann die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ebenfalls mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sein, so dass die vom IQWiG angegebenen Spannen grundsätzlich als möglich anzusehen sind.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Blankart C. R., Koch T., Linder R., Verheyen F., Schreyogg J. & Stargardt T. 2013. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet journal of rare diseases* 8: 32.
2. Brown Jennifer R. , Hillmen Peter, O'Brien Susan & al. et. 2014. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE™ Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ASH 2014.
3. Bryrd C.J., Furman R. R., Coutre S. & al. et. 2015. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*.
4. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E., Flinn I. W., Burger J. A., Blum K. A., Grant B., Sharman J. P., Coleman M., Wierda W. G., Jones J. A., Zhao W., Heerema N. A., Johnson A. J., Sukbuntherng J., Chang B. Y., Clow F., Hedrick E., Buggy J. J., James D. F. & O'Brien S. 2013. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 369(1): 32-42.
5. Cella D., Eton D. T., Lai J. S., Peterman A. H. & Merkel D. E. 2002. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *Journal of pain and symptom management* 24(6): 547-561.
6. Dearden C. 2014. CLLonal selection: survival of the fittest? *Blood* 123(14): 2130-2131.
7. Eichhorst B., Dreyling M., Robak T., Montserrat E., Hallek M. & Group Esmo Guidelines Working. 2011. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 22 Suppl 6: vi50-54.
8. European Medicines Agency. 24.07.2014. CHMP Assessment Report Imbruvica. EMA/CHMP/645137/2014.
9. European Medicines Agency. 2014. European public assessment report (EPAR) IMBRUVICA (Ibrutinib).
10. Farooqui M. Z., Valdez J., Martyr S., Aue G., Saba N., Niemann C. U., Herman S. E., Tian X., Marti G., Soto S., Hughes T. E., Jones J., Lipsky A., Pittaluga S., Stetler-Stevenson M., Yuan C., Lee Y. S., Pedersen L. B., Geisler C. H., Calvo K. R., Arthur D. C., Maric I., Childs R., Young N. S. & Wiestner A. 2015. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *The Lancet. Oncology* 16(2): 169-176.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 02.05.2013. Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V– Crizotinib.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 21.03.2013. Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Axitinib.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 22.01.2015. Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV –Eribulin (neues Anwendungsgebiet)
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014. Allgemeine Methoden, Version 4.2.

15. Janssen-Cilag GmbH. 2015. Nachberechnungen Lebensqualität VAS-EQ5D, PCYC-1112-CA.
16. Janssen-Cilag GmbH. 2015. Nachberechnungen Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, PCYC-1112-CA.
17. Janssen-Cilag GmbH. 2015. Nachberechnungen Subgruppenanalysen Anhaltende hämatologische Verbesserung, PCYC-1112-CA.
18. Janssen-Cilag GmbH. 2015. Nachberechnungen Time to event Analyse, Unerwünschte Ereignisse, PCYC-1112-CA.
19. Malcikova J., Stano-Kozubik K., Tichy B., Kantorova B., Pavlova S., Tom N., Radova L., Smardova J., Pardy F., Doubek M., Brychtova Y., Mraz M., Plevova K., Diviskova E., Oltova A., Mayer J., Pospisilova S. & Trbusek M. 2014. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*.
20. Reis A., Ihle P., Paulus U., Ferber L. V., Diehl V. & Walshe R. 2006. Cost of illness of malignant lymphoma in Germany. *European journal of cancer care* 15(4): 379-385.
21. Rossi D., Khiabani H., Spina V., Ciardullo C., Brusca A., Fama R., Rasi S., Monti S., Deambrogi C., De Paoli L., Wang J., Gattei V., Guarini A., Foa R., Rabadan R. & Gaidano G. 2014. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 123(14): 2139-2147.
22. Smith T. J., Khatcheressian J., Lyman G. H., Ozer H., Armitage J. O., Balducci L., Bennett C. L., Cantor S. B., Crawford J., Cross S. J., Demetri G., Desch C. E., Pizzo P. A., Schiffer C. A., Schwartzberg L., Somerfield M. R., Somlo G., Wade J. C., Wade J. L., Winn R. J., Wozniak A. J. & Wolff A. C. 2006. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24(19): 3187-3205.
23. Stilgenbauer S., Sander S., Bullinger L., Benner A., Leupolt E., Winkler D., Krober A., Kienle D., Lichter P. & Dohner H. 2007. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica* 92(9): 1242-1245.

## 5.2 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH (MCL)

Datum	23.02.2015
Stellungnahme zu	Ibrutinib/ IMRUVICA®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ibrutinib (IMBRUVICA®) beim Mantelzell-Lymphom im Überblick</b></p> <p>Janssen-Cilag (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 02.02.2015 veröffentlichten Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Janssen-Cilag ist als pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel IMBRUVICA® direkt betroffen.</p> <p>IMBRUVICA® ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der <b>Indikation Mantelzelllymphom (MCL)</b>. Die Stellungnahme zur Bewertung von Ibrutinib in der chronisch lymphatischen Leukämie findet sich in einem separaten Dokument.</p> <p>Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).</p> <p>Das MCL ist durch einen <b>ungünstigen Verlauf</b> gekennzeichnet. Obwohl mit den gängigen Erstlinien-Therapien ermutigende Ansprecharten erzielt werden, bleibt die Erkrankung inkurabel. Die mediane Überlebenserwartung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL beträgt ab Rezidiv bisher nur ein bis zwei Jahre. Deshalb ist ein möglichst langes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben das Therapieziel bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL.</p> <p>Trotz vorhandener Therapiemöglichkeiten mit dem einzig in dieser Indikation zugelassenen Medikament Temsirolimus (Torisel®) besteht bei rezidiviertem/refraktärem MCL nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf für lebens-</p>	<p>Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verlängernde und besser verträgliche Therapien. <b>Ibrutinib kann diesen Bedarf abdecken.</b> Als oral verfügbares kleines Molekül mit <b>spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase</b> verfügt es über verbesserte Eigenschaften bezüglich der Effektivität oder Verträglichkeit gegenüber der Therapie mit Temsirolimus, dem einzigen in dieser Indikation zugelassenen Arzneimittel. Damit stellt Ibrutinib einen neuen Therapieansatz dar, der als nicht vergleichbar mit bestehenden Therapeutika angesehen werden kann.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Ibrutinib in der Indikation MCL erfolgt auf Basis der pivotalen Phase II-Studie PCYC-1104-CA, in der bei Patienten mit rezidivierendem/ refraktärem MCL das <b>Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, das Ansprechen, die Lebensqualität</b> und die <b>Nebenwirkungen gemessen</b> wurden.</p> <p>Im Vergleich zu der einzigen explizit für die Indikation zugelassenen Therapie mit Temsirolimus deuten die schon vorhandenen Daten darauf hin, dass Ibrutinib zu einer <b>Verlängerung der Lebenserwartung</b> führt. Bei Ibrutinib betrug das mediane Überleben <b>22,5 Monate während es bei Patienten mit Temsirolimus nur 12,8 Monate</b> betrug. <b>Gleichzeitig traten nur für dieses Krankheitsbild erwartbare Nebenwirkungen</b> auf. Aufgrund der Verlängerung der Lebenszeit und des besseren Nebenwirkungsprofils gegenüber Temsirolimus liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens vor. Demnach ist der Zusatznutzen für Ibrutinib unter Berücksichtigung der dargelegten Evidenz als <b>nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung beträchtlich</b> einzustufen. Janssen-Cilag geht davon aus, dass sich diese Einschätzung <b>in der derzeit laufenden Vergleichsstudie Ibrutinib vs. Temsirolimus (MCL3001)</b>, die Ende des Jahres 2015 Ergebnisse liefern wird, bestätigen wird.</p> <p>Da es mit Ibrutinib eine weitere zugelassene Therapie bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem MCL gibt, stellt diese weitere Therapieoption für sich genommen schon einen Zusatznutzen gegenüber den bestehenden Thera-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
piealternativen dar.	
<p><b><u>Zusammenfassung Stellungnahme</u></b></p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) wird in der vorliegenden Stellungnahme argumentieren, <b>dass die im Dossier abgeleitete Einstufung des Zusatznutzens von Ibrutinib beim MCL (nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung beträchtlich) gerechtfertigt ist</b> und wird zur Untermauerung weitere, über das Dossier hinausgehende Analysen, aufführen.</p> <p>Die Nutzenbewertung in der Indikation MCL wurde auf Basis einer <b>einarmigen Studie</b> PCYC-1104-CA durchgeführt, weswegen der G-BA von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgeht und die dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Lebensqualität sowie Nebenwirkungen „als reine Zeiteffekte“ beschreibt. Für die Nutzenbewertung werden vom G-BA die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse für die Nutzenbewertung eingeschlossen und die Endpunkte <i>progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ansprechen</i> und <i>Dauer des Ansprechens</i> ausgeschlossen.</p> <p>Janssen sieht die vom Gemeinsamen Bundesausschuss angeführten Kritikpunkte als weitgehend nicht gerechtfertigt an, ist sich aber der Problematik, die die Nutzung einer einarmigen Studie in der Nutzenbewertung mit sich bringt, bewusst. Janssen sieht daher den Zusatznutzen von Ibrutinib in der MCL als <b>nicht quantifizierbar</b> an. Die Stärke der Effekte rechtfertigt es allerdings, diesen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit einer Mindestausprägung „beträchtlich“ zu versehen. Zu beachten ist insbesondere, dass die Ergebnisse der im Dossier vorgelegten Studie PCYC-1104-CA von der in dieser Stellungnahme neu vorgelegten Studie MCL2001 bestätigt werden und daher als robust angesehen werden können.</p> <p>Im Einzelnen wird Janssen in der Stellungnahme folgendermaßen argumen-</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tieren:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>MCL 2001:</b> Ergänzend zu den im Dossier dargestellten Ergebnissen der Studie PCYC-1104 werden die <b>Ergebnisse der Studie MCL2001</b> präsentiert (die erst nach Abgabe des Dossiers finalisiert wurde). Bei der Studie MCL2001 handelt es sich um eine <b>einarmige, multizentrische Phase II-Studie</b> zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib bei vorbehandelten Patienten in der MCL. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate. Sekundäre Endpunkte sind die Ansprechdauer, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und die Sicherheit. Darüber hinaus wurden in der Studie die Lebensqualitätsfragebögen FACIT-Lym und EQ-5D eingesetzt.<p>Die Ergebnisse der Studie MCL2001 <b>bestätigen den positiven Effekt von Ibrutinib bei MCL-Patienten in der Studie PCYC-1104.</b> Für das Gesamtüberleben wird in der Studie MCL2001 der Median noch nicht erreicht (95 %-KI (18,53 - n. e.)). In der Studie PCYC-1104 betrug die mediane Überlebenszeit 22,5 Monate (95 %-KI (13,7 - n. e.)). Allerdings haben in der MCL2001 nach <b>2 Jahren noch 56 %</b> der Patienten gelebt, während es in <b>der PCYC-1104 nur 47 %</b> waren. Insgesamt sprachen in der Studie MCL2001 62,7 % Patienten auf die Therapie an (68,5 % in der PCYC-1104-CA). Die Ansprechdauer, die Zeit bis zum Ansprechen und das progressionsfreie Überleben zeigen die Robustheit der Ergebnisse von Ibrutinib über beide klinische Studien. Die Konsistenz der Ergebnisse findet sich auch im Auftreten von unerwünschten Ereignissen wieder. Alles in allem <b>bestätigt sich der positive Effekt von Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem MCL in zwei unabhängigen klinischen Studien.</b></p><li>• <b>Positiver Effekt auf die Lebensqualität:</b> In der MCL2001-Studie wurde weiterhin die Lebensqualität mit einem für dieses Patientenkollektiv validierten krankheitsspezifischen Fragebogen, dem FACT-</li></li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lym, gemessen. Die Ergebnisse zeigen, <b>dass sich bei 55,8 % der Patienten die Lebensqualität um mind. 5 Punkte (MCID) verbesserte</b>. Damit ergibt sich ein positiver patientenrelevanter Effekt von Ibrutinib auf die Lebensqualität von MCL-Patienten über die Zeit.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Weitere Punkte:</b> Im Rahmen der Stellungnahme wird weiterhin adressiert:<ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>Verhältnis PCYC-1104 und Studie PCYC-04753:</b> Der G-BA äußert, dass unklar sei, wie Patienten aus der Studie PCYC-04753 in die Studie PCYC-1104 eingeflossen seien, was insgesamt die Validität der Ergebnisse in Frage stelle. Aus Sicht von Janssen handelt es sich hier um ein Missverständnis. Es sind <b>keine Patienten aus der Studie PCYC-04753 in die Studie PCYC 1104 eingeflossen</b> (zumal dies gegen die Ein- und Ausschlusskriterien verstoßen hätte). Um dies zu verdeutlichen, wird die Dokumentation der Studie PCYC-04753 hier eingereicht.</li><li>○ <b>Bortezomib-Vorbehandlung:</b> Der G-BA kritisiert, dass die Auswahl der Studienteilnehmer in der Studie PCYC-1104-CA auf Basis einer vorherigen Bortezomib-Therapie vorgenommen wurde (ja vs. nein), obwohl für Bortezomib innerhalb der EU keine Zulassung für die Indikation MCL besteht. Janssen weist auf den <b>aktuellen Zulassungsstatus von Bortezomib hin, der nun auch innerhalb der EU für das MCL besteht</b> und führt entsprechende Argumente für eine Bortezomib-Vorbehandlung an. Zudem weist Janssen darauf hin, dass eine Bortezomib Vorbehandlung eine vordefinierte Subgruppe war und es <b>keine signifikanten Ergebnisunterschiede</b> zwischen Bortezomib vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten gezeigt werden konnte.</li></ul></li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Herleitung der GKV-Zielpopulation:</b> Das IQWiG sieht die von Janssen ermittelte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als mit einer nicht quantifizierbaren Unsicherheit behaftet an und stuft diese als unterschätzt ein. Janssen führt zusätzlich zum Dossier eine Kassendatenanalyse zur Ableitung der GKV-Zielpopulation an.</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA- Bewer- tung AWG MCL, S. 82, Z. 42- 49	<p><b>Ergebnisse der Studie MCL2001</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss bemängelt in seinem Bericht die Repräsentativität der Studie PCYC-1104-CA. Unter anderem heißt es dort:</p> <p><i>„Ebenso fehlen grundsätzliche Angaben zu den Modalitäten der Stichprobenziehung in der Studie PCYC-1104-CA. Es kann somit nicht eingeschätzt werden, wie repräsentativ die in die Studie PCYC-1104-CA eingeschlossene Patientenpopulation für Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem MCL sind. Entsprechende Vergleiche der Stichprobe mit der Grundgesamtheit – etwa auf Deutschland bezogen – wurden vom pU nicht vorgelegt. Damit ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit fraglich (eingeschränkte externe Validität).“</i></p> <p>Stellungnahme von Janssen:</p> <p>Um die Anwendbarkeit der Ergebnisse der Studie PCYC-1104 zu unterstreichen, möchte Janssen auf Ergebnisse einer <b>weiteren Studie</b> verweisen, deren Ergebnisse seit Abgabe des Dossiers verfügbar geworden sind (Studie MCL2001) [5]. Hierbei wurde die Wirksamkeit von lbrutinib <b>in einer von der in der PCYC-1104</b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><b>berichteten Studienpopulation vollständig unabhängigen Patientenpopulation untersucht.</b> Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ähnliche Ergebnisse zur Wirksamkeit, so dass der Einwand der fehlenden Repräsentativität der PCYC-1104-Studie entkräftet werden kann.</p> <p>Die Studie MCL2001 war zum Zeitpunkt der Literaturrecherche für die Erstellung des Nutzendossiers am 30.09.2014 noch laufend und es lagen keine Ergebnisse vor. Aus diesem Grund konnten die Daten der betreffenden Studie zu diesem Zeitpunkt nicht für das Nutzendossier herangezogen werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie berichtet; der <i>Clinical Study Report</i> ist dieser Stellungnahme angehängt.</p> <p>Die MCL2001-Studie ist eine <b>multizentrische einarmige Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib</b> bei Bortezomib-vorbehandelten Patienten. Es wurden Patienten eingeschlossen, die vorher mindestens eine Rituximabhaltige Chemotherapie erhalten hatten und eine Krankheitsprogression nach mindestens 2 Zyklen einer Bortezomib-Mono- oder einer Kombinationstherapie hatten [5]. Die Patientencharakteristika der Studie MCL2001 sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 19: Charakteristika der Patienten der Studie MCL2001</p> <table border="1" data-bbox="280 1297 1160 1390"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter, median (Range)</td> <td>6,75 (35-85)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Wert	Alter, median (Range)	6,75 (35-85)	
Parameter	Wert					
Alter, median (Range)	6,75 (35-85)					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="280 531 790 571">&lt;65 Jahre n (%)</td> <td data-bbox="790 531 1160 571">45 (37,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 571 790 611">Männer n (%)</td> <td data-bbox="790 571 1160 611">104 (86,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 611 790 699">Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis, Monate (Range)</td> <td data-bbox="790 611 1160 699">43,9 (6,8 - 189,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 699 790 738">Simplified MIPI n (%)</td> <td data-bbox="790 699 1160 738"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 738 790 778">    Low</td> <td data-bbox="790 738 1160 778">7 (9,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 778 790 818">    Intermediate</td> <td data-bbox="790 778 1160 818">16 (13,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 818 790 858">    High</td> <td data-bbox="790 818 1160 858">93 (77,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 858 790 898">ECOG Performance n (%)</td> <td data-bbox="790 858 1160 898"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 898 790 938">    0</td> <td data-bbox="790 898 1160 938">42 (35,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 938 790 978">    1</td> <td data-bbox="790 938 1160 978">67 (55,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 978 790 1018">    2</td> <td data-bbox="790 978 1160 1018">11 (9,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1018 790 1058">Anzahl Vortherapien median (range)</td> <td data-bbox="790 1018 1160 1058"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1058 790 1098">    1, n (%)</td> <td data-bbox="790 1058 1160 1098">20 (16,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1098 790 1137">    2, n (%)</td> <td data-bbox="790 1098 1160 1137">43 (35,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1137 790 1177">    3 - 5, n (%)</td> <td data-bbox="790 1137 1160 1177">56 (46,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="280 1177 1160 1281">Quelle: [5] MIPI = <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i></td> </tr> </table>	<65 Jahre n (%)	45 (37,5)	Männer n (%)	104 (86,7)	Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis, Monate (Range)	43,9 (6,8 - 189,6)	Simplified MIPI n (%)		Low	7 (9,2)	Intermediate	16 (13,3)	High	93 (77,5)	ECOG Performance n (%)		0	42 (35,0)	1	67 (55,8)	2	11 (9,2)	Anzahl Vortherapien median (range)		1, n (%)	20 (16,7)	2, n (%)	43 (35,8)	3 - 5, n (%)	56 (46,7)	Quelle: [5] MIPI = <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>		
<65 Jahre n (%)	45 (37,5)																																	
Männer n (%)	104 (86,7)																																	
Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis, Monate (Range)	43,9 (6,8 - 189,6)																																	
Simplified MIPI n (%)																																		
Low	7 (9,2)																																	
Intermediate	16 (13,3)																																	
High	93 (77,5)																																	
ECOG Performance n (%)																																		
0	42 (35,0)																																	
1	67 (55,8)																																	
2	11 (9,2)																																	
Anzahl Vortherapien median (range)																																		
1, n (%)	20 (16,7)																																	
2, n (%)	43 (35,8)																																	
3 - 5, n (%)	56 (46,7)																																	
Quelle: [5] MIPI = <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>																																		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der primäre Endpunkt der Studie MCL2001 ist die Gesamtansprechrate. Sekundäre Endpunkte sind die <i>Ansprechdauer, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben</i> und <i>Sicherheit</i> (Tabelle 2 und Tabelle 3). Darüber hinaus wurden in der Studie die Lebensqualitätsfragebögen FACIT-Lym und EQ-5D eingesetzt.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie MCL2001 bestätigen den positiven Effekt von Ibrutinib bei MCL-Patienten in der Studie PCYC-1104. Für das Gesamtüberleben wird in der Studie MCL2001 <b>der Median noch nicht erreicht (95 %-KI (18,53 Monate - n. e.))</b> (Tabelle 2). In der Studie PCYC-1104 beträgt die mediane Überlebenszeit 22,5 Monate (95 %-KI (13,7 - n. e.)). Allerdings haben in der MCL2001 <b>nach 2 Jahren noch 56 % der Patienten gelebt</b>, während es in der PCYC-1104 nur 47 % waren. Insgesamt sprachen in der Studie MCL2001 62,7 % Patienten auf die Therapie an, wobei das Gesamtansprechen in der Studie PCYC-1104 bei 68,5 % lag. Die Ansprechdauer, die Zeit bis zum Ansprechen und das progressionsfreie Überleben zeigen die Robustheit der Ergebnisse von Ibrutinib über beide klinische Studien. Die Konsistenz der Ergebnisse findet sich auch in dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen wieder. Alles in allem <b>bestätigt sich der positive Effekt von Ibrutinib bei Patienten mit MCL in zwei unabhängigen klinischen Studien.</b></p> <p>Durch die Konsistenz der Studienergebnisse zwischen zwei voneinander unabhängigen Studien im Anwendungsgebiet kann auf eine</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																
	<p>Robustheit der Ergebnisse zumindest in Bezug auf die in Frage stehenden Studienpopulationen (rezidiertes, refraktäres Mantelzellymphom) geschlossen werden (vgl. auch die Gegenüberstellung im Teil „Gesamtschau Zusatznutzen“ weiter unten).</p> <p>Tabelle 20: Ergebnisse der Studie MCL2001 - Mortalität und Morbidität</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>N</th> <th colspan="4">Ergebnisse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Gesamtüberleben</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MCL 2001</td> <td rowspan="2">120<sup>c</sup></td> <td><b>Todesfälle n (%)</b></td> <td><b>Monate, median</b></td> <td><b>95 %-KI (%)</b></td> <td><b>OS Rate<sup>d</sup> (95%-KI)</b></td> </tr> <tr> <td>44 (36,7)</td> <td>n. e.</td> <td>18,53;n. e.</td> <td>0,56 (0,43;0,67)</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Gesamtansprechen</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">MCL 2001</td> <td rowspan="3">110<sup>a</sup></td> <td colspan="2"><b>Prüfarzt</b></td> <td colspan="2"><b>IRC</b></td> </tr> <tr> <td><b>n (%)</b></td> <td><b>95 %-KI (%)</b></td> <td><b>n (%)</b></td> <td><b>95 %-KI (%)</b></td> </tr> <tr> <td>73 (66.4)</td> <td>57,5;5,2</td> <td>69 (62,7)</td> <td>53,7;71,8</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Ansprechdauer</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MCL 2001</td> <td rowspan="2">69<sup>b</sup></td> <td>-</td> <td>-</td> <td><b>Monate, median</b></td> <td><b>95 %-KI</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>14,92</td> <td>12,35;n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Zeit bis zum Ansprechen</b></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	N	Ergebnisse				<b>Gesamtüberleben</b>						MCL 2001	120 <sup>c</sup>	<b>Todesfälle n (%)</b>	<b>Monate, median</b>	<b>95 %-KI (%)</b>	<b>OS Rate<sup>d</sup> (95%-KI)</b>	44 (36,7)	n. e.	18,53;n. e.	0,56 (0,43;0,67)	<b>Gesamtansprechen</b>						MCL 2001	110 <sup>a</sup>	<b>Prüfarzt</b>		<b>IRC</b>		<b>n (%)</b>	<b>95 %-KI (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>95 %-KI (%)</b>	73 (66.4)	57,5;5,2	69 (62,7)	53,7;71,8	<b>Ansprechdauer</b>						MCL 2001	69 <sup>b</sup>	-	-	<b>Monate, median</b>	<b>95 %-KI</b>			14,92	12,35;n. e.	<b>Zeit bis zum Ansprechen</b>						
Studie	N	Ergebnisse																																																																
<b>Gesamtüberleben</b>																																																																		
MCL 2001	120 <sup>c</sup>	<b>Todesfälle n (%)</b>	<b>Monate, median</b>	<b>95 %-KI (%)</b>	<b>OS Rate<sup>d</sup> (95%-KI)</b>																																																													
		44 (36,7)	n. e.	18,53;n. e.	0,56 (0,43;0,67)																																																													
<b>Gesamtansprechen</b>																																																																		
MCL 2001	110 <sup>a</sup>	<b>Prüfarzt</b>		<b>IRC</b>																																																														
		<b>n (%)</b>	<b>95 %-KI (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>95 %-KI (%)</b>																																																													
		73 (66.4)	57,5;5,2	69 (62,7)	53,7;71,8																																																													
<b>Ansprechdauer</b>																																																																		
MCL 2001	69 <sup>b</sup>	-	-	<b>Monate, median</b>	<b>95 %-KI</b>																																																													
				14,92	12,35;n. e.																																																													
<b>Zeit bis zum Ansprechen</b>																																																																		



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	MCL 2001	69 <sup>b</sup>	<b>Initial</b>		<b>Best</b>	
			<b>Monate, median</b>	<b>Spannweite</b>	<b>Monate, median</b>	<b>Spannweite</b>
			2,07	1,3 - 8,2	2,10	1,3 - 14,8
	<b>Progressionsfreies Überleben</b>					
	MCL 2001	120 <sup>c</sup>	-	-	<b>Monate, median</b>	<b>95 %-KI</b>
					10,48	4,37;14,98
	Quelle: [5] a: <i>Response-evaluable</i> Population b: <i>Responder</i> Population c: <i>All-treated</i> Population d: OS-Rate nach 24 Monaten					
	Tabelle 3 verdeutlicht das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in der Studie MCL2001. Dabei zeigt sich, dass wie in der Studie PCYC-1104 (100 %) nahezu alle Patienten (95,8 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis erleiden [5, 10]. Der Anteil der Patienten mit jeglichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beträgt 49,2 % in der Studie MCL2001 und 63,1 % in der Studie PCYC-1104. 16,7 % der Patienten brachen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Studie MCL2001 die Therapie ab, wohingegen 13,5 % in der Studie PCYC-1104 aufgrund von unerwünschten Er-					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																														
	<p>eignissen die Therapie abbrechen. Zum Tod führte ein unerwünschtes Ereignis in der Studie MCL2001 in 11,7 % der Fälle und in der Studie PCYC-1104 betrug der Anteil fataler unerwünschter Ereignisse 16,2 %. Jegliche unerwünschte Ereignisse <math>\geq</math> CTC-Grad 3 traten in beiden Studien zu einem ähnlichen Anteil auf. In MCL2001 hatten 75,7 % und in Studie PCYC-1104 75,7 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis <math>\geq</math> CTC-Grad 3. Alles in allem zeigte sich das verträgliche Sicherheitsprofil von Ibrutinib über zwei unabhängige klinische Studien als robust.</p> <p>Tabelle 21 :Ergebnisse der Studie MCL2001 – Nebenwirkungen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>N</th> <th colspan="5">Studienteilnehmer mit UE, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Übersicht über UE</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MCL 2001</td> <td rowspan="2">120</td> <td>jegliches UE</td> <td>jegliches SUE</td> <td>UE, die zum Therapieabbruch führten</td> <td>UE, die zum Tod führten</td> <td>jegliches UE <math>\geq</math> CTC-Grad 3</td> </tr> <tr> <td>115 (95,8)</td> <td>59 (49,2)</td> <td>20 (16,7)</td> <td>14 (11,7)</td> <td>87 (72,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>UE <math>\geq</math> 5 % SUE</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MCL 2001</td> <td rowspan="2">120</td> <td>Pneumonie</td> <td>Febrile Neutropenie</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>14 (11,7)</td> <td>6 (5,0)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	N	Studienteilnehmer mit UE, n (%)					<b>Übersicht über UE</b>							MCL 2001	120	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3	115 (95,8)	59 (49,2)	20 (16,7)	14 (11,7)	87 (72,5)	<b>UE <math>\geq</math> 5 % SUE</b>							MCL 2001	120	Pneumonie	Febrile Neutropenie				14 (11,7)	6 (5,0)				
Studie	N	Studienteilnehmer mit UE, n (%)																																													
<b>Übersicht über UE</b>																																															
MCL 2001	120	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3																																									
		115 (95,8)	59 (49,2)	20 (16,7)	14 (11,7)	87 (72,5)																																									
<b>UE <math>\geq</math> 5 % SUE</b>																																															
MCL 2001	120	Pneumonie	Febrile Neutropenie																																												
		14 (11,7)	6 (5,0)																																												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">UE ≥ CTC-Grad 3 ≥ 5 %</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>Neutropenie</th> <th>Thrombozytopenie</th> <th>Anämie</th> <th>Febrile Neutropenie</th> <th>Pneumonie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCL 2001</td> <td>120</td> <td>25 (20,8)</td> <td>16 (13,3)</td> <td>8 (6,7)</td> <td>6 (5,0)</td> <td>15 (12,5)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Lungenversagen</td> <td>Vorhofflimmern</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>6 (5,0)</td> <td>6 (5,0)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th colspan="7">UE besonderem Interesse</th> </tr> <tr> <td>MCL 2001</td> <td>120</td> <td>schwere Blutungen</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>3 (1,75)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Quelle: [5]</td> </tr> </tbody> </table>	UE ≥ CTC-Grad 3 ≥ 5 %									Neutropenie	Thrombozytopenie	Anämie	Febrile Neutropenie	Pneumonie	MCL 2001	120	25 (20,8)	16 (13,3)	8 (6,7)	6 (5,0)	15 (12,5)			Lungenversagen	Vorhofflimmern						6 (5,0)	6 (5,0)				UE besonderem Interesse							MCL 2001	120	schwere Blutungen							3 (1,75)					Quelle: [5]							
UE ≥ CTC-Grad 3 ≥ 5 %																																																																	
		Neutropenie	Thrombozytopenie	Anämie	Febrile Neutropenie	Pneumonie																																																											
MCL 2001	120	25 (20,8)	16 (13,3)	8 (6,7)	6 (5,0)	15 (12,5)																																																											
		Lungenversagen	Vorhofflimmern																																																														
		6 (5,0)	6 (5,0)																																																														
UE besonderem Interesse																																																																	
MCL 2001	120	schwere Blutungen																																																															
		3 (1,75)																																																															
Quelle: [5]																																																																	
<p>G-BA-Nutzenbewertung AWG MCL S. 86, Z. 15-19 sowie Z. 26-</p>	<p><b>Weitere Daten zum positiven Effekt auf die Lebensqualität (FACT-LymS)</b></p> <p>Im Abschnitt 3.2 „Endpunkte zur Wirksamkeit (Lebensqualität), EORTC QLQ-C30“ heißt es:</p> <p><i>„Die zur Interpretation der Relevanzschwelle vom pU vorgelegte Studie beruht jedoch auf der Beobachtung von Brustkrebspatienten, so dass die Übertragbarkeit der klinischen Relevanzschwelle für MCL-Patienten hinterfragt werden muss. Ebenso ist unklar,</i></p>	<p>Die Rücklaufquote des EORTC-QLQ-C30 zu Zyklus 10 betrug lediglich 49%, zu Zyklus 16 nur 29% und zu Zyklus 22 nur etwa 6%. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der einarmigen Studie und der geringen Rücklaufquote sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Wegen der dadurch bedingten unzureichenden Aussagekraft wurde auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Eine Quantifizierung zum Ausmaß des Zusatznutzens für Ibrutinib lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten.</p>																																																															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
30	<p><i>inwiefern Patienten an der Entwicklung des eingesetzten Instruments beteiligt waren.“</i></p> <p><i>„Die Änderungswerte wurden lediglich als mittlere Differenzen der Änderungswerte ohne statistische Testung auf Zeitunterschiede dargestellt. Dagegen wird im EORTC-Handbuch (vgl. Fayers et al., 1998) empfohlen, auf den Mann-Whitney-Test für verbundene Stichproben zurückzugreifen, insbesondere dann, wenn die Normalverteilungsvoraussetzung (für stetige Variablen) verletzt ist.“</i></p> <p>Janssen folgt der Darstellung des G-BA bezüglich der fehlenden Validierung des EORTC QLQ-C30 für MCL-Patienten nicht.</p> <p>Als übergeordnetes tumorunspezifisches Lebensqualitätsmessinstrument ist eine Validierung für jede einzelne Tumorentität nicht erforderlich. Es wurde nicht behauptet, dass es sich bei diesem Fragebogen um ein spezifisches MCL Lebensqualitätsmessinstrument handelt. Um Daten zur Lebensqualität unter Ibrutinib-Therapie bei Lymphompatienten zu zeigen, die mit einem für diese Erkrankungsgruppe validierten Instrument erhoben wurden, stellt Janssen die Ergebnisse des FACT-Lym-Fragebogens dar, die in der oben erwähnten MCL2001-Studie erhoben wurden (Tabelle 4) [4]. Der FACT-Lym-Fragebogen setzt sich aus dem onkologiespezifischen krankheitsübergreifenden Fragebogen FACT-G sowie einer Non-Hodgkin-Lymphom-spezifischen Subskala „FACT-LymS“ zusammen.</p>	<p>Zudem ergibt sich weder in den Mittelwertdifferenzen zwischen Zyklus 10 und Baseline noch zwischen Zyklus 16 und Baseline eine klinisch relevante Veränderung.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Tabelle 22: Operationalisierung von Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="277 624 1153 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 624 427 671">Studie</th> <th data-bbox="427 624 1153 671">Operationalisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 671 427 1385">MCL2001</td> <td data-bbox="427 671 1153 1385"> <p><u>FACT-Lym</u></p> <p>Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 3 Wo. in den ersten 6 Mo. anschließend alle 9 Wo. bis Mo. 9; anschließend alle 24 Wo. bis Krankheitsprogression, Tod oder Studienende. Der Fragebogen wurde erhoben bevor jegliche Untersuchungen durch Studienschwester oder Arzt am Patienten vorgenommen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fact-G general functional assessment scale                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- physische Wohlbefinden (7 items)</li> <li>- soziale Wohlbefinden (7 items)</li> <li>- funktionale Wohlbefinden (7 items)</li> <li>- emotionale Wohlbefinden (6 items)</li> </ul> </li> <li>• Lymphom-spezifische Subskala FACT-LymS (15 items)</li> </ul> <p>Datenauswertung erfolgte mit deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite) für folgende Scores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• individuell für jede Domäne des Fact-G</li> <li>• TOI-Score: physische und funktionelle Domäne des Fact-G zusammen mit der Lymphom-spezifischen Subskala</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Operationalisierung	MCL2001	<p><u>FACT-Lym</u></p> <p>Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 3 Wo. in den ersten 6 Mo. anschließend alle 9 Wo. bis Mo. 9; anschließend alle 24 Wo. bis Krankheitsprogression, Tod oder Studienende. Der Fragebogen wurde erhoben bevor jegliche Untersuchungen durch Studienschwester oder Arzt am Patienten vorgenommen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fact-G general functional assessment scale                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- physische Wohlbefinden (7 items)</li> <li>- soziale Wohlbefinden (7 items)</li> <li>- funktionale Wohlbefinden (7 items)</li> <li>- emotionale Wohlbefinden (6 items)</li> </ul> </li> <li>• Lymphom-spezifische Subskala FACT-LymS (15 items)</li> </ul> <p>Datenauswertung erfolgte mit deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite) für folgende Scores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• individuell für jede Domäne des Fact-G</li> <li>• TOI-Score: physische und funktionelle Domäne des Fact-G zusammen mit der Lymphom-spezifischen Subskala</li> </ul>	
Studie	Operationalisierung					
MCL2001	<p><u>FACT-Lym</u></p> <p>Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 3 Wo. in den ersten 6 Mo. anschließend alle 9 Wo. bis Mo. 9; anschließend alle 24 Wo. bis Krankheitsprogression, Tod oder Studienende. Der Fragebogen wurde erhoben bevor jegliche Untersuchungen durch Studienschwester oder Arzt am Patienten vorgenommen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fact-G general functional assessment scale                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- physische Wohlbefinden (7 items)</li> <li>- soziale Wohlbefinden (7 items)</li> <li>- funktionale Wohlbefinden (7 items)</li> <li>- emotionale Wohlbefinden (6 items)</li> </ul> </li> <li>• Lymphom-spezifische Subskala FACT-LymS (15 items)</li> </ul> <p>Datenauswertung erfolgte mit deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite) für folgende Scores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• individuell für jede Domäne des Fact-G</li> <li>• TOI-Score: physische und funktionelle Domäne des Fact-G zusammen mit der Lymphom-spezifischen Subskala</li> </ul>					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-Lym Gesamtscore</li> </ul> <p>Die Zeit bis zum Auftreten einer Verbesserung/Verschlechterung wurde berechnet mit einer Kaplan-Meier-Analyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verbesserung/Verschlechterung ist definiert als <math>\geq 5</math> Punkte Veränderung in der Lym-Subskala</li> </ul> <p>Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode imputiert.</p> <p>Quelle: [5] Fact: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; Mo.: Monat; TOI: <i>Trial Outcome Index</i>; Wo: Woche;</p> <p>Tabelle 5 zeigt eine hohe Compliance beim Ausfüllen des FACT-Lym. So betrug die höchste non-Compliance-Rate (Anteil der nicht erhaltenen an der Gesamtzahl der zu erwartenden Fragebögen) über den gesamten Erhebungszeitraum bis Wo. 61 15,1 % (Wo. 52).</p> <p>Tabelle 23: Compliance bei der Erhebung des FACT-Lym</p> <table border="1" data-bbox="277 1182 1158 1369"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th rowspan="2">Erhebungszeitpunkt</th> <th colspan="2">Ibrutinib</th> </tr> <tr> <th>Expected<sup>a</sup></th> <th>Missing n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">MCL2001</td> <td>Baseline</td> <td>120</td> <td>9 (7,5)</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 2</td> <td>117</td> <td>5 (4,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Erhebungszeitpunkt	Ibrutinib		Expected <sup>a</sup>	Missing n (%)	MCL2001	Baseline	120	9 (7,5)	Zyklus 2	117	5 (4,3)	
Studie	Erhebungszeitpunkt			Ibrutinib											
		Expected <sup>a</sup>	Missing n (%)												
MCL2001	Baseline	120	9 (7,5)												
	Zyklus 2	117	5 (4,3)												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
		<table border="1"> <tr><td>Zyklus 3</td><td>105</td><td>8 (7,6)</td></tr> <tr><td>Zyklus 4</td><td>94</td><td>1 (1,1)</td></tr> <tr><td>Zyklus 5</td><td>89</td><td>6 (6,7)</td></tr> <tr><td>Zyklus 6</td><td>85</td><td>5 (5,9)</td></tr> <tr><td>Zyklus 7</td><td>80</td><td>8 (10)</td></tr> <tr><td>Zyklus 8</td><td>73</td><td>4 (5,5)</td></tr> <tr><td>Zyklus 9</td><td>73</td><td>10 (13,7)</td></tr> <tr><td>Woche 34</td><td>63</td><td>5 (7,9)</td></tr> <tr><td>Woche 43</td><td>59</td><td>5 (8,5)</td></tr> <tr><td>Woche 52</td><td>53</td><td>8 (15,1)</td></tr> <tr><td>Woche 61</td><td>34</td><td>3 (8,8)</td></tr> <tr><td>Woche 85</td><td>4</td><td>3 (75)</td></tr> </table>	Zyklus 3	105	8 (7,6)	Zyklus 4	94	1 (1,1)	Zyklus 5	89	6 (6,7)	Zyklus 6	85	5 (5,9)	Zyklus 7	80	8 (10)	Zyklus 8	73	4 (5,5)	Zyklus 9	73	10 (13,7)	Woche 34	63	5 (7,9)	Woche 43	59	5 (8,5)	Woche 52	53	8 (15,1)	Woche 61	34	3 (8,8)	Woche 85	4	3 (75)			
Zyklus 3	105	8 (7,6)																																							
Zyklus 4	94	1 (1,1)																																							
Zyklus 5	89	6 (6,7)																																							
Zyklus 6	85	5 (5,9)																																							
Zyklus 7	80	8 (10)																																							
Zyklus 8	73	4 (5,5)																																							
Zyklus 9	73	10 (13,7)																																							
Woche 34	63	5 (7,9)																																							
Woche 43	59	5 (8,5)																																							
Woche 52	53	8 (15,1)																																							
Woche 61	34	3 (8,8)																																							
Woche 85	4	3 (75)																																							
	<p>Quelle: [5] a: Krankheitsprogression, Tod oder Studienende noch nicht erreicht (CSR S. 59)</p>																																								
	<p>Für die Lymphom-Subskala sowie für den <i>Trial Outcome Index</i> (TOI: Summe der körperlichen, funktionalen und lymphom-spezifischen Anliegen) und den FACT-Lym Gesamtscore ergab sich eine mittlere Verbesserung zur <i>Baseline</i> um jeweils etwa zwei</p>																																								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																					
	<p>Punkte. Eine relevante Verschlechterung des Wohlbefindens im Vergleich zur <i>Baseline</i> wurde nicht festgestellt (Tabelle 6).</p> <p>Tabelle 24: Ergebnisse zur Lebensqualität (FACT-Lym) aus der Studie MCL2001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Stu- die</th> <th rowspan="2">Score</th> <th colspan="2"><i>Baseline</i></th> <th colspan="2">Letzte Erhebung</th> <th rowspan="2">Verän- derung zur <i>Baseline</i> MW-Dif- ferenz (SD)</th> </tr> <tr> <th>N all trea- ted N= 120</th> <th>MW (SD)</th> <th>N all trea- ted N=120</th> <th>MW (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCL 2001</td> <td>Lymphom Subskala</td> <td>112</td> <td>44,96 (8,948)</td> <td>116</td> <td>46,96 (10,032)</td> <td>1,98 (9,403)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Physisches Wohlbefinden</td> <td>112</td> <td>21,48 (4,936)</td> <td>116</td> <td>21,73 (5,738)</td> <td>0,28 (5,143)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Soziales Wohlbefinden</td> <td>112</td> <td>23,29 (5,200)</td> <td>116</td> <td>23,25 (4,841)</td> <td>-0,11 (3,656)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Emotionales Wohlbefinden</td> <td>111</td> <td>18,48 (4,317)</td> <td>116</td> <td>18,19 (5,515)</td> <td>0,02 (4,913)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Funktionales Wohlbefinden</td> <td>112</td> <td>18,41 (6,437)</td> <td>116</td> <td>18,36 (7,132)</td> <td>-0,12 (5,885)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>TOI Score</td> <td>112</td> <td>84,85</td> <td>116</td> <td>87,13</td> <td>2,23</td> </tr> </tbody> </table>	Stu- die	Score	<i>Baseline</i>		Letzte Erhebung		Verän- derung zur <i>Baseline</i> MW-Dif- ferenz (SD)	N all trea- ted N= 120	MW (SD)	N all trea- ted N=120	MW (SD)	MCL 2001	Lymphom Subskala	112	44,96 (8,948)	116	46,96 (10,032)	1,98 (9,403)		Physisches Wohlbefinden	112	21,48 (4,936)	116	21,73 (5,738)	0,28 (5,143)		Soziales Wohlbefinden	112	23,29 (5,200)	116	23,25 (4,841)	-0,11 (3,656)		Emotionales Wohlbefinden	111	18,48 (4,317)	116	18,19 (5,515)	0,02 (4,913)		Funktionales Wohlbefinden	112	18,41 (6,437)	116	18,36 (7,132)	-0,12 (5,885)		TOI Score	112	84,85	116	87,13	2,23	
Stu- die	Score			<i>Baseline</i>		Letzte Erhebung			Verän- derung zur <i>Baseline</i> MW-Dif- ferenz (SD)																																														
		N all trea- ted N= 120	MW (SD)	N all trea- ted N=120	MW (SD)																																																		
MCL 2001	Lymphom Subskala	112	44,96 (8,948)	116	46,96 (10,032)	1,98 (9,403)																																																	
	Physisches Wohlbefinden	112	21,48 (4,936)	116	21,73 (5,738)	0,28 (5,143)																																																	
	Soziales Wohlbefinden	112	23,29 (5,200)	116	23,25 (4,841)	-0,11 (3,656)																																																	
	Emotionales Wohlbefinden	111	18,48 (4,317)	116	18,19 (5,515)	0,02 (4,913)																																																	
	Funktionales Wohlbefinden	112	18,41 (6,437)	116	18,36 (7,132)	-0,12 (5,885)																																																	
	TOI Score	112	84,85	116	87,13	2,23																																																	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>						
			(18,358)		(21,279)	(18,696)	
	Fact-Lym Gesamtscore	111	126,89 (23,581)	116	128,62 (27,986)	2,16 (23,068)	
	Quelle: [5]						
	<p>In der Lymphom-Subskala, die für Lymphom-Patienten spezifisch ist, kam es relativ früh in der Ibrutinib-Therapie zu einer Verbesserung (Median: 2,1 Mo.), während der mediane Zeitraum bis zur Verschlechterung <math>\geq 5</math> Punkte 9,3 Monate betrug (Tabelle 7).</p>						
	<p>Tabelle 25: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: Ergebnisse des FACT-Lym Subskala aus der Studie MCL2001</p>						
	<b>Studie</b>	<b>Endpunkt</b>	<b>N</b>	<b>Verbesserung/ Verschlechterung N (%)</b>	<b>Median (95 %-KI) in Monaten</b>		
	MCL 2001	Zeit bis zur Verbesserung $\geq 5$ Punkte in der Lymphom Subskala	120	67 (55,8)	2,10 (1,41;3,55)		
		Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 5$ Punkte in der Lymphom Subskala	120	27 (39,1)	9,30 (4,63;13,83)		
	Quelle: [5]						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit:</u> Wie auch bereits in der Studie PCYC-1104 gezeigt, erfuhren Studienteilnehmer im Verlauf der Ibrutinib-Therapie keine relevante Verschlechterung der Lebensqualität, sondern zeigen im Gegenteil in beiden Studien in einigen Punkten sogar eine Verbesserung. Die Studie MCL2001 zeigt nun, dass 55,8 % der Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit dem FACT-Lym in der lymphomspezifischen Subskala erfuhren; diese Verbesserung wurde im Median nach 2,1 Monaten erreicht.</p> <p>Aufgrund der Schwere der Erkrankung des refraktären/rezidivierenden MCL ist ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bzw. eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Krebstherapie von zentraler Bedeutung. Die hier gezeigte Verbesserung ist daher relevant für die Ableitung des Zusatznutzens.</p>	
G-BA-Bewertung AWG MCL, S. 81, Z. 30-33, sowie	<p><b>Verhältnis Studien PCYC-1104-CA und PCYC 04753</b></p> <p>Vom G-BA wird angemerkt: „Die Patientenrekrutierung basiert auf einer vorangegangenen Studie (PCYC 04753) zur Untersuchung der Effekte von Bortezomib, die im Zweistufen-Design erweitert wurde auf Patienten ohne Bortezomib- Vorbehandlung.“ „Aus den vom pU zur Verfügung gestellten Unterlagen geht nicht</p>	Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21, Z. 33-35  S. 82	<p><i>hervor, nach welchen Kriterien die in Studie PCYC 04753 behandelten Patienten in die Studie PCYC-1104-CA übernommen wurden.“</i></p> <p><i>Sowohl hinsichtlich der Erkrankung als auch der Therapie der eingeschlossenen Patienten ist unklar, inwiefern diese für MCL typisch sind bzw. der Spannbreite der Merkmale von Patienten mit MCL entsprechen.</i></p> <p>Aus dem angeführten Zitat lässt sich schlussfolgern, dass der G-BA davon ausgeht, dass die Patienten der Studie PCYC-1104 aus der Studie PCYC-04753 rekrutiert worden sind. Da unklar sei, wie dies erfolgte sei die Aussagekraft der PCYC-1104 eingeschränkt. Dem ist allerdings nicht so. <b>Die Rekrutierung der Patientenpopulation für die Studie PCYC-1104 erfolgte nicht aus der Studie PCYC-04753</b>, zumal dies einem Verstoß gegen die Ein- und Ausschlusskriterien gleichkommen würde, da Patienten mit vormaliger Einnahme von Ibrutinib von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren [10] und es sich bei der Studie PCYC-04753 um eine Dosisfindungsstudie für Ibrutinib handelt [9, 2].</p> <p>Bei der Studie PCYC-04753 handelt es sich um eine Phase I-Dosis-Eskalations-Studie bei Patienten mit rezidivierendem B-Zell-Lymphom. Im EPAR für IMBRUVICA® wird erwähnt, dass Ergebnisse für fünf Teilnehmer dieser Studie neben den Ergebnissen für 111 Teilnehmer der Phase II-Studie PCYC-1104 als Unterstützung zur Evaluation der Wirksamkeit für die Zulassung von Ibrutinib her-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>angezogen wurden. Diese Aussage in dem Sinne zu interpretieren, dass Studienteilnehmer der PCYC-1104-CA aus der Studie PCYC-04753 rekrutiert wurden ist daher nicht zutreffend. Vielmehr hat die EMA ergänzenden fünf Patienten aus dieser Studie herangezogen und neben die Patienten der PCYC-1104 gestellt [3].</p> <p>Der Vollständigkeit halber wird der Studienreport der (eigentlich nicht für die Nutzenbewertung relevanten) Studie PCYC-04753 mit dieser Stellungnahme eingereicht.</p> <p>Weiterhin handelt es sich bei der Studienpopulation der PCYC-1104 um eine hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung für MCL typische Population. Eine Analyse auf Basis eines Krebsregisters verdeutlicht, dass es sich bei den Basischarakteristika der Studie PCYC-1104 um vergleichbare Werte mit der Grundgesamtheit der MCL-Patienten handelt [12]. Die Registeranalyse ergab ein mittleres Alter von 69 Jahren (SD = 10), wobei das mittlere Alter in der Studie 67,1 Jahre (SD = 10) betrug. Auch die Geschlechterverteilung der Studie mit einem 24,3 % entsprach den Daten aus der Registeranalyse mit einem Frauenanteil von 26 % [12].</p> <p>Tabelle 26: Vergleich der Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation PCYC-1104 und der Gesamtpopulation</p> <table border="1" data-bbox="280 1257 1160 1353"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 1257 517 1353">Geschlechterverteilung</th> <th data-bbox="517 1257 754 1353">N (%)</th> <th data-bbox="754 1257 965 1353">Alter Mittelwert (SD)</th> <th data-bbox="965 1257 1160 1353">Alter Median (Spanne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 1353 517 1390"></td> <td data-bbox="517 1353 754 1390"></td> <td data-bbox="754 1353 965 1390"></td> <td data-bbox="965 1353 1160 1390"></td> </tr> </tbody> </table>	Geschlechterverteilung	N (%)	Alter Mittelwert (SD)	Alter Median (Spanne)					
Geschlechterverteilung	N (%)	Alter Mittelwert (SD)	Alter Median (Spanne)							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="280 534 1153 869"> <tr> <th colspan="4">Studienpopulation PCYC-1104</th> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>26 (24,3)</td> <td rowspan="3">67,1 (8,6)</td> <td rowspan="3">68 (40 – 84)</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>85 (76,6)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>111 (100)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">PHARMO Report</th> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>23 (26)</td> <td rowspan="3">69 (10)</td> <td rowspan="3">71 (64 - 77)</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>66 (74)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>89 (100)</td> </tr> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Studie PCYC-1104 ist nicht als eine durch unklare Selektionskriterien verzerrte Studie mit eingeschränkter externer Validität hinsichtlich Alter und Geschlecht anzusehen.</p>	Studienpopulation PCYC-1104				Frauen	26 (24,3)	67,1 (8,6)	68 (40 – 84)	Männer	85 (76,6)	Gesamt	111 (100)	PHARMO Report				Frauen	23 (26)	69 (10)	71 (64 - 77)	Männer	66 (74)	Gesamt	89 (100)	
Studienpopulation PCYC-1104																										
Frauen	26 (24,3)	67,1 (8,6)	68 (40 – 84)																							
Männer	85 (76,6)																									
Gesamt	111 (100)																									
PHARMO Report																										
Frauen	23 (26)	69 (10)	71 (64 - 77)																							
Männer	66 (74)																									
Gesamt	89 (100)																									
G-BA-Bewertung AWG MCL, S. 83, Z. 6-9 und Z. 31-37 und Z. 46-	<p><b>Relevanz Bortezomib-Vorbehandlung</b></p> <p>Abschnitt 3.1 Design und Methodik (Anwendbarkeit)</p> <p><i>„Die Auswahl der Studienteilnehmer basierte auf vorheriger Bortezomib-Therapie (ja vs. nein). Bortezomib ist in der EU nicht für die Behandlung des MCL zugelassen. Weder im Studienbericht noch im Dossier ist dargelegt, wie hoch die (durchschnittliche) Dosis von Bortezomib bei denjenigen war, die diesen Wirkstoff erhalten hatten.“</i></p>	Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt.																								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 84, Z. 1	<p><i>„Diese Untersuchungen sollen auf den Nachweis der Gleichwertigkeit des Effekts zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Merkmal ausgerichtet sein. Ergebnisse, die auf Patientinnen und Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt werden, anwendbar sind, können in das Fazit der Bewertung einbezogen werden. Als ‚nicht anwendbar‘ sind die Ergebnisse aus Studien anzusehen, wenn kein Nachweis der Anwendbarkeit vorliegt und wenn plausible Gründe gegen die Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen.“</i></p> <p>Bezüglich des Zulassungsstatus für Bortezomib in Europa weist Janssen darauf hin, dass Bortezomib als Kombinationstherapie für die Behandlung des Mantelzelllymphoms mittlerweile in Europa zugelassen ist: <i>„VELCADE® ist in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem Mantelzell-Lymphom indiziert, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.“</i>[7]. Der Kritikpunkt der Ergebnisrelevanz einer in Deutschland nicht zugelassenen Vorbehandlung kann somit für die Patientenpopulation entkräftet werden, welche eine Bortezomib-Vorbehandlung erhalten hatten.</p> <p>In den im Modul 4B des Nutzendossiers in Abschnitt 4.3.2.3.3.5 dargestellten Subgruppen-Analysen wurde gezeigt, dass sich die Patientenpopulation in den Endpunkten <i>Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen</i> und <i>progressionsfreies</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Überleben</i> hinsichtlich der Bortezomib-Vortherapie nicht signifikant unterschiedet.</p> <p>Weiterhin merkt der G-BA in seiner Nutzenbewertung an:  <i>„Wenngleich sich bei keinem der Wirksamkeitsparameter ein signifikanter Einfluss des Bortezomib-Vorbehandlungsstatus zeigt, kann damit noch nicht davon ausgegangen werden, dass die Gleichwertigkeit nachgewiesen ist. Dies ist darin begründet, dass die Zuteilung in die Bortezomib-vorbehandelte und in eine Bortezomib-naïve Gruppe nicht randomisiert erfolgte [...].“</i></p> <p>Eine randomisierte Zuteilung zu einer Bortezomib-vorbehandelten bzw. nicht-vorbehandelten Gruppen kann nicht erfolgen, da ein Patient eine Behandlung vor Einschluss in die Studie entweder erhalten hat oder nicht. Eine Randomisierung würde hier zu einer möglichen Zuteilung von Bortezomib-vorbehandelten Patienten in die nicht-vorbehandelte Gruppe führen, was sachlich falsch wäre. <b>Das statistische Verfahren, den Effekt der Bortezomib-Vorbehandlung zu kontrollieren ist eine präspezifizierte Stratifikation, die in der Studie durchgeführt wurde.</b> Insofern ist Janssen der Meinung, hier das angemessene Verfahren durchgeführt zu haben.</p> <p>Schlussfolgerung:  Die Ergebnisse der Studie PCYC-1104 (und die der zusätzlich eingereichten Studie MCL2001), die bei Patienten mit Bortezomib-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorbehandlung erzielt wurden, sind als für den deutschen Versorgungskontext relevant anzusehen, da mittlerweile auch in Deutschland Bortezomib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit Mantelzell-Lymphom eingesetzt wird.</p>	
<p>G-BA-Bewertung AWG MCL, S. 84, Z. 36-41</p>	<p><b>Einfluss Vorbehandlungen</b></p> <p><i>In Abschnitt 3.1 „Design und Methodik (Anwendbarkeit)“ schreibt der G-BA:</i></p> <p><i>„Der Einfluss vieler, z. T. sehr heterogener Vorbehandlungen auf die Ergebnisparameter wird nicht dargelegt oder diskutiert und bleibt somit ungeklärt. Dies betrifft auch den möglichen Einfluss des Zeitraums zwischen der letzten Vortherapie und der ersten Einnahme von Ibrutinib, der durchschnittlich 3,5 Monate betrug (Spannweite 0,7-115,4). Welchen Einfluss diese Heterogenität auf die Wirksamkeit von Ibrutinib hat oder haben könnte, wurde nicht dargestellt oder diskutiert.“</i></p> <p>Im Modul 4B des Nutzendossiers ist in Tabelle 4-30 dargestellt, welche Vortherapien die Studienteilnehmer erhalten hatten. Ein Großteil der Teilnehmer hatte ein Rituximab beinhaltendes Regime erhalten (89 %), 30 % hatten eine Hyper-CVAD-Therapie erhalten und 24 % eine Lenalidomid-Therapie. Weitere Vortherapien waren unter anderem Anthracycline, Vincaalkaloide, Purinanaloga und Strahlenthera-</p>	<p>Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt.</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pie [10]. Eine vorherige <i>Hochdosis</i>-Therapie sowie eine vorherige Lenalidomid-Therapie hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die im Dossier beschriebenen Endpunkte. Da ein Großteil der Teilnehmer eine Rituximab-Therapie erhalten hatte, kann davon ausgegangen werden, dass auch die Studienteilnehmer mit einer vorherigen <i>Hochdosis</i>-Therapie sowie einer vorherige Lenalidomid-Therapie ebenfalls eine Rituximab-Therapie erhalten hatten. Zudem hatten mehr als die Hälfte der Teilnehmer mindestens drei Vortherapien erhalten. Aus diesen Informationen in Kombination mit der Subgruppenanalyse lässt sich schließen, dass die Anzahl, Art und vermutlich auch die Kombination der Vortherapien keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit der Ibrutinib-Therapie hat.</p> <p>In der Fachinformation und im EPAR für IMBRUVICA® wird zusätzlich bestätigt, dass das Gesamtansprechen auf IMBRUVICA® unabhängig von der Vorbehandlung, einschließlich Bortezomib und Lenalidomid, oder von zugrundeliegenden Risikofaktoren/ prognostischen Faktoren, Bulk-Tumor, Geschlecht oder Alter ist [8].</p> <p>Durch die nunmehr vorgelegte Studie MCL2001 hat Janssen die Robustheit der Ergebnisse nachgewiesen. In dieser Studie hatten die Patienten im Median nur zwei Vortherapien einer systemischen MCL-Therapie erhalten (Spannweite 1 - 8). In dieser Studie hatten alle Patienten vorher Bortezomib und Rituximab erhalten. Weiterhin hatten die Patienten hyper-CVAD (15,8 %), CHOP/R-CHOP (40,0 %) und Stammzelltransplantationen (33,3%) erhalten [5].</p> <p>Diese Studie zeigt, dass trotz der Unterschiede in Anzahl und Art</p>	

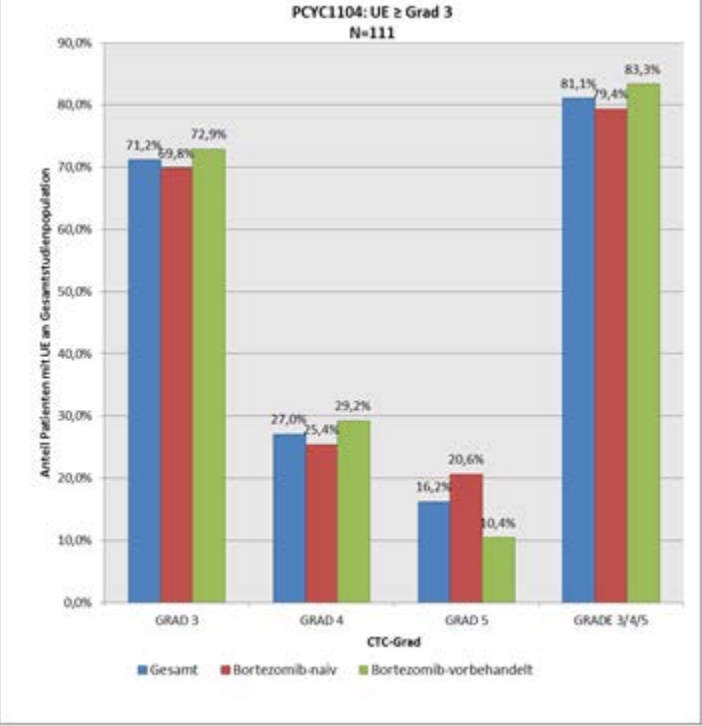
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Vortherapien zwischen der MCL2001- und PCYC-1104-Studie nahezu vergleichbare Ergebnisse mit Ibrutinib erzielt werden können.</p> <p>Fazit: Die <b>Anzahl und Art der Vortherapie hat keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse einer Ibrutinib-Therapie</b> beim vorbehandelten MCL.</p>	
<p>G-BA-Bewertung AWG MCL, S. 88, Z. 11-14</p>	<p><b>Sicherheitsprofil</b></p> <p>In Abschnitt 3.3.1 „Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit“ schreibt der GBA:</p> <p><i>„Das Sicherheitsprofil von Ibrutinib zeichnet sich durch umfangreiche Nebenwirkungen aus, die in einigen Fällen auch schwerwiegend waren und/oder zum Tod führten. Ein umfassendes Nebenwirkungsprofil charakterisiert jedoch auch die anderen in der vorliegenden Patientenpopulation bisher eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen.“</i></p> <p>Das Sicherheitsprofil von Ibrutinib in der Indikation MCL wurde in zwei unabhängigen klinischen Studien untersucht (PCYC-1104 und MCL2001). Es zeigte sich ein dem Krankheitsprofil entsprechend erwartbare Verträglichkeit von Ibrutinib. Traten unerwünschte Ereig-</p>	<p>Alle Patienten in der Studie PCYC-1104-CA hatten im Verlauf der Behandlung mit Ibrutinib mindestens ein unerwünschtes Ereignis, wobei Durchfall, Fatigue und Übelkeit am häufigsten auftraten. Alle Gesamtraten beziehen sich hierbei auf die finale Analyse nach durchschnittlich 12,7 Monaten Behandlungszeit. Bei 81,1% der Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad nach CTCAE <math>\geq 3</math> auf und bei 63,1% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Die am häufigsten aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Pneumonien, Vorhofflimmern und Harnwegsinfekte. 13,5% der Patienten mussten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung unterbrechen und bei 16,2% der Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Tod.</p>

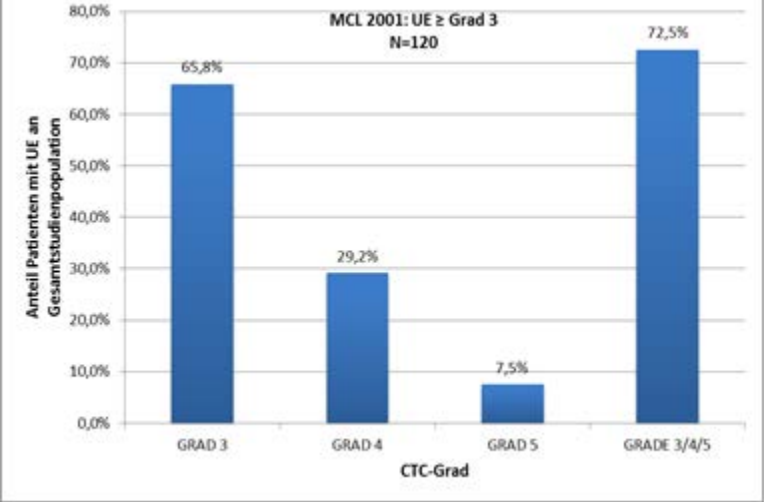
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nisse &gt; CTC-Grad 3 auf, so waren diese sowohl in der Studie PCYC-1104 als auch in der Studie MCL2001 meist vom Schweregrad 3 und nicht 4 oder 5 [6].</p> <p>Der Anteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis von Grad 3 betrug in Studie PCYC-1104 71,2 %. Die Grade 4 (27 %) und 5 (16,2 %) wurden von einem geringeren Anteil Patienten erreicht (Abbildung 1).</p> <p>Die Studie MCL2001 bestätigt die Ergebnisse der Studie PCYC-1104. Der Großteil der unerwünschten Ereignisse war mit 65,8 % begrenzt auf Grad 3. Die Grade 4 und 5 zeigten sich bei 29,2 % bzw. 7,5 % der Patienten (Abbildung 2).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	 <table border="1"><caption>PCYC1104: UE ≥ Grad 3 (N=111)</caption><thead><tr><th>CTC-Grad</th><th>Gesamt</th><th>Bortezomib-naïv</th><th>Bortezomib-vorbehandelt</th></tr></thead><tbody><tr><td>GRAD 3</td><td>71,2%</td><td>69,8%</td><td>72,9%</td></tr><tr><td>GRAD 4</td><td>27,0%</td><td>25,4%</td><td>29,2%</td></tr><tr><td>GRAD 5</td><td>16,2%</td><td>20,6%</td><td>10,4%</td></tr><tr><td>GRADE 3/4/5</td><td>81,1%</td><td>79,4%</td><td>83,3%</td></tr></tbody></table> <p>Abbildung 3: Unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad ≥ 3 (Studie PCYC-1104). Quelle: [6]</p>	CTC-Grad	Gesamt	Bortezomib-naïv	Bortezomib-vorbehandelt	GRAD 3	71,2%	69,8%	72,9%	GRAD 4	27,0%	25,4%	29,2%	GRAD 5	16,2%	20,6%	10,4%	GRADE 3/4/5	81,1%	79,4%	83,3%	
CTC-Grad	Gesamt	Bortezomib-naïv	Bortezomib-vorbehandelt																			
GRAD 3	71,2%	69,8%	72,9%																			
GRAD 4	27,0%	25,4%	29,2%																			
GRAD 5	16,2%	20,6%	10,4%																			
GRADE 3/4/5	81,1%	79,4%	83,3%																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Abbildung 4: Unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad <math>\geq 3</math> (Studie MCL2001). Quelle: [6]</p>	
<p>G-BA-Bewertung AWG MCL, S. 32, Z. 21-22</p>	<p><b>Informationen zur Zusammensetzung der Studienzentren</b></p> <p><i>Der G-BA merkt an:</i></p> <p><i>„In diesem Kontext ist auch nicht erwähnt, wie sich die Studienzentren zusammensetzten und welche Qualifikation das ärztliche und nicht-ärztliche Personal aufwies.“</i></p>	<p>Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Janssen liefert als Anhang zu dieser Stellungnahme eine Prozessbeschreibung über die Identifikation und Selektion geeigneter Studienzentren (in Form eines Memorandums von Pharmacyclics, Partner von Janssen bei der Entwicklung von Ibrutinib). Durch den dargestellten Prozess wird sichergestellt, dass die Gute klinische Studienpraxis (GCP) eingehalten wurde [11].</p>	
<p>G-BA-Nutzenbewertung AWG MCL, S. 16, Z. 45-50</p>	<p><b>Langzeitstudie CAN3001</b></p> <p>In Abschnitt 2.2 „Zulassungsbegründende Studien“ schreibt der G-BA: <i>„Alle Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, sollten mit einer kontinuierlichen fixen Dosierung von 560 mg/Tag bis zur Krankheitsprogression oder einer nicht akzeptablen Toxizität behandelt werden. Sofern die beiden Ereignisse nicht eingetreten sind, war der Einschluss in eine Langzeitstudie (Extensionsstudie CAN 3001, siehe unten) vorgesehen, deren Ergebnisse nicht vorliegen oder zumindest nicht berichtet sind.“</i></p> <p>Anmerkung: Für die Extensionsstudie CAN3001 lagen zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung weder Ergebnisse noch ein Studienbericht vor. Die Studie ist aktuell laufend und Interimsanalysen sind nicht vorgesehen. Eine Darstellung von Ergebnissen ist aus diesen Gründen zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.</p>	<p>Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Gesamtschau des Zusatznutzens</b></p> <p>Die unten stehende Tabelle 9 zeigt den Nutzen von Ibrutinib in den zentralen Endpunkten in der Indikation vorbehandeltes MCL und fasst die sowohl hier als auch im Dossier dargelegten Ergebnisse zusammen.</p> <p>Die Ergebnisse zeigen, dass <b>über 60 % der Patienten auf die Therapie ansprechen</b> und dass <b>ca. 50 % der Patienten nach zwei Jahren Therapie noch leben</b>. Dabei haben Sie von einem <b>progressionsfreien Intervall von ca. 10 - 13 Monaten profitiert</b>. Mehr als <b>50 % der Patienten zeigen nach ca. zwei Monaten eine Verbesserung der Lebensqualität</b>. Die Nebenwirkungen sind für beide Studien (PCYC-1104 und MCL2001) vergleichbar und bewegen sich im Rahmen des Erwartbaren für eine Therapie im Bereich der rezidivierenden bzw. refraktären MCL.</p> <p>Insgesamt rechtfertigen die Studienergebnisse in der Gesamtschau einen Zusatznutzen „nicht quantifizierbar vom Mindestausmaß beträchtlich“.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<p>Tabelle 27: Effekte von Ibrutinib in für die Nutzenbewertung zentralen Endpunkten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 635 562 678">Studie</th> <th data-bbox="562 635 846 678">PCYC-1104</th> <th data-bbox="846 635 1160 678">MCL2001</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="280 678 1160 721"><b>Gesamtüberleben</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 721 562 810">Rate nach 24 Monaten (%) (95 %-KI)</td> <td data-bbox="562 721 846 810">47,3</td> <td data-bbox="846 721 1160 810">56</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 810 562 884">Medianes Überleben (Monate)</td> <td data-bbox="562 810 846 884">22,5</td> <td data-bbox="846 810 1160 884">Nicht erreicht</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="280 884 1160 927"><b>Gesamtansprechen</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 927 562 970">Prüfarzt (%)</td> <td data-bbox="562 927 846 970">66,7</td> <td data-bbox="846 927 1160 970">66,4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 970 562 1013">IRC (%)</td> <td data-bbox="562 970 846 1013">68,5</td> <td data-bbox="846 970 1160 1013">62,7</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="280 1013 1160 1056"><b>Progressionsfreies Überleben</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1056 562 1099">Monate, median</td> <td data-bbox="562 1056 846 1099">13,0</td> <td data-bbox="846 1056 1160 1099">10,5</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="280 1099 1160 1142"><b>Lebensqualität</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1142 562 1257">FACT-Lym Verbesserung <math>\geq</math> 5 Punkte (%) zu Baseline</td> <td data-bbox="562 1142 846 1257">n.u.</td> <td data-bbox="846 1142 1160 1257">55,8</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="280 1257 1160 1300"><b>Häufigste Grad3/4/5 Unerwünschte Ereignisse &gt;5 %</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1300 562 1343">Neutropenie (%)</td> <td data-bbox="562 1300 846 1343">17,1</td> <td data-bbox="846 1300 1160 1343">20,8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1343 562 1386">Thrombozytopenie (%)</td> <td data-bbox="562 1343 846 1386">12,6</td> <td data-bbox="846 1343 1160 1386">13,3</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	PCYC-1104	MCL2001	<b>Gesamtüberleben</b>			Rate nach 24 Monaten (%) (95 %-KI)	47,3	56	Medianes Überleben (Monate)	22,5	Nicht erreicht	<b>Gesamtansprechen</b>			Prüfarzt (%)	66,7	66,4	IRC (%)	68,5	62,7	<b>Progressionsfreies Überleben</b>			Monate, median	13,0	10,5	<b>Lebensqualität</b>			FACT-Lym Verbesserung $\geq$ 5 Punkte (%) zu Baseline	n.u.	55,8	<b>Häufigste Grad3/4/5 Unerwünschte Ereignisse &gt;5 %</b>			Neutropenie (%)	17,1	20,8	Thrombozytopenie (%)	12,6	13,3	
Studie	PCYC-1104	MCL2001																																										
<b>Gesamtüberleben</b>																																												
Rate nach 24 Monaten (%) (95 %-KI)	47,3	56																																										
Medianes Überleben (Monate)	22,5	Nicht erreicht																																										
<b>Gesamtansprechen</b>																																												
Prüfarzt (%)	66,7	66,4																																										
IRC (%)	68,5	62,7																																										
<b>Progressionsfreies Überleben</b>																																												
Monate, median	13,0	10,5																																										
<b>Lebensqualität</b>																																												
FACT-Lym Verbesserung $\geq$ 5 Punkte (%) zu Baseline	n.u.	55,8																																										
<b>Häufigste Grad3/4/5 Unerwünschte Ereignisse &gt;5 %</b>																																												
Neutropenie (%)	17,1	20,8																																										
Thrombozytopenie (%)	12,6	13,3																																										



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pneumonie (%)	<b>8,1</b>	<b>12,5</b>
	Anämie (%)	<b>10,8</b>	<b>6,7</b>
	Vorhofflimmern (%)	<b>6,3</b>	<b>5,0</b>
	Bauchschmerzen (%)	<b>5,4</b>	
	Diarrhoe (%)	<b>5,4</b>	
	Quelle: [5, 10] IRC: Independent Review Committee		
IQWiG Bewer- tung S. 13, Z. 24- 32 so- wie S. 16, Z. 3-7	<p><b>Herleitung der Patientenzahlen</b></p> <p><i>Abschnitt 4.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation</i></p> <p><i>„Die Ermittlung der Zielpopulation ist sowohl methodisch als auch rechnerisch an mehreren Stellen nicht nachvollziehbar. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen.</i></p> <p><i>Die Angabe des pU zur Inzidenz des NHL für das Jahr 2014 ist nicht nachvollziehbar. Die ausgewiesene Anzahl der am NHL neuerkrankten Patienten stimmt nicht mit den aktuellen Daten des RKI überein. Das RKI prognostiziert in seinem Bericht zu Krebs in Deutschland für das Jahr 2014 insgesamt 17 300 am NHL neuerkrankte Patienten. Legt man den vom pU ermittelten Anteil des MCL von 3,6 bis 4,9 % zugrunde, resultieren 623 bis 853 inzidente Fälle. Die Einschätzung des pU zur Inzidenz stellt somit eine Unterschätzung dar.“ (Quelle S.13)</i></p>		<p>Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.</p> <p>Die hier genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Abschnitt 4.3 Konsequenzen für die Bewertung</i></p> <p><i>„Die Ermittlung der Zielpopulation ist sowohl methodisch als auch rechnerisch an mehreren Stellen nicht nachvollziehbar. Die vom pU ausgewiesene Größe der Zielpopulation ist mit einer nicht quantifizierbaren Unsicherheit behaftet und ausgehend von der Inzidenz des MCL insgesamt eher unterschätzt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der bestehenden Unsicherheit führt Janssen eine weitere Kassendatenanalyse für die Herleitung der GKV-Zielpopulation an [1]. Aus einer Versichertenstichprobe mit ca. 1,7 Millionen Versicherten ermittelte der beauftragte Datenanalyst alters- und geschlechtsadjustiert für die gesamte GKV 2.313 Versicherte mit der Diagnose Mantelzell-Lymphom. Davon mussten sich im Jahr 2012 1.730 Personen einer Chemotherapie unterziehen. Unklar bleibt bei dieser Querschnittsanalyse, in welchen Therapielinien sich die Patienten befunden haben. Unter Berücksichtigung der fehlenden Repräsentativität einzelner Krankenkassen ist die GKV-Zielpopulation in der Indikation MCL demnach mit maximal 1.730 Personen anzusetzen (bisher 953 Patienten).</p> <p>Schlussfolgerung Janssen stimmt mit dem IQWiG überein, dass aufgrund der mangelhaften Datenlage eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der er-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mittelten Patientenzahlen besteht. Unter Berücksichtigung der hier zusätzlich aufgeführten Referenz (Versorgungsstudie zum Mantelzell-Lymphom in der GKV) ist die Obergrenze der Zielpopulation auf maximal 1.730 Patienten korrigiert [1].	

## Literaturverzeichnis

1. Alba A., Pisch F. & Garal-Pantaler E. November 2014. Versorgungsstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV, Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen.
2. ClinicalTrials.gov 2013. NCT00849654: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma (PCYC-04753). Zugriff 19.02.2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00849654>
3. European Medicines Agency. 2014. European public assessment report (EPAR) IMBRUVICA (Ibrutinib).
4. Hlubocky F.J., Webster K., Cashy J., Beaumont J. & Cella D. 2012. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). Lymphoma Volume 2013(Article ID 147176).
5. Janssen-Cilag GmbH. 09.10.2014. Clinical Study Report: A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy (MCL2001).
6. Janssen-Cilag GmbH. 2015. Nachberechnungen Unerwünschte Ereignisse Studie MCL2001 und PCYC-1104-CA.
7. Janssen-Cilag GmbH. Januar 2015. Fachinformation Velcade 3,5 mg.
8. Janssen-Cilag GmbH. Oktober 2014. Fachinformation Imbruvica 140 mg Hartkapseln.
9. Pharmacyclics Inc. 2011. Clinical Study Protocol PCYC-04753: Phase I Dose-Escalation Study of Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Recurrent B Cell Lymphoma.
10. Pharmacyclics Inc. 2013. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: Clinical Study Report PCYC-1104-CA.
11. Pharmacyclics Inc. 2015. Memorandum Pharmacyclics Clinical Site Identification and Selection Process.
12. Pharmo Institute for Drug Outcomes Research. 2015. Characteristics and treatment of Mantle Cell Lymphoma (MCL) patients.

### 5.3 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.

Datum	20.2.2015
Stellungnahme zu	Ibrutinib/ Imbruvica®
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ibrutinib ist seit Mitte Oktober 2014 in Deutschland zur Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und des Mantelzell-Lymphoms (MCL) zugelassen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete umfassen erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, sowie die Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Des Weiteren ist Ibrutinib indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL.</p> <p>Der G-BA veröffentlichte am 02.02.2015 die vom G-BA durchgeführte Nutzenbewertung und die Bewertung der Therapiekosten sowie die Patientenzahlen (durchgeführt vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (<a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/</a>)).</p> <p><b>Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens (PFS, progression free survival)</b></p> <p>Der Endpunkt PFS stellt nach Ansicht von Experten einen validen Studienendpunkt dar (1). PFS umfasst den Beginn des erneuten Fortschreitens der Erkrankung nach einem erfolgten Therapieansprechen sowie den Tod des Patienten, der durch den Endpunkt Gesamtüberleben alleine abgebildet wird – je nachdem, was zuerst eintritt (1, 2). Unseres Erachtens und aufgrund der veröffentlichten Expertenmeinung sind die Kriterien für einen Krankheitsprogress patientenrelevant und für den Patienten meist deutlich spürbar: Bei der CLL sind das v.a. Lymphadenopathie, Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten, Zytopenie, Hepato- und/oder Splenomegalie (sehr häufiges Auftreten), Übergang</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in eine aggressivere Form, Lymphozytose. Beispielsweise sind Lymphadenopathien nicht nur meist schmerzhaft, sondern konfrontieren den Patienten mit seiner Erkrankung. Die Organvergrößerungen beeinträchtigen das Wohlbefinden des Patienten.</p>	
<p><b>Patientenrelevanz des Gesamtansprechens</b></p> <p>Das Gesamtansprechen setzt sich aus der kompletten Remission (complete response/remission = CR) und der partiellen Remission (partial response/remission) zusammen und ist in den iwCLL-Leitlinien definiert (2). Das Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission wird von der iwCLL als klinisch bedeutsam für den Patienten angesehen (1).</p> <p>Die Parameter, die hier definitionsgemäß erfasst werden, stellen unserer Ansicht nach alle patientenrelevante Endpunkte dar: die Reduktion der Lymphadenopathie um mindestens 50%, Reduktion der Leber- und Milzgröße um mindestens 50%, Absenken der Lymphozytenzahl um mindestens 50% im Vergleich zum Wert vor Therapiebeginn, Verbesserung der Knochenmarksfunktion im Vergleich zu Therapiebeginn sowie weitgehende Normalisierung der Leukozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins bzw. eine mindestens 50%ige Verbesserung im Vergleich zu den Werten vor Therapiebeginn. Das Verschwinden der B-Symptome (ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß, Fatigue) spielt außerdem eine wichtige Rolle. Das Wohlbefinden des Patienten, geringere Fatigue sowie das geringere Risiko von Komplikationen und relevanter Begleiterkrankungen werden durch das Erreichen einer Remission dargestellt (1-6). Das Risiko von Blutungen wird in vollständiger Remission durch die Normalisierung der Thrombozytenzahl eliminiert. Das Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Sepsen wird durch die Normalisierung der Neutropenie reduziert (1, 7, 8).</p>	<p>Der sekundäre Endpunkt Gesamtansprechen wurde definiert als Anteil der Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen (u.a. reduzierte Anzahl an Lymphozyten, Reduktion oder Abwesenheit der Hepatosplenomegalie oder Lymphadenopathie) gemäß der IWCLL-Kriterien<sup>4</sup> auf die Studienmedikation zeigten. Die Erhebung des Endpunktes Gesamtansprechen erfolgte somit nicht primär symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, weshalb dieser Endpunkt allein nicht unmittelbar als patientenrelevant bewertet wird. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Qualität des Ansprechens scheint sich darüber hinaus in zeitabhängige Variablen umzusetzen: In der CLL8-Studie der DCLLSG konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer kompletten Remission auch ein besseres progressionsfreies Überleben und sogar Gesamtüberleben haben (9).</p> <p>AbbVie ist der Meinung, dass daher auch diese beiden Endpunkte bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollten.</p>	



## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
2. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159(5):541-64.
3. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M, Group EGW. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:102-4.
4. Else M, Smith AG, Cocks K, Richards SM, Crofts S, Wade R, et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol*. 2008;143(5):690-7.
5. Maurer C, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(42):2153-66.
6. Wendtner CM. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137(22):1162-5.
7. Hansen MM. Chronic lymphocytic leukaemia. Clinical studies based on 189 cases followed for a long time. *Scand J Haematol Suppl*. 1973;18:3-286.
8. Robertson TI. Complications and causes of death in B cell chronic lymphocytic leukaemia: a long term study of 105 patients. *Aust N Z J Med*. 1990;20(1):44-50.
9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.

#### 5.4 **Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

Datum	23. Januar 2015
Stellungnahme zu	Ibrutinib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

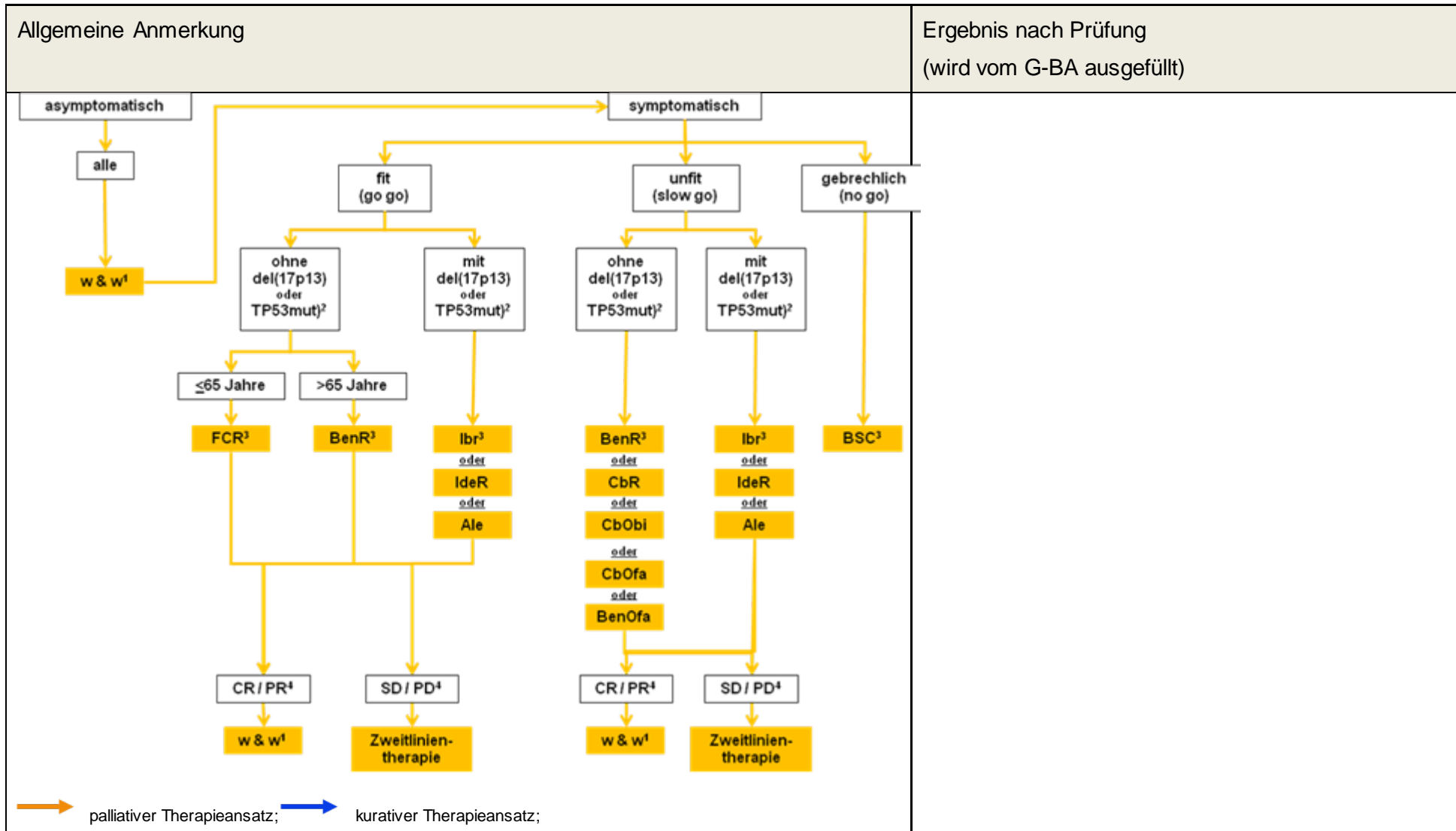
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Ibrutinib ist das dritte Verfahren zu neuen Medikamenten in der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), das erste Verfahren für ein Medikament beim Mantelzell-Lymphom (MZL). Bei der CLL ist Ibrutinib zugelassen ab der Zweitlinientherapie sowie als Erstlinientherapie für Patienten mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation bei Kontraindikationen gegen Chemoimmuntherapie. Beim Mantelzell-Lymphom ist Ibrutinib zugelassen ab der Zweitlinientherapie. Ibrutinib hat den Status eines Orphan Drug. Der Bericht zum Zusatznutzen wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen bei der CLL, einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen beim MZL. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für diese Nutzenbewertung bei der CLL liegen Ergebnisse einer großen, zweiarmigen, multi-zentrischen Studie vor.</li><li>• Der G-BA hat keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der realen Behandlungssituation nach durchschnittlichen 3 Vortherapien wird eine patientenindividuelle Therapie empfohlen. Die Zulassungsstudie vergleicht Ibrutinib mit Ofatumumab.</li><li>• Ibrutinib führte zu einer sehr beeindruckenden Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, trotz Crossover nach dem ersten Datenschnitt. Patienten mit der erworbenen, prognostisch ungünstigen, genetischen Aberration del(17p13) oder TP53-Mutation profitieren in mindestens dem gleichem Maße von der Therapie mit Ibrutinib.</li><li>• Der Bericht des G-BA konstatiert ein hohes Verzerrungsrisiko aufgrund der fehlenden Verblindung. Nach unserer Einschätzung wären den Patienten im Ibrutinib-Arm weder intravenöse Schein-Infusionen noch eine Schein-Prämedikation zumutbar gewesen.</li></ul>	<p>Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die mittels validierter Fragebögen erhobenen Parameter der Lebensqualität zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahme war eine Verbesserung der Fatigue-Symptomatik unter Ibrutinib.</li> <li>• Die Nebenwirkungen von Ibrutinib betreffen vor allem die Hämatopoese. Sie sind in erfahrenen Händen gut beherrschbar.</li> <li>• Ibrutinib ist als Monotherapie auch zugelassen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. In dieser Behandlungssituation gibt es keine Standardtherapie. Die Remissionsraten von &gt;68% und ein progressionsfreies Überleben von 15,5 Monaten werden von keiner anderen Substanz in dieser Behandlungssituation erreicht.</li> </ul> <p>Ibrutinib ist nach Idelalisib der zweite, hoch wirksame, orale Tyrosinkinase-Inhibitor bei der CLL. Eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens ist bei der CLL zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der Abweichung zwischen dem Kontrollarm der Zulassungsstudie (Ofatumumab) und der in Deutschland empfohlenen Therapie (patientenindividuell) nicht möglich. Beim Mantelzell-Lymphom liegen nur Daten einer Phase-II-Studie vor.</p>	
<p><b>A Chronische lymphatische Leukämie</b></p> <p><b>2. Einleitung</b></p> <p>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].</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

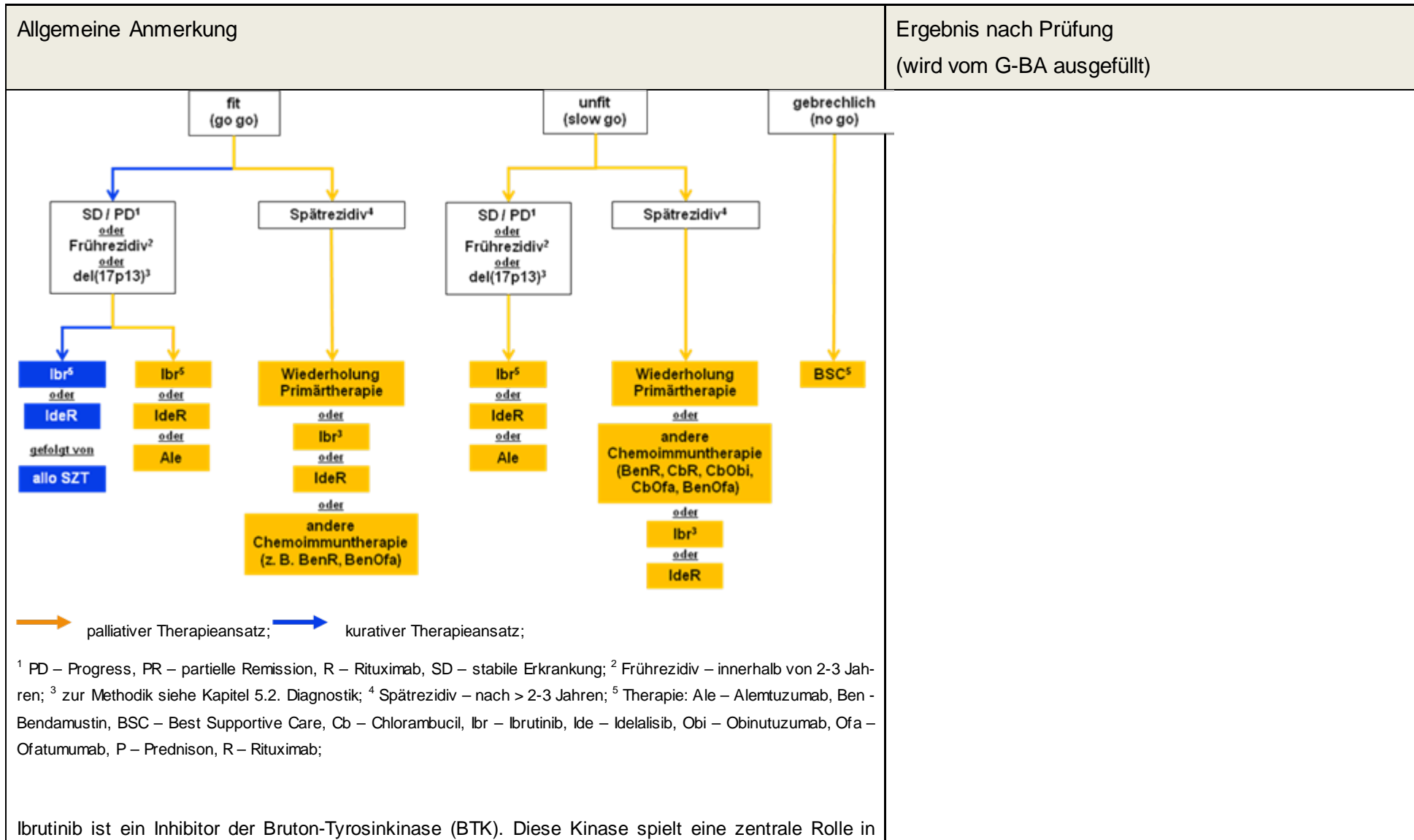
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter.	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.</p> <p>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.</p> <p><b>Abbildung 1: Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]</b></p>	



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><sup>1</sup> w &amp; w – abwartendes Verhalten; <sup>2</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; <sup>3</sup> Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben - Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Cb – Chlorambucil, F – Fludarabin, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab; <sup>4</sup> PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung;</p> <p>Bei Patienten mit einer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren erscheint trotz eingeschränkter Datenbasis eine Wiederholung der Primärtherapie gerechtfertigt. Patienten mit Refraktarität auf die derzeitigen Standardtherapien und Patienten mit einer kurzen Remission (&lt;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.</p> <p><b>Abbildung 2: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]</b></p>	





Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>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 RESONATE, einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie getestet [4]. Die Daten dieser Studie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Ibrutinib bei CLL</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Byrd, 2014 [4]</td> <td>ab Zweitlinientherapie</td> <td>Ofatumumab</td> <td>Ibrutinib</td> <td>39 1</td> <td>4 vs 42 p &lt; 0,001</td> <td>8,1 vs n.e. 0,22 P &lt; 0,001</td> <td>81 vs 90<sup>11</sup> 0,43 p = 0,005</td> </tr> </tbody> </table> <p><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;</p> <p>Nach dem ersten Datenschnitt wurde Crossover zugelassen. Die Daten wurden mit Peer Review publiziert [4].</p>		Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Byrd, 2014 [4]	ab Zweitlinientherapie	Ofatumumab	Ibrutinib	39 1	4 vs 42 p < 0,001	8,1 vs n.e. 0,22 P < 0,001	81 vs 90 <sup>11</sup> 0,43 p = 0,005						
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )																
Byrd, 2014 [4]	ab Zweitlinientherapie	Ofatumumab	Ibrutinib	39 1	4 vs 42 p < 0,001	8,1 vs n.e. 0,22 P < 0,001	81 vs 90 <sup>11</sup> 0,43 p = 0,005																
<p><b>B Mantelzell-Lymphom</b></p> <p><b>2. Einleitung</b></p> <p>7-9% der malignen Lymphome werden in Europa als Mantelzell – Lymphome klassifiziert [4]. Das</p>																							

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren, mit einer großen Altersspanne. Etwa 70% der Patienten sind Männer. In der aktuellen Lymphom-Klassifikation wird das Mantelzell - Lymphom als indolentes Lymphom kategorisiert, zeigt aber klinisch häufig einen aggressiven Verlauf. Pathognomonisch ist die balancierte Translokation t(11;14) mit Überexpression von Cyclin D1. Die große Mehrzahl der Patienten wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Das klinische Bild wird durch Lymphknotenvergrößerungen und eine Splenomegalie bestimmt. In ca. 80-90% liegt eine Knochenmarkinfiltration vor, in 20 –30% der Fälle werden Lymphomzellen im Blut nachgewiesen. Extranodale Manifestationen (z.B. Darmbefall, Meningeosis lymphomatosa) sind häufiger als bei den folliculären Lymphomen [5].</p> <p>Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) abgeschätzt werden. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 5 Jahren.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>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 [5].</p> <p>Der neue, orale BTK-Inhibitor Ibrutinib wurde in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom getestet [5]. 55% der Patienten hatten <math>\geq 3</math> Vortherapien, 30% waren mit hochdosiertem Cytarabin vorbehandelt. Die Daten aus dieser Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Ergebnisse der Phase II-Zulassungsstudie zu Ibrutinib beim Mantelzell-Lymphom [5]</i></b></p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erstautor/ Jahr	Patienten	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>	
Wang, 2013 [6]	Rezidiv oder Refraktarität	Ibrutinib	111	68	15,5	58	

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Überlebensrate in % nach 18 Monaten;

Die Daten wurden nach Peer Review publiziert [6]. Ibrutinib war nach Obinutuzumab die zweite „Breakthrough-Designation“, die von der FDA bei onkologischen Arzneimitteln ausgesprochen wurde.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>A Chronische lymphatische Leukämie</b></p> <p><b>4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib bei CLL</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Wegen des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Patienten der Zulassungsstudie hatten einen Median von 3 Vortherapien (1-5). In dieser Behandlungssituation wäre eine patientenindividuelle Therapie die angemessene Vergleichstherapie. Ofatumumab ist in Deutschland ab der Drittlinientherapie nach Vorbehandlung mit Fludarabin und Alemtuzumab zugelassen. Ofatumumab kann bei einer patientenindividuellen Therapie eingesetzt werden. Aktuell ist vor allem Idelalisib eine mögliche Therapiealternative.</p>	<p>Anhand der Einschlusskriterien kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten im Vergleichsarm mit Ofatumumab-Behandlung eine intensivere Behandlungsoption infrage gekommen wären, wodurch sich die Ergebnisse beim Gesamtüberleben in beiden Studienarmen hätten annähern können.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studie PCYC-1112-CA (RESONATE) [3]. Die Studie wurde schwerpunktmäßig in den USA und in Europa durchgeführt, 43% der Patienten kamen aus europäischen Studienzentren. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt, allerdings mehrere Zentren in Österreich. Soweit erkennbar, entsprechen die diagnostischen Standards der</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgungssituation in Deutschland. Die Studie war zweiarmig, die Randomisierung erfolgte 1:1. Der Vergleichsarm enthielt Ofatumumab. Die Therapie war nicht verblindet. Crossover war nach dem ersten Datenschnitt erlaubt.</p> <p>Der Bericht des G-BA konstatiert ein hohes Verzerrungsrisiko aufgrund der fehlenden Verblindung. Formal methodisch ist die Kritik nachvollziehbar, inhaltlich nicht. Die Vergleichstherapie mit Ofatumumab wird als mehrstündige Infusion einschließlich einer obligaten Vortherapie mit Glukokortikoiden, Antihistaminika und Paracetamol appliziert. Den Patienten im Ibrutinib-Arm ist eine solche, zusätzlich belastende Therapie ausschließlich zu Studienzwecken nicht zumutbar.</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. In der Zulassungsstudie war die Gesamtüberlebenszeit im Ibrutinib-Arm signifikant gegenüber der Kontrolle verlängert, Hazard Ratio 0,43. Crossover war nach dem ersten Datenschnitt erlaubt. 57 Patienten aus dem Ofatumumab-Arm (29%) wechselten bei Progress in den Ibrutinib-Arm. Dieser Effekt kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen.</p> <p>Weitere beeinflussende Faktoren sind Tod aus anderer Ursache und</p>	<p>Die Daten zum Gesamtüberleben sind wegen der im Vergleich zur noch erwarteten Lebenserwartung relativ kurzen Studienlaufzeit und der geringen Anzahl an Ereignissen als unreif anzusehen.</p> <p>Aufgrund des Cross-Overs einer relevanten Anzahl von Patienten des Kontrollarms ist von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen, die zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Ibrutinib führen könnte.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib für den Endpunkt Mortalität ein nicht</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Postprogressionstherapie mit anderen wirksamen Medikamenten. Letztere ist im Dossier nicht dokumentiert.	quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Ibrutinib-Arm war das progressionsfreie Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,22 in einem Maße verlängert, wie wir es zuletzt bei der Nutzenbewertung von Idelalisib, aber insgesamt nur selten bei neuen Medikamenten in der Onkologie, sehen.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remission</b></p> <p>Die Rate hämatologischer Remissionen war im Ibrutinib-Arm signifikant höher als im Ofatumumab-Arm (42 vs 4%). Die niedrige Remissionsrate im Kontrollarm zeigt, dass diese Patienten intensiv vorbehandelt waren und auch auf einen wirksamen Anti-CD20-Antikörper nicht mehr ansprechen.</p>	Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt hiervon unberührt.
	<p><b>4. 3. 2. 3. Symptomatik</b></p> <p>Die Verbesserung krankheitsbezogener Symptome war ein explorativer Endpunkt der Zulassungsstudie. Ausgewertet wurden Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen und Anorexie. Die große Mehrzahl der Patienten hatte keines der genannten Symptome. Entsprechend liegen den Auswertungen nur sehr kleine Patientenzahlen zugrunde.</p>	Bei der Verwendung der für die jeweilige Auswertung adäquaten Effektschätzer bei den patientenberichteten Instrumenten liegen keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Endpunktkategorie Morbidität vor.



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>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 für die drei Fragebögen lag bei Therapiebeginn zwischen 77,0 und 84,6%, nach 24 Wochen zwischen 71,7 und 78,4%. Bei den Parametern der Lebensqualität in den EORTC-Fragebögen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Ibrutinib und Ofatumumab. Der FACIT-Fatigue-Fragebogen zeigte eine signifikante Verbesserung im Ibrutinib-Arm gegenüber der Kontrolle (52,8 vs 38,3%, p = 0,004). Bemerkenswert ist im Kontrollarm die Differenz zwischen Remission (4%) und Verbesserung der Lebensqualität (38%).</p>	<p>Hinsichtlich der Skalenpunkte des FACIT-Fatigue ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 4 Punkten liegt ebenso wenig ein signifikanter Unterschied vor. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 66% vs. 52% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Nebenwirkungen von Ibrutinib in der Zulassungsstudie 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 führen.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Monotherapie mit Ibrutinib führte bei rezidivierten oder refraktären CLL-Patienten zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höchst beeindruckenden Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Ofatumumab-Monotherapie. Ibrutinib führte ebenfalls zu hämatologischen Remissionen und zu einer Verbesserung der Fatigue-Symptomatik. Nebenwirkungen von Ibrutinib betreffen vor allem die Hämatopoese. Sie sind gut überwacht- und beherrschbar.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist ein größerer Schaden von Ibrutinib nicht belegt und die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p><b>6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer</b></p> <p>Die Patientenzahlen sind aufgrund der fast zeitgleichen Zulassungen konkurrierender CLL-Medikamente schwer abschätzbar. Die Anmerkungen des IQWiG zu der Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar.</p>	<p>Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.</p> <p>Die hier genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>B Mantelzell-Lymphom</b></p> <p><b>4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib beim Mantelzell-Lymphom</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Praxis wird eine patientenindividuelle Therapie einschließlich der Option Best Supportive Care (BSC) empfohlen.</p>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studie PCYC-1112-CA [6]. Die Studie wurde in Europa und den USA durchgeführt, aus Deutschland waren 2 Studienzentren beteiligt. Soweit erkennbar, entsprechen die Standards von Diagnostik und Therapie der Behandlungssituation in Deutschland. Die Studie war einarmig.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte und Nebenwirkungen</b></p> <p>Eine Remissionsrate von 68% ist sehr beeindruckend und in dieser Behandlungssituation bisher unerreicht. Selbst in aktuellen Phase-II-Studien mit neueren Substanzen wie Lenalidomid werden in der Monotherapie Remissionsraten von <math>\leq 30\%</math> erreicht. Das mediane, progressionsfreie Überleben von 15,5 Monaten ist ebenfalls beeindruckend.</p> <p>Die Lebensqualität nach dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen zeigte keine signifikante Änderung der Lebensqualität im Therapieverlauf. Das Ergebnis erstaunt etwas. Wir sehen aktuell deutliche Verbesserungen der Lebensqualität bei Behandlung von MZL-Patienten mit dem zugelassenen Präparat.</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Fatigue, Anämie und Infektionen der oberen Luftwege. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten auftraten, waren Neutropenie (16%), Thrombozytopenie (11%), Diarrhoe (%), abdominelle Schmerzen (5%) und Fatigue (5%). Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind intrakutane Blutungen und Vorhofflimmern.</p>	<p>Quantitative Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation MCL lassen sich aus den Ergebnissen der einarmigen Studie PCYC-1104-CA nicht ableiten. Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie, unter Beachtung von bisher bei ähnlichen Patientenkollektiven deskriptiv beschriebenen Studienergebnissen zum Gesamtüberleben, kommt der G-BA zu dem Entschluss, dass für Ibrutinib in der Indikation MCL ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Ibrutinib führte bei mehr als zwei Drittel der Patienten mit Mantelzell-Lymphom und im Median 3 Vortherapien zu einer Remission. Der Zusatznutzen kann auf der Basis einer Phase-II-Studie nicht zuverlässig quantifiziert werden.</p>	
	<p><b>6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer</b></p> <p>Belastbare Daten für die im Dossier berechneten und im IQWiG Bericht kommentierten Zahlen gibt es nicht. Da die Zulassung eine Behandlung von prognostisch günstigeren Patienten als in der Zulassungsstudie ermöglicht, kann die voraussichtliche Behandlungsdauer in der Realität länger als in der Studie sein.</p>	<p>Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.</p> <p>Die hier genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

## Literaturverzeichnis

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, 2014. <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/NEJMoa1400376
5. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, 2012. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom>
6. 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

## 5.5 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	19.02.2015
Stellungnahme zu	Ibrutinib/Imbruvica®
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

keine Stellungnahme



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.7–9 (IQWiG Nutzenbewertung)	<p><b>Epidemiologie der CLL</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung kritisiert das IQWiG das Vorgehen des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in den verschiedenen Therapielinien. So moniert das IQWiG, dass JanssenCilag die Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) unberücksichtigt lässt.</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Idelalisib (Zydelig®) wiederum – hier hatte der Hersteller die Daten des RKI herangezogen - hatte das IQWiG angeführt, dass die Daten mit Unsicherheit behaftet wären und deswegen nicht geeignet erschienen.</p> <p>Weiter kritisiert das IQWiG, dass die Daten zur Bestimmung zum Gesamtansprechen, progressionsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben randomisierten klinischen Studien entstammen und damit nicht auf den Versorgungsalltag übertragbar sind.</p> <p>Dass es hierzu aus dem Versorgungsalltag jedoch in den vorhandenen Registern und auch beim RKI keine Daten gibt, wird nicht berücksichtigt.</p> <p>- Das IQWiG gibt an, dass die Anzahl der Patienten mit CLL, bei</p>	<p>Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.</p> <p>Die hier genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	denen eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation vorliegt und lbrutinib zur Erstlinientherapie indiziert ist mit Unsicherheit verbunden ist. Sie könne auch tendenziell höher liegen. Eine Begründung für diese Annahme gibt das IQWiG nicht.	
Nutzen- zen- bewertung G- BA; S. 30	<p><b>Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben</b></p> <p>U.a. bzgl. des Endpunktes Progressionsfreies Überleben schreibt der GBA, dass dieser nicht als patientenrelevant angesehen wird.</p> <p>An dieser Stelle möchte Gilead Sciences auf die Tragende Gründe im Beschluss zu Obinutuzumab verweisen: „...Bei dem Endpunkt IRC-bestimmtes PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheits-progression" beim IRC-bestimmten PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. <b>Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes IRC-bestimmtes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die</b></p>	Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Gilead Sciences

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. ...“ [1]	
Dossier – Modul 3A	<p>In Modul 3A verweist JanssenCilag auf ein Boxed Warning der amerikanischen Behörde für den Wirkstoff Idelalisib.</p> <p>Hierzu möchte Gilead Sciences folgendes anmerken:</p> <p>Die Beurteilung der Arzneimittel durch die FDA für den US-Markt und durch die EMA für den europäischen Markt basiert in der Regel auf den gleichen klinischen Daten, ist jedoch als unabhängig voneinander zu betrachten. Ziel der Beurteilung der Daten sowohl durch die FDA als auch die EMA ist die sichere und wirksame Anwendung der Arzneimittel. Unabhängig davon können durch eine verschiedene Herangehensweise bei der Beurteilung der Daten unterschiedliche Produktinformationen, die US-Produktinformation (USPI) für den US-Markt und die Summary of Product Characteristics (SmPC) für den europäischen Markt, für das gleiche Arzneimittel resultieren. Dabei sind beispielsweise unterschiedliche Bezeichnungen der Patientengruppen/Anwendungsgebiete oder auch unterschiedliche Bezeichnungen für die Sicherheitsinformationen</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglich. Basis aller Einschätzungen zur Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels für den europäischen Markt, sowohl nationaler Zulassungsbehörden als auch von HTA/Erstattungsbehörden, sollte die europäische Fachinformation (SmPC) sein.</p> <p>Die <i>FDA Guidance for Boxed Warnings in the Prescription Drug Labeling in the US</i> (Abschnitt 4.4) beschreibt, wann Boxed Warnings für die US-Produktinformation angewendet werden [2]:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. There is an adverse reaction so serious in proportion to the potential benefit from the drug (e.g., a fatal, life-threatening or permanently disabling adverse reaction) that it is essential that it be considered in assessing the risks and benefits of using the drug OR</li> <li>2. There is a serious adverse reaction that can be prevented or reduced in frequency or severity by appropriate use of the drug (e.g., patient selection, careful monitoring, avoiding certain concomitant therapy, addition of another drug or managing patients in a specific manner, avoiding use in a specific clinical situation) OR</li> <li>3. FDA approved the drug with restrictions to ensure safe use because FDA concluded that the drug can be safely used only if distribution or use is restricted.</li> </ol> <p>Basierend auf diesen 3 Situationen und dem klaren Hinweis im Boxed Warning von Idelalisib auf ein entsprechendes Monitoring für</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Transaminase-Erhöhungen, Diarrhoe/Colitis und Pneumonitis nachfolgender Therapieunterbrechung sowie Dosisreduktion oder dem Abbruch der Therapie, scheint der 2. Fall für Idelalisib zuzutreffen. Das Exanthem ist im US Boxed Warning im Gegensatz zu den Warnhinweisen in der EU SmPC nicht erwähnt.</p> <p>In den USA ist es nach dem Erhalt von Daten und entsprechender Evidenz nach FDA-Zulassung möglich, Boxed Warnings entsprechend FDA Beurteilung wieder zu entfernen.</p> <p>Die <i>SmPC Guideline</i>, die für die EU gilt, sieht keine speziellen Boxed Warnings vor, die dem gesamten Produktinformationstext vorangestellt sind. Sie ermöglicht jedoch im Abschnitt <i>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> die Verwendung von Boxed Warnings. Dies ist jedoch nur für Ausnahmesituationen vorgesehen, die im Gegensatz zur FDA Guidance nicht weiter spezifiziert sind. Im Fall von Idelalisib erscheinen die Hinweise in verschiedenen Abschnitten der Fachinformation dem CHMP ausreichend, um eine sichere Anwendung nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung zu gewährleisten.</p> <p>In Europa sind durch eine Gesetzesanpassung seit 2011 zunächst alle neuzugelassenen Arzneimittel auf der Additional Monitoring List</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der EMA. Dies wird auch in der Fachinformation über eine „Schwarze Triangel“ kenntlich gemacht. Darüber hinaus gibt es nach der Zulassung ebenfalls zahlreiche Verpflichtungen Sicherheitsdaten über PSUR's oder RMP-Updates nachzuliefern. Daraus können sich bei entsprechenden Signalen zum Sicherheitsprofil Maßnahmen ableiten, wie beispielsweise zusätzliche Sicherheitsinformationen in der Fachinformation oder Post Authorisation Safety Studies.</p> <p>Im europäischen Beurteilungsbericht, EPAR wird in Kapitel 2.8. unter den Risiko-Minimierungsmaßnahmen der Wortlaut aus der Fachinformation der entsprechenden Abschnitte wiedergegeben. Dabei wird in <i>Tabelle 63 Zusammenfassung der Risiko-Minimierungsmaßnahmen</i> in der Spalte „Zusätzliche Risiko-Minimierungsmaßnahmen“ festgestellt, dass neben den Angaben der Fachinformation zu den erwähnten Nebenwirkungen aktuell keine weiteren Maßnahmen vorgesehen sind. Das lässt den Schluss zu, dass der CHMP als oberstes Beurteilungskomitee der EMA durch die entsprechenden Hinweise in der Fachinformation das Arzneimittel als ausreichend sicher für die Anwendung von Idelalisib erachtet. Dies wird dadurch unterstützt, dass es im Kapitel 3 <i>Risiko-Nutzen</i> „<i>Uncertainty in the knowledge about the unfavourable effects</i>“ keine spezielle Stellungnahme zu Lebertransaminase-Erhöhungen, Diarrhoe/Colitis oder Exanthem, sondern nur</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	allgemein Angaben zur Langzeitsicherheit als Follow-up aus laufenden Studien notwendig sind bzw. erwartet werden [3, 4]	
Dossier – Modul 3A	<p>In ihrem Dossier verweist JanssenCilag mehrfach auf den Wirkstoff Idelalisib. Hierzu möchte Gilead kurz Stellung nehmen:</p> <p>Der durch den BCR-Signalweg aktivierte PI3-Kinase-Signalweg ist an der Weitergabe der BCR-Signale beteiligt. Eine zentrale Rolle bei den B-Zell-Erkrankungen CLL und FL wird der PI3K-<math>\delta</math>-Isoform zugeschrieben. PI3-Kinasen sind Lipid-Kinasen, welche mit vier verschiedenen Isoformen der katalytischen Untereinheit p110 vorkommen: <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\gamma</math> und <math>\delta</math> [5, 6]. PI3-Kinasen sind an zahlreichen essentiellen Zellfunktionen wie Zellwachstum, Proliferation, Differenzierung, Überleben, Migration und Adhäsion beteiligt [7]. Die Expression der PI3K-<math>\delta</math>-Isoform ist auf hämatopoetische Zellen begrenzt und in CLL-Zellen hoch reguliert [7].</p> <p>Idelalisib ist der erste zugelassene, oral verfügbare, potente niedermolekulare, Isoform-selektiver Inhibitor der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase) [8, 9], welcher die Aktivierung des PI3-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kinase-Signalwegs inhibiert. Als Konsequenz der Hemmung werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben maligner Zellen verhindert. Die Delta-Isoform der PI3-Kinase (PI3K-<math>\delta</math>-Isoform) ist überwiegend in Antikörper-bildenden Zellen aktiv, sodass die Wirkung von Idelalisib primär in den Zielzellen erfolgt und der PI3-Kinase-Signalweg in nicht-neoplastischen Zellen unbeeinflusst bleibt [5, 10]. Idelalisib wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. In der Monotherapie ist Idelalisib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, zugelassen [4]</p>	



## Literaturverzeichnis

- [1] **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab. 2015.**
- [2] **Food and Drug Administration (FDA). Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products 2011.**
- [3] **European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Zydelig (Idelalisib). 2014.**
- [4] **Gilead Sciences. Fachinformation Zydelig (Idelalisib). 2014.**
- [5] **Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. The New England journal of medicine. 2014.**
- [6] **Lannutti BJ, Meadows SA, Herman SE, Kashishian A, Steiner B, Johnson AJ, et al. CAL-101, a p110delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. Blood. 2011;117(2):591-4.**
- [7] **Schnaiter A, Stilgenbauer S. Aktuelle Therapieoptionen bei der chronischen lymphatischen Leukämie. Journal Onkologie. 2012.**
- [8] **Chang JE, Kahl BS. PI3-Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. Current hematologic malignancy reports. 2014;9(1):33-43.**
- [9] **Markham A. Idelalisib: first global approval. Drugs. 2014;74(14):1701-7.**
- [10] **Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. The New England journal of medicine. 2014.**

## 5.6 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 18. Februar 2015 >>
Stellungnahme zu	<< Ibrutinib (IMBRUVICA® )>> Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht im Modul 1 seines Dossiers die unterschiedlichen Wirkstoffe, die in der Behandlung der CLL zugelassen sind. Dabei legt er besonders Augenmerk auf den Wirkstoff Idelalisib, der der gleichen Wirkstoffklasse wie Ibrutinib angehört. Ein Vorteil – laut pharmazeutischer Unternehmer - von Ibrutinib ist die Verwendung als Mono- oder Kombinationstherapie. Allerdings beschreibt die Ibrutinib Fachinformation nur die Monotherapie.</p> <p>Außerdem ist Ibrutinib in weiteren Studien als Kombinationspartner wie z. B. Bendamustin in der Prüfung. Werden in diesem Fall möglicherweise unzutreffende Vergleiche gezogen?</p>	
<p>Patientenzahlen</p> <p>Wie bereits bei der Idelalisib Bewertung bewertet das IQWiG die Zielpopulation folgendermaßen und gibt als Literaturzitat selbiger an:</p> <p>Zitat: „Eine Abschätzung der Zielpopulation nach Fach- und Gebrauchsinformation gestaltet sich für beide Teilpopulationen schwierig.“ Dies hat für die beiden Populationen zur Konsequenz:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Die Anzahl der Patienten mit CLL, die nach der Fach- und Gebrauchsinformation mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), liegt nach Aussage des pU zwischen 1.899 und 7.477 Patienten. Diese An-</li> </ol>	<p>Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.</p> <p>Die hier genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zahl ist mit Unsicherheit verbunden. Der untere Wert ist als deutliche Unterschätzung anzusehen, denn er beruht auf der 1-Jahres-Prävalenz. Die Anzahl der Zielpopulation ist wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten.</p> <p>Wie kommt das IQWiG zu dieser Einschätzung, dass die Anzahl der Zielpopulation wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten sei? Das wird nicht näher erläutert.</p>	
<p>Das Studiendesign der Zulassungsstudie PCYC-1112-CA ist ein offenes Design. Inwieweit tritt dadurch ein Bias auf? Besteht die Möglichkeit der ärztlichen Patientenselektion bereits im Vorfeld der Studie, da ja während der Studie bekannt war, wer im experimentellen Arm oder im Vergleichsarm randomisiert wurde?</p>	<p>Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse insbesondere zu subjektiven Endpunkten als potenziell hochverzerrt anzusehen.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

[1] Zusammenfassung der Aussagen im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 1 vom Stand: 22.10.2014

[2] Fachinfo: Ibrutinib Stand Oktober 2014

[3] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-672/2014-12-22\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Idelalisib\\_2014-10-01-D-135.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-672/2014-12-22_Nutzenbewertung%20IQWiG_Idelalisib_2014-10-01-D-135.pdf); abgerufen am 16. Februar 2015

## 5.7 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	23.02.2015
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Ibrutinib wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) sowie mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</p> <p>Die Nutzenbewertung zum Bereich MCL wurde auf Basis einer einarmigen Studie PCYC-1104-CA durchgeführt, weswegen der G-BA von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgeht und die dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Lebensqualität sowie Nebenwirkungen „als reine Zeiteffekte“ beschreibt.</p> <p>Die Bewertung im Bereich CLL wurde auf Basis der zulassungsbegründenden Studie PCYC-1112-CA durchgeführt. In einer zusammenfassenden Darstellung der Effekte sieht der G-BA statistisch signifikant positive Effekte mit einem hohen Verzerrungspotential bei Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen sowie Fatigue. Keine Unterschiede werden bei der Veränderung der Lebensqualität sowie unerwünschten Ereignissen festgestellt. Für schwere unerwünschte Ereignisse werden statistisch signifikante negative Effekte mit einem hohen Verzerrungspotential berichtet. Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat sich der G-BA auch in diesem Verfahren nicht positioniert.</p>	



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Bewertung des Endpunktes EQ-5D-5L</b></p> <p>Hinsichtlich des Umgangs mit dem EQ-5D Index und VAS ergibt sich eine abermals nicht nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation hinsichtlich der Wertigkeit und der Interpretation dieses Endpunktes im Verfahren.</p> <p>In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere, je nach Verfahren abwechselnde, heterogene Auffassungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Ergebnisse nach EQ-5D (Index und VAS). Da eine Klärung zu diesem Sachverhalt aus den zurückliegenden Bewertungen oder (größtenteils fehlenden) Kommentierungen der eingereichten Stellungnahmen nicht zu entnehmen war, werden die zurückliegenden Inkonsistenzen in den Verfahren werden im Folgenden zunächst aufgezeigt. Anschließend auf die im vorliegenden Verfahren bestehenden Inkonsistenzen sowie voraussichtlich vorliegenden Missverständnisse hingewiesen.</p> <p>1.</p> <p>In einer Reihe an früheren Verfahren (frühe Nutzenbewertungen beispielsweise zu Sitagliptin, Telaprevir, Fingolimod sowie Nutzenbewertung zu Tiotropiumbromid) wurden die Ergebnisse des EQ-5D Index und der VAS in die Nutzenbewertung eingeschlossen und als patientenrelevante Endpunkte anerkannt. Auch der G-BA stellt wie z.B. in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor bereits fest, dass aus dem EQ-5D Index „zusätzlich statistisch signifikante</p>	<p>Hinsichtlich der Skalenpunkte der visuellen Analogskala des EQ-5D ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 7 Punkten liegt ebenso wenig ein signifikanter Unterschied vor. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 67% vs. 54% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorteile“ resultieren sowie, dass der EQ-5D als weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität gilt und eine Verwendung „dieses generischen Fragebogens zusätzlich zu der Erhebung der Lebensqualität durch den CFQ-R (...) wünschenswert“ ist.</p> <p>2.</p> <p>Für eine Reihe weiterer Verfahren (Crizitinib, Dabrafenib, Regorafenib, Radium-223, Dolutegravir) ändert sich anschließend die Auffassung des IQWiG zum Umgang mit dem EQ-5D. Zum Index merkte das Institut an, dass ein Nutzwert nicht als ein Nutzenparameter interpretierbar sei. Zum VAS wurde ausgeführt, dass diese auf einer einzigen Frage beruhe und deshalb alleine nicht geeignet sei das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden.</p> <p>Beim zwischenzeitlichen Verfahren zum Wirkstoff Afatinib verblieb das IQWiG bei der Auffassung, dass der Summenscore des EQ-5D „nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden“ könne. Die VAS wurde hierbei weiterhin dem Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet, jedoch nunmehr aus anderen Gründen ausgeschlossen („Die VAS-Daten werden ebenfalls nicht herangezogen, da zu diesen vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden“).</p> <p>Die Auffassung des G-BA zum Umgang mit dem EQ-5D änderte sich in der Zwischenzeit ebenso. So wurde z.B. für das Verfahren zum Wirkstoff Radium-223 festgestellt: „Auswertungen zu den einzelnen Domänen wurden nicht vorgelegt. Die Ergebnisse zur</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>VAS alleine sind nicht ausreichend, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität hinreichend abzubilden. Die Ergebnisse zum EQ-5D werden in der vorliegenden Bewertung daher nicht berücksichtigt.“ Damit folgte der G-BA zwischenzeitlich und je nach Verfahren der neuen Argumentation des IQWiG.</p> <p>Die fehlende Nachvollziehbarkeit dieser Herangehensweise wurde vom vfa in früheren Stellungnahmen mehrfach kritisch angemerkt. Hierzu verbleibt der vfa bei seiner Auffassung, dass eine Negierung der vom G-BA und vom IQWiG selbst geforderten Lebensqualitätsdaten nicht nachvollzogen werden kann.</p> <p>3.</p> <p>Parallel ist auch festzustellen, dass für die Verfahren zu den bewerteten Orphan Drugs (wie z.B. Pomalidomid oder Riociguat) der EQ-5D seitens des G-BA hingegen weiterhin ausgewertet und in der Bewertung herangezogen wurde. Der EQ-5D wurde vom G-BA u.a. beschreiben als ein „häufig genutzter, valider, generischer Gesundheitsfragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten“ misst.</p> <p>4.</p> <p>Für die nachfolgenden Verfahren zu den Wirkstoffen Simeprevir und Mirabegron ergibt sich in der Nutzenbewertung des IQWiG wiederholt eine andere Auffassung im Umgang mit dem EQ-5D: <i>„Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht herangezogen, weil der Nutzwert nach Angaben des pU unter Verwendung des UK Time Trade-Off Wert-Sets ermittelt wurde und damit nicht auf einer</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten beruht. Die VAS fragt den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird deshalb der Morbidität zugeordnet.“</i></p> <p>Einerseits verblieb hier das Institut bei seiner ablehnenden Haltung zum EQ-5D Index. Die abweichende Argumentation bezog sich jedoch nicht mehr explizit auf die grundsätzlich fehlende Eignung eines Nutzwertes als Nutzenparameter, sondern auf die Verwendung des UK Tariffs bzw. auf die fehlende Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten. Hieraus bleibt kaum nachvollziehbar, inwiefern das IQWiG die Verwendung eines Tariffs überhaupt akzeptieren würde, ein anderes Tariff präferieren würde bzw. auf Basis welcher Erhebungen (hinsichtlich der Methodik und der Befragten) eine Auswertung des Nutzwertes akzeptieren würde.</p> <p>Die EQ-5D VAS wurde in der IQWiG-eigenen Systematik erstmals als eigenständiger Morbiditätsendpunkt gesehen, da diese den allgemeinen Gesundheitsendpunkt abbildet. Wie schon für die zwischenzeitlich ablehnende Haltung, lieferte das Institut auch für die neue Auffassung zur VAS keine Rationale bzw. Begründung. Anzumerken ist an dieser Stelle auch, dass aufgrund der nun anderen Kategorie-Zuteilung (Morbidität statt Lebensqualität) der Endpunkt VAS im institutseigenen Algorithmus zur Ableitung des Zusatznutzenausmaßes nicht mehr einer schwerwiegenden Symptomatik, sondern einer nicht schwerwiegenden Symptomatik gleichgestellt wird. Auch hierfür erfolgt seitens des Instituts keine Begründung.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die beiden anschließenden Beschlussfassungen des G-BA zu den jeweiligen Verfahren (Mirabegron und Simeprevir) weichen wiederum sowohl von der neuen IQWiG Auffassung als auch voneinander ab. Während im Beschluss zu Simeprevir die EQ-5D VAS in die Darstellung der Studienergebnisse nach Endpunkten übernommen wurde, sind die EQ-5D VAS Ergebnisse aus der Bewertung zu Mirabegron nicht im Beschluss enthalten. Auch in den tragenden Gründen des G-BA wird zu dieser inkonsistenten und nicht antizipierbaren Verfahrenspraxis keine Erklärung geliefert.</p> <p>5.</p> <p>In der Bewertung zu Aflibercept vollzog sich eine wiederholte Änderung in der Argumentation des Instituts zum Endpunkt EQ-5D Index. So stellte das Institut fest: <i>„Da für den EQ-5D-Nutzwert ausschließlich Ergebnisse aus den Aflibercept-Studien (VISTA und VIVID) vorliegen, aber nicht auch für die Ranibizumab-Studien, legt der pU die entsprechenden Ergebnisse zwar für die Aflibercept-Studien vor, kann aber keinen adjustierten indirekten Vergleich durchführen. Für die vorliegende Bewertung wird der Tarif daher nicht überprüft, was zur Einschätzung der Patientenrelevanz notwendig wäre und auch die Ergebnisse für den EQ-5D-Nutzwert aus den Aflibercept-Studien werden nicht dargestellt.“</i> Aus dieser kurzen Begründung ließ sich zwischenzeitlich vermuten, dass das Institut seine zwischenzeitliche Auffassung, dass der Index des EQ-5D „nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden“ könne, wieder</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geändert haben könnte. Die Bewertung des EQ-5D Index schien hier nun vom jeweils verwendeten Tarif abhängig zu sein, um seine (für das IQWiG offensichtlich gegebene) Patientenrelevanz als Endpunkt einschätzen zu können (S.66 der Dossierbewertung A14-32).</p> <p>6.</p> <p>In der Bewertung zu Dolutegravir / Abacavir / Lamivudin bediente sich das IQWiG wieder einer Argumentation wie in den vorherigen Verfahren zu den Wirkstoffen Simeprevir und Mirabegron. Die ablehnende Haltung des Instituts bezieht sich auf die Verwendung des UK Tariffs bzw. auf die fehlende Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten. Hieraus bleibt abermals nicht nachvollziehbar, inwiefern das IQWiG die Verwendung eines Tariffs überhaupt akzeptiert oder einen anderen Tarif (hinsichtlich der Methodik und der Befragten) präferiert. Zudem fällt auf S.55 ein offensichtlicher logischer Bruch in der Begründung des IQWiG. So heißt es: <i>„Der EQ-5D wird vom pU als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschlossen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.</i></p> <p><i>Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht aus 5 Einzeldomänen, die in einem Nutzwert zusammengefasst werden, sowie einer visuellen Analogskala (VAS), die den globalen Gesundheitszustand abfragt.“</i> Sofern das Institut selbst den EQ-5D als ein Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (bestehend aus 5 Dimension, die zu einem Nutzwert zu-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sammengefasst werden sowie einer VAS) beschreibt, bleiben sowohl eine Nichtberücksichtigung des Nutzwertes als auch die Zuordnung der VAS zum Bereich Morbidität zunächst nicht nachvollziehbar.</p> <p>7.</p> <p>Nach allen zuvor dargestellten Inkonsistenzen erstaunt in der aktuell vorliegenden Bewertung zum Wirkstoff Ibrutinib zunächst die über alle AMNOG-Verfahren erstmalige Einteilung des EQ-5D Index in die Endpunktkategorie Morbidität, wenn auch die grundsätzliche Akzeptanz dieses Endpunktes ebenso wie seine Interpretation als Nutzenendpunkt („<i>Eine hohe Punktzahl entspricht einem hohen Nutzen.</i>“) grundsätzlich zu begrüßen ist. Für die neue Kategorisierung des Endpunktes (Morbidität statt Lebensqualität) erfolgt seitens des G-BA jedoch keine Begründung.</p> <p>Ebenso scheint der G-BA hinsichtlich der Interpretation des generischen Indexinstrumentes zur Erhebung der präferenzbasierten Lebensqualität mit dem EQ-5D zum wiederholten Male (nach der Bewertung zum Wirkstoff Riociguat) einem Missverständnis zu unterliegen, das möglicherweise aus der irrtümlichen psychometrischen und nicht erwartungsnutzentheoretischen Interpretation dieses Instrumentes herrührt. So wird auf Seite 41 ff. neben der Überschrift Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz bei der Definition und Erhebung des Endpunkts vom G-BA Folgendes festgehalten: „<i>Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, valider, generischer Gesundheitsfragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in einer <b>eindimensionalen Maßzahl von</b></i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig)</b> ausdrückt. Der Gesundheitszustand wird in fünf Dimensionen beschrieben: Beweglichkeit und Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen und körperliche Beschwerden, Angst und Niedergeschlagenheit. Der EQ-5D-Fragebogen gehört zu den Single-Index-Instrumenten, wobei nicht für jede Lebensqualitäts-Domäne ein Einzelwert bestimmt wird, sondern die 5 Fragen mittels standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet werden. In den Studien wurde der EQ-5D 5L (Version 2.0) genutzt, bei dem die Antworten auf <b>einer 5-Punkte-Likert-Skala</b> erfasst werden. In der Studie PCYC-1112-CA wird die Version 2.0 (English version for the UK) des EQ-5D-5L verwendet.“</p> <p>Wie bereits im Verfahren zum Wirkstoff Riociguat merkt der vfa dazu an, dass der EQ-5D als generisches Indexinstrument zur Bestimmung der präferenzbasierten Lebensqualität mit seinen fünf Dimensionen in jeweils (je nach Version) drei oder fünf Ausprägungen weder psychometrisch interpretiert wird noch einen dimensionsbezogenen Summenscore mit Werten zwischen 5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig) enthält. Dies gilt insbesondere nicht für den EQ-5D-5L mit 5 Levels (statt 3 Levels) je 5 Dimensionen. Hinsichtlich der Eigenschaften der im EQ-5D verwendeten Ziffern heißt es im Handbuch zur Anwendung des EQ-5D-5L explizit: „<i>The digits for 5 dimensions can be combined in a 5-digit number describing the respondent's health state. <b>It should be noted that the numerals 1-5 have no arithmetic properties and should not be used as a cardinal score.</b></i>“</p>	



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus sind die Ausprägungen (3 oder 5 Level Versionen) auch keine eigentlichen Likert-Skalen. Vielmehr handelt es sich hier um eine mittels der fünf Dimensionen über drei Ausprägungen Zustandsbeschreibung von <math>3^5=243</math> Gesundheitszuständen (beim EQ-5D 5L <math>5^5=3125</math> Gesundheitszustände), die regressionsrechnerisch über ein Time Trade Off (TTO) Verfahren zur Einzelerhebung des jeweiligen Gesundheitszustandes an Bezugsbevölkerungen ermittelt und validiert werden. Seine Werteausprägungen (Nutzwerte, engl. utilities) folgen einer Skala von 0 (schlechtest möglicher Gesundheitszustand, gleichzusetzen mit dem Tod) und 1 (best-möglicher Gesundheitszustand) und nicht über Summenscores auf der Dimensionsebene 5 x 1 für den Gesundheitszustand 11111 (5 = sehr gut laut Bezeichnung des G-BA) und 5 x 3 für den Gesundheitszustand 33333 (15 = extrem niedrig laut Bezeichnung des G-BA) (siehe hierzu auch die ausführliche Beschreibung in der Stellungnahme des vfa zum Wirkstoff Riociguat).</p> <p>Im Abschnitt „Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID“ vermengt der G-BA offensichtlich die MID-Interpretation zum EQ-5D Index und der EQ-5D VAS. So stellt der G-BA abschließend fest: <i>„Für die VAS wurde eine MID von 8 bis 12 berechnet. Es ist darauf hinzuweisen, dass in beiden vom pU vorgelegten Studien die Berechnung bzw. Herleitung der MID nicht an CLL-Patienten gezeigt worden ist und somit eine Übertragung der klinischen Relevanzschwelle zu hinterfragen ist. Außerdem ist unklar, ob die MID auch für den EQ-5D-5L gilt (in der Studie Van Hout et al. (2012) wurden nur die EQ-5D-3L-</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Gesundheitszustände bewertet).</i>“ Hierbei bleibt es unklar, aus welchen Erwägungen de G-BA die Unterschiede zwischen EQ-5D-5L und EQ-5D-3L (und damit im ersten Teil des Fragebogens) die Aussagekraft einer MID für die VAS entscheidend beeinträchtigen würden.</p> <p>Ferner stellt der G-BA in seiner Bewertung fest: <i>„Im Ibrutinib-Arm erreichten im Vergleich zum Ofatumumab-Arm mehr Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung auf der visuellen Analogskala, definiert als ein Anstieg von <math>\geq 7</math> Punkten (53,8 vs. 41,8 %).</i>“ Es bleibt jedoch, unklar warum diese Ergebnisse nicht im Rahmen der abschließenden Darstellung der Effekte in der Tabelle 33 „Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse in Studie PCYC-1112-CA“ aufgeführt werden. Ebenso werden auch die Ergebnisse aus Tabelle 19 zum EQ-5D-5L Index nicht in der Tabelle 33 übernommen. Die letztlich seitens des G-BA erfolgte Selektion der abschließend berichteten Ergebnisse zum EQ-5D bleibt nicht nachvollziehbar. Bei der Darstellung der Tabelle 33 zum Endpunkt „Veränderung der Morbidität gemäß EQ-5D“ könnte darüber hinaus aufgrund der verwendeten Effektrichtung (trotz eines nicht statistisch signifikanten Ergebnisses) der irreführende Eindruck entstehen, dass die Effektrichtung zuungunsten von Ibrutinib berichtet wird.</p> <p>Insgesamt ist nach Auffassung des vfa hier abermals festzuhalten, dass die Akzeptanz und Interpretation der Ergebnisse aus dem weltweit etalieren Instrument EQ-5D einem verfahrensinconsistenten und nicht nachvollziehbaren Wandel unterzogen ist.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Tabelle 33 „Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse in Studie PCYC-1112-CA“</b></p> <p>Der G-BA berichtet in der Tabelle 33 „Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse in Studie PCYC-1112-CA“ grundsätzlich sowohl statistisch signifikante als auch nicht statistisch signifikante Ergebnisse. Davon ausgehend, ist jedoch die seitens des G-BA erfolgte Selektion der abschließend berichteten Endpunkte nicht nachzuvollziehen. So bleibt beispielsweise der Endpunkt „SUE im Zusammenhang mit Behandlung“ aus der Tabelle 22 nicht übernommen, wohingegen der Endpunkt „Jegliches SUE“ abschließend berichtet wird.</p>	
<p><b>Stellungnahmeverfahren</b></p> <p>Die Erstellung der vorliegenden Stellungnahme wurde dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer Würdigung der vorgetragenen Argumente zur Auswertung des EQ-5D im zurückliegenden Verfahren zu Riociguat nicht möglich war (Beschluss vom 16.10.2014). Vergleichbar mit anderen Nutzenbewertungsverfahren liegen mehrere Monate nach der Beschlussfassung weder die eingegangenen Stellungnahmen noch eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente als Teile einer (in der VerfO des G-BA verankerten) zusammenfassenden Dokumentation als veröffentlichte Dokumente vor. Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA:</p> <p><i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</i></p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA:</p> <p><i>„Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen nach Absatz 1 und 2 werden in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen. Für die Auswertung der Stellungnahmen gilt 1. Kapitel § 10 Absatz 3 VerfO.“</i></p> <p>Im 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO heißt es zudem:</p> <p><i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i></li><li><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i></li><li><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i><p>Nach Auffassung des vfa gilt daher: 1. Die fehlende Transparenz hinsichtlich der eingegangenen Stellungnahmen erschwert auf-</p></li></ul>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>grund der vom G-BA praktizierten asymmetrischen Informationsverteilung zunächst die inhaltliche Auseinandersetzung im Rahmen der nachgelagerten mündlichen Anhörungen. 2. Es besteht nach Beschlüssen des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand (hier zum Umgang mit dem EQ-5D) hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. 3. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragene Argumente oft nicht rechtzeitig möglich ist.</p> <p>Grundsätzlich besteht nach Auffassung des vfa hierbei ein erheblicher Verbesserungsbedarf bei der Umsetzung der Verfahrensordnung, da die aktuelle Praxis zumindest als inhaltlich nicht adäquat und zeitlich unverhältnismäßig erscheint.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## **D. Anlagen**

### **1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**



#### **Mündliche Anhörung**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Ibrutinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. März 2015  
von 13.02 Uhr bis 14.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Fleischmann  
Herr Dr. Tomeczkowski  
Herr Dr. Tapprich  
Herr Metin

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann  
Frau Reim

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Schmeding  
Frau Pehl

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Dreyling

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner



Beginn der Anhörung: 13.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung für Ibrutinib. Wir haben es mit einem Wirkstoff zu tun, der indiziert ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL. Es geht um die frühe Nutzenbewertung eines Orphans. Grundlage unseres heutigen Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Februar 2015, die Ihnen allen bekannt ist.

Ich muss der guten Ordnung halber zunächst einmal feststellen, wer alles da ist. Das Ritual nimmt seinen Lauf. Ich sehe Herrn Dr. Fleischmann, Herrn Dr. Tomeczkowski, Herrn Dr. Tapprich und Herrn Metin von Janssen-Cilag, Herrn Dr. Erdmann und Frau Reim von Medac, Frau Schmeding und Frau Pehl von Gilead, Herr Professor Dr. Wörmann und Professor Dr. Dreyling von der DGHO sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Wir haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen von Janssen-Cilag GmbH, von der DGHO, von Gilead Sciences, von AbbVie, Medac und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller bekommen. Ohne das präjudizieren zu wollen, was heute besprochen wird, glaube ich, müssen wir uns beschäftigen mit der Berücksichtigung der zeitadjustierten Auswertung der Nebenwirkungen, mit den Sensitivitätsanalysen, die einen Vorteil bei der VAS des EQ-5D auch bei der Verwendung höherer Relevanzschwellen zu zeigen geeignet sein könnten, dann der Frage der Signifikanz der Lebensqualitätsergebnisse und mit der Auswertung der krankheitsbezogenen Symptome. Mich würde auch eine Einschätzung der Experten im Vergleich zum Wirkstoff Idelalisib interessieren. Das ist ein anderes laufendes Bewertungsverfahren, das wir hier haben. Dann wäre die Frage zu diskutieren, ob und gegebenenfalls wie die Studienergebnisse auf Firstline-Patienten übertragbar sind. Das sind so drei, vier Punkte, die mir in den Kopf gekommen sind.

Ich würde vorschlagen, dass wir wie immer dem pU zunächst die Gelegenheit geben, zusammenfassend die wesentlichen Punkte darzustellen. Dann würden wir in die Frage- und Diskussionsrunde eintreten. Herr Fleischmann, Sie haben sich schon startklar gemacht. Dann haben Sie auch sofort das Wort. Bitte schön.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die Möglichkeit, hier im Nutzenbewertungsverfahren Ibrutinib Stellung nehmen zu dürfen. Diese nehmen wir natürlich gerne wahr. Herr Hecken, Sie hatten einige der Punkte, die hier wesentlich sind, schon angesprochen. Ich möchte im Rahmen dieses Eingangsstatement in der gebotenen Kürze gerne auf einige dieser Punkte eingehen.

Erlauben Sie mir aber, zu Beginn das Team vorzustellen, mit dem Janssen-Cilag heute hier vertreten ist. Das ist zu meiner Rechten Herr Dr. Jörg Tomeczkowski, hauptverantwortlich für das Dossier und in dieser Funktion dann heute hier auch auskunftsfähig, das ist zu meiner Linken Herr Dr. Christoph Tapprich aus unserer medizinischen Abteilung, selber erfahrener Hämatologe, und ganz zu meiner Linken Herr Hidayet Metin, als Methodiker am Dossier be-

teilt und heute in dieser Eigenschaft hier. Mein Name ist Jochen Fleischmann, ich leite bei Janssen Deutschland den Bereich Marktzugang.

Wir sprechen heute über den Wirkstoff Ibrutinib. Der liegt in zwei Indikationen vor, in der chronisch lymphatischen Leukämie und beim Mantelzelllymphom. Gestatten Sie mir, zu Anfang kurz auf den Wirkstoff einzugehen und auf das Indikationsgebiet, um das es heute geht. In der chronisch lymphatischen Leukämie ist Ibrutinib zugelassen für erwachsene Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder auch bei der Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemotherapie nicht infrage kommen. Das ist die CLL-Seite. In der MCL ist die Zulassung für erwachsene Patienten, die entweder rezidiert oder refraktär mit einem Mantelzelllymphom sind.

Bevor ich in die Nutzenbewertung, die Ergebnisse und einige diskussionswürdige Punkte einsteige, erlauben Sie mir noch ein paar Anmerkungen zu Ibrutinib selber. Ibrutinib ist ein vielversprechender Wirkstoff und ein vielversprechender Wirkmechanismus. Er wirkt direkt in den entarteten B-Zellen, hat also eine sehr spezifische Wirkung. Es handelt sich um den ersten Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase. Die Bruton-Tyrosinkinase spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und auch beim Überleben von B-Lymphozyten. Insofern ist es ein Molekül, das eine spezifische Hemmung herbeiführt. Es ist sehr vielversprechend. Genau das macht auch Ibrutinib. Es ist ein oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase. Durch diese sehr spezifische Wirkung ist zu erwarten, dass sich hier verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisher verfügbaren Therapien, insbesondere den unspezifisch wirkenden Zytostatika und Antikörpern, ergeben. Das heißt, wir haben hier ein Medikament mit sehr großem Potenzial in der CLL- und MCL-Versorgung. Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit geeignet, diese Erkrankungen zu chronifizieren und in einen chronischen Verlauf zu überführen. Das Potenzial – das möchte ich hier gleich als Ausblick sagen – wird aber nicht bei der MCL und CLL stehen bleiben, sondern auch in anderen B-Zell-Erkrankungen gibt es ein hohes Potenzial. Es laufen derzeit noch 14 weitere Phase-III-Studien in insgesamt sechs B-Zell-Erkrankungen. Es sind über 100 weitere Studien von Investigatoren bereits laufend oder in Vorbereitung. Das heißt, hier ist ein großes Potenzial an zukünftiger Evidenz zu erwarten, ein großes Potenzial auch in anderen B-Zell-Erkrankungen.

Nun aber zu der heute interessierenden Nutzenbewertung im Bereich CLL und MCL. Wir haben es hier mit einem Orphan Drug zu tun. Das heißt, es gab zwei Berichte der G-BA-Geschäftsstelle, einmal zur CLL und einmal zur MCL. Bei der CLL beruht der Bericht auf der vergleichenden Studie Ibrutinib vs. Ofatumumab, bei der MCL auf einer einarmigen Studie.

Ganz kurz zu den Ergebnissen. In der CLL sieht man schon einen lebensverlängernden Effekt von Ibrutinib. Im Neunmonatsdatenschnitt gab es eine 56-prozentige Reduzierung der Mortalität – aus unserer Sicht ein Ergebnis, das wegweisend ist. Genauso gab es Verbesserungen in der Morbidität, hier hat insbesondere das Symptom Fatigue eine sehr große Rolle gespielt. Dem stehen laut Bericht gegenüber erhöhte Raten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie erhöhte Raten an unerwünschten Ereignissen mit einem CTC-Grad  $\geq 3$ . Auch dies ist sicherlich ein Punkt, den wir noch genauer diskutieren müssen. In der MCL sehen wir Effekte auf Basis einer einarmigen Studie in der Mortalität. Es ist so, dass hier ein medianes Überleben von 22,5 Monaten erreicht wird – bei den schwer zu behandelnden Patienten mit refraktärer oder rezidivierender MCL aus unserer Sicht ein ebenfalls wegweisendes Ergebnis.

Das heißt, es hat sich schon ein sehr rundes und sehr klares Bild für den Zusatznutzen ergeben. Nichtsdestotrotz müssen wir – Herr Hecken, Sie haben es angesprochen – natürlich einige Punkte diskutieren, die noch offen geblieben sind. Da ist zum einen – das liegt uns sehr am Herzen – das Thema Lebensqualität. Im G-BA-Bericht ist hierzu zu lesen – wir bewegen uns im Moment in der CLL –, dass hier kein Effekt auf die Lebensqualität festzustellen ist. Wir sehen das etwas anders. Aus unserer Sicht ergibt sich zweifelsohne ein Effekt auf die Lebensqualität, und zwar gemessen mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen, und auch auf den Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D.

Zunächst zum FACIT-Fatigue. Wir hatten bereits im Dossier darauf hingewiesen, dass basierend auf einem auch vom G-BA akzeptierten Schwellenwert, nämlich 4 Punkten auf der FACIT-Fatigue-Skala, unter Ibrutinib 52,8 Prozent der Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität erfahren im Vergleich zu 38,3 Prozent bei Ofatumumab. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Der p-Wert ist 0,004. Im G-BA-Bericht wird das zwar aufgegriffen, es wird aber ein p-Wert von 0,8435 genannt. Wir können den Wert in Bezug auf diese spezifische Responderanalyse nicht nachvollziehen. Wir vermuten aber einfach, dass hier versehentlich der p-Wert aus der Mitteldifferenzanalyse des FACIT-Fatigue übertragen wurde. Es ist nämlich exakt dieser Wert von 0,8435. Wir gehen aber davon aus, dass im Endurteil des G-BA der richtige p-Wert von 0,004 berücksichtigt wird und damit ein Vorteil auf dem FACIT-Fatigue in der Responderanalyse akzeptiert wird. Beachtenswert ist auch, diese Verbesserungen im FACIT-Fatigue traten im Median nach 8 Wochen auf. Es gab auch – in kleinerem Ausmaß – Verschlechterungen. Die traten allerdings erst nach 37 Wochen auf. Das heißt, man hat auch vom zeitlichen Verlauf ein sehr klares Bild von der verbesserten Lebensqualität.

EQ-5D: Hier hatten wir im Dossier ebenfalls eine Verbesserung gezeigt, und zwar auch im Sinne von einer Responderanalyse. 53,8 Prozent der Patienten haben auf der visuellen Analogskala des EQ-5D eine Verbesserung unter Ibrutinib erfahren, und 51,8 Prozent waren der Vergleichspunkt im Ofatumumabarm. Auch das war mit  $p = 0,02$  statistisch signifikant. Hier wurde darauf verwiesen, dass der Schwellenwert, den wir für diese Verbesserung angesetzt haben, nämlich 7 Punkte, möglicherweise zu niedrig sei und er auch bei 8 oder 12 oder zwischen 8 und 12 Punkten liegen könnte. Wir haben in der Stellungnahme die entsprechende Analyse mit 8 und 12 Punkten nachgereicht. Auch unter diesen beiden Werten zeigt sich, statistisch signifikant profitieren mehr Patienten von Ibrutinib als von Ofatumumab. Bei 8 Punkten sind das 52,3 Prozent vs. 39,8 Prozent und ein p-Wert von 0,014, und bei 12 Punkten sind das 40,5 Prozent unter Ibrutinib versus 26 Prozent unter Ofatumumab. Der p-Wert ist hier 0,003. Bemerkenswert hier: Je höher der Schwellenwert wird, desto größer wird die Differenz und desto besser wird auch der p-Wert. Also für uns ein sehr robustes Ergebnis. Man sieht hier eine klare Verbesserung auf der visuellen Analogskala des EQ-5D. Insofern: Aus unserer Sicht spricht hier einiges für eine Verbesserung der Lebensqualität.

Der zweite Punkt, den ich ansprechen möchte, ist der Endpunkt hämatologisches Ansprechen. Das ist ungewöhnlich. Wir hatten diesen Endpunkt im Dossier beiseitegelassen, hatten den G-BA-Bericht aber so interpretiert, dass man den doch durchaus anschauen könnte, und haben ihn insofern neu eingebracht. Dieser Endpunkt misst, wie viele Patienten über einen Zeitraum von mindestens 56 Tagen transfusionsfrei waren bzw. keine Zytokingabe notwendig hatten, und das auch bei verbesserten Blutwerten. Auch hier zeigt sich ein klarer Vorteil, und zwar ein klarer signifikanter Vorteil für Ibrutinib. Aus unserer Sicht ist es ein patientenrelevanter Endpunkt, der auch, insbesondere wenn man ihn zusammen mit den Lebensquali-

tätsergebnissen betrachtet, sehr viel Sinn macht und insofern in die Interpretation der Ergebnisse einfließen sollte.

Thema Nebenwirkungen – auch das hatten Sie angesprochen –: Die Expositionszeitadjustierung der Nebenwirkungen ist aus unserer Sicht entscheidend. Im G-BA-Bericht wird auf Basis von rohen Inzidenzraten über die Nebenwirkungen berichtet. Aus unserer Sicht ist es hier wichtig, die unterschiedliche Beobachtungszeit von Ibrutinib vs. Ofatumumab zu berücksichtigen. Wenn die weit auseinandergeht, dann ist das typischerweise eine Situation, in der expositionszeitadjustierte Analysen Sinn machen. Die Beobachtungszeit bei Ibrutinib war durchschnittlich 9 Monate, bei Ofatumumab durchschnittlich 5,3 Monate. Insofern macht es hier sehr viel Sinn. Wenn man nun zum einen die expositionsadjustierten Inzidenzraten und zum anderen – das haben wir in der Stellungnahme als Sensitivitätsanalyse gemacht – die Zeit bis zum ersten Nebenwirkungsereignis anschaut, dann zeigt sich bei diesen beiden Nebenwirkungstypen, nämlich schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen vom CTC-Grad  $\geq 3$ , für die im G-BA Bericht ein Nachteil berichtet ist, dieser Nachteil nicht mehr. Ein Beispiel: Bei den schwerwiegenden Ereignissen beträgt die Rate der rohen Inzidenz 41,5 Prozent versus 30,4 Prozent. Schaut man sich jetzt expositionszeitadjustiert die Ereignisse pro 100 Patientenjahre an, dann sieht das genau umgekehrt aus, nämlich unter Ibrutinib 6,07 Ereignisse und unter Ofatumumab 8,10 Ereignisse. Das ist zwar statistisch nicht signifikant, insofern kein Unterschied, aber rein numerisch ist es genau umgekehrt. Wenn man die Time-to-first-Event-Analyse als Sensitivität hinzufügt und die Hazard Ratio dafür berichtet, dann sind wir bei 1,11, allerdings auch nicht statistisch signifikant. Das heißt, in dieser Betrachtung zeigt sich kein Unterschied mehr in diesen beiden Nebenwirkungstypen.

Zum Thema Nebenwirkungen ist ein weiterer Punkt zu erwähnen. Seit zwei Wochen liegt eine Publikation von Langzeitdaten über drei Jahre vor. Es sind die beiden Studien 1102 und 1103, einarmige Studien in der CLL. Hier wurden 132 Patienten über drei Jahre nachbeobachtet. Es ist schon für sich genommen ein wichtiger Fakt, dass Langzeitdaten da sind. Auf der anderen Seite ist das Bemerkenswerte hier, die Nebenwirkungen – das gilt insbesondere für Infektionen, Fatigue und Zytopenien vom Grad  $\geq 3$  – nehmen über die Zeit ab. Das ist in diesem Krankheitsfeld aus unserer Sicht ein sehr bemerkenswertes und herausragendes Ergebnis, das auf jeden Fall eine Rolle spielen sollte.

Wenn man sich also insgesamt den Zusatznutzen in der CLL anschaut, dann ergibt sich ein sehr rundes Bild. Wir haben auf der einen Seite einen klaren Mortalitätsvorteil, wir haben einen klaren Vorteil bei der Reduzierung von Symptomen, das ist insbesondere die Fatigue, aber auch Nachtschweiß und Anorexien, genauso den Vorteil bei hämatologischem Ansprechen. Das Schöne ist nun, das Ganze übersetzt sich auch in einen Vorteil in der Lebensqualität, und zwar insbesondere im FACIT-Fatigue, aber auch, was den Gesundheitszustand, gemessen mit den EQ-5D, angeht. Dem steht keine Verschlechterung bei den SUEs bzw. bei den UEs vom CTC-Grad  $\geq 3$  gegenüber.

Aus unserer Sicht, wenn man sich das Gesamtbild anschaut – Mortalität, Gradeverbesserung, Symptomverbesserung und Lebensqualitätsverbesserung –, rechtfertigt das in dieser Indikation einen erheblichen Zusatznutzen.

Ich komme nun zur MCL. In aller Kürze: Bei der MCL – dessen sind wir uns bewusst – beruht die Bewertung zunächst auf einarmigen Studien. Im G-BA-Bericht wird das entsprechend kommentiert, dass hier natürlich die Unsicherheit erhöht ist und es auch bei der Über-

tragbarkeit Zweifel gibt. Allerdings ist auch hier anzumerken, dass man schon sehr deutliche Effekte sieht. Insbesondere ist in der Situation dieser schwerwiegenden Erkrankung das mediane Überleben von 22,5 Monaten bemerkenswert. Was wir in der Stellungnahme noch nachgereicht haben, ist eine weitere Studie, die mittlerweile fertig geworden ist, und zwar eine weitere einarmige Studie, genannt MCL2001. Wir sind der Meinung, dass zumindest zu einem Teil die Unsicherheit, die aus der einen einarmigen Studie bestand, genommen wird, weil die Ergebnisse aus dieser einarmigen Studie bestätigt werden. Zudem kommen weitere Ergebnisse hinzu. In der MCL2001 wurde auch die Lebensqualität untersucht, und zwar mit dem Fragebogen FACT-Lym. Hier zeigt sich, dass 45 Prozent der Patienten sich in ihrer Lebensqualität verbessern, und das in einem ganz ähnlichen Zeitverlauf, wie wir ihn aus der CLL gesehen haben, nämlich nach 8 Wochen sprechen die Patienten an und zeigen diese Verbesserung. Verschlechterungen treten erst wesentlich später, nämlich nach 36 Wochen, auf. Also auch hier ein konsistentes Ergebnis.

Das ist sozusagen die Situation in der MCL. Wir gehen davon aus, dass sich diese Ergebnisse in der noch laufenden vergleichenden Studie, der MCL3001, bestätigen werden. Die Studie ist noch nicht fertig, wird aber in Kürze fertig werden. Wir sind sicher, dass sich hier ein breiteres Evidenzbild ergibt. Da aber die Nutzenbewertung momentan auf der Basis der einarmigen Studien laufen muss, sind wir hier der Meinung, dass sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ergibt, aufgrund der Ergebnisse allerdings mit der Mindestausprägung „beträchtlich“.

Wenn man sich das Gesamtbild noch einmal vor Augen führt: Man hat einen sehr klaren Wirkmechanismus, die spezifische und selektive Inhibition der Bruton-Tyrosinkinase. Der Wirkmechanismus übersetzt sich ganz klar in positive Wirkungen, die sich auch in der frühen Nutzenbewertung niederschlagen. Bemerkenswert sind hier natürlich noch die Patienten mit 17p-Deletion. Das ist eine sehr schwer zu behandelnde Patientengruppe, die auf bisherige Optionen fast gar nicht ansprach bzw. gar keine Verbesserungen gezeigt hat. Hier konnte bei Ibrutinib gezeigt werden, dass die Ergebnisse unterschiedslos auf diese Gruppe übertragen werden können und diese schwer zu behandelnde Gruppe jetzt auch eine Option hat.

Zusammenfassend: aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen in der CLL und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen mit der Mindestausprägung „beträchtlich“ in der MCL. – Vielen Dank, und ich freue mich auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Fleischmann. – Ich schaue in die Runde und frage: Gibt es Fragen? – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Meine Fragen beziehen sich erst einmal gar nicht auf die beeindruckenden Ergebnisse. Wie beeindruckend sie sind, hängt stark davon ab, wie gut die Kontrolltherapie ist und welche Population behandelt worden ist. Meine Fragen beziehen sich zunächst auf die Population. Meine erste Frage: Vielleicht habe ich es überlesen oder in den falschen Hals bekommen, in dem *New-England-Journal*-Paper sind, auch in dem Supplement, auch in dem Protokoll, das hineingegeben worden ist, andere Einschlusskriterien genannt als im EPAR. In dem Supplement vom *New England Journal* spielt der CIRS eine Rolle, und in den Ergebnissen im *New England Journal* ist es auch so dargestellt, dass CIRS ausgewertet worden ist. In den anderen Unterlagen finde ich das nicht, weder als Kriterium noch als Ergebnisbericht. Wo ist der Widerspruch, und wie ist der aufzuklären? Kann man das aufeinander abbilden? Ist das einfach nur eine Darstellung desselben? Das habe ich nicht verstanden. Ich habe

noch mehrere Fragen, aber vielleicht machen wir die Fragen nacheinander. Vielleicht kann man dies zuerst klären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Der CIRS hat, soweit ich weiß, eine Rolle gespielt. Ich kenne jetzt keine Unterlagen, in denen er nicht erwähnt wurde. Ich meine, die Purinanalogaungeeignetheit bei den Patienten wurde über mehrere Kriterien festgestellt, unter anderem auch das Alter. Also Patienten über 70 waren für Purinanaloga nicht geeignet, und über 65 Jahren dann nicht, wenn der CIRS > 6 war. Ich meine, da wird er erwähnt.

**Herr Dr. Eydin:** Genau an dieser Stelle wird er erwähnt. Im EPAR steht es aber anders. Da sind ganz konkrete Kriterien genannt. Ich glaube, da ist irgendetwas von Thrombozytopenie die Rede, die die Ungeeignetheit anzeigen soll, und der Krea. Aber da ist nicht vom CIRS die Rede. Das ist ein deutlich breiteres Kriterienfeld. Was ist die Population, die behandelt worden ist? Das müssten wir eigentlich schon klären, um den Nutzen bewerten zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fleischmann.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Der Punkt ist wahrscheinlich: Wie genau sind die Studieneinschlusskriterien im EPAR berichtet? Was Sie sagen, ist offenbar eine Diskrepanz zwischen EPAR und allen anderen Kriterien, also dem Studienprotokoll und dem *New-England-Journal-Paper*. Ich glaube, wir können das hier nicht ganz konkret beantworten. Insofern müssten wir noch einmal nachschauen und das abklären und würden, wenn das in Ordnung wäre, Ihnen spätestens morgen eine Rückmeldung geben, wie sich der Widerspruch auflösen lässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine schriftliche Antwort. – Herr Eydin, Ihre nächste Frage.

**Herr Dr. Eydin:** Vielen Dank, es ist, glaube ich, wichtig, dass wir das aufklären können.

Die zweite Frage, die ich habe, bezieht sich auf die Fludarabin- oder FC- oder FCR-Ungeeignetheit der Patienten. Es gab mehrere Einschlusswege, wie Sie gesagt haben. Es gab welche, die waren altersunbeschränkt, dann gab es welche, die waren alterseingeschränkt, einmal mit Komorbiditäten, einmal ohne Komorbiditäten. Mich würde interessieren: Wie viele Patienten sind über welche Wege jeweils eingeschlossen worden? Wie viele Patienten haben eigentlich eine volle Sechs-Zyklus-FCR-Therapie erhalten, wie viele davon waren refraktär, und wie viele davon waren rezidivierend? Einfach um ein Bild davon zu bekommen, wie krank oder wie ungeeignet die Patienten eigentlich wirklich waren. Das Alter des Einschlusses war mit 67 Jahren relativ niedrig, sodass ich das Gefühl habe, dass darüber relativ viele Patienten hineingekommen sind. Aber wir haben da keine genauen Informationen, soweit ich weiß. Vielleicht können Sie die jetzt liefern oder auch nachliefern. Auch das wäre eine hilfreiche Information.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ich kann hier nur das *New-England-Journal-Paper* zitieren. Hier steht, dass „resistance to purin analogs“ auf 45 Prozent der Patienten im Ibrutinibarm und auf 45 Prozent im Ofatumumabarm zutrifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Wie muss man „resistance“ verstehen? Ist das rezidivierend und refraktär zusammen? Das ist mir sachlich einfach nicht ganz klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Tomeczkowski.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ich gehe davon aus, refraktär und rezidivierend, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie gehen davon aus oder wissen? – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Einen kleinen Einwurf dazu. Gab es einen Zeitpunkt des Rezidivs, wo irgendwo eine Grenze gesetzt wurde? Das ist vielleicht die Frage, mit der man das klären könnte. Wurde, was weiß ich, gesagt, Rezidiv in den ersten sechs Monaten, dann hätten wir eine refraktäre Situation. Das wäre vielleicht das, was man nachschauen und im Laufe der Anhörung noch nennen könnte. Das müsste im Studienprotokoll zu finden sein.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Für Purinanaloga nicht mehr geeignet, also für Fludarabin nicht mehr geeignet, wenn die Remission innerhalb von 36 Monaten aufgetreten ist. Danach waren die wieder Purinanaloga-geeignet.

(Frau Dr. Chr. Müller: Aber keinen Unterschied nach unten?)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, direkt dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist nicht mein Job. Aber in dem *New-England-Journal*-Paper steht bei diesen 45 Prozent als Erklärung darunter: „resistance“ definiert als „no response“ oder Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten. So ist die Legende unter der Abbildung im *New England Journal*.

(Frau Dr. Chr. Müller: Vielen Dank!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann hat gründlich gelesen. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Vor diesem Hintergrund einfach eine allgemeine Frage. Ich habe mir noch einmal die Baseline-Daten der Patienten angesehen, milde Thrombozytopenie: 35 Prozent, milde Neutropenie: 20 Prozent, CIRS  $\geq$  6: 32 Prozent der Patienten, Kreatinin-Clearance  $<$  60: 62 Prozent der Patienten, ECOG 0: 41 Prozent der Patienten, Alter: 67 Jahre. Es kommt mir vor, dass es keine so schwer kranken Patienten sind, die wirklich für eine Retherapie ungeeignet sind, zumindest eine Retherapie mit einer abgeschwächten Chemotherapie. Die Frage ist, inwiefern Ofatumumab aus Ihrer Sicht, nachdem wir es besprochen haben, die geeignete Vergleichstherapie war. Mir kommt es so vor – da würde ich gern die Stellungnahme von der Fachgesellschaft erbitten –, dass viele Patienten oder sogar alle Patienten dafür geeignet wären, auch eine andere Therapie, die etwas aggressiver gewesen wäre als Ofatumumab, zu bekommen, zumal Ofatumumab eine relativ knirschende Zulassung, basierend auf einarmigen Studien, bekommen hat und nun nicht gerade super Ergebnisse vorzuweisen hat und die Patienten auch im Schnitt nur zwei Vortherapien bekommen hatten. Eine andere Chemoimmuntherapie scheint mir da durchaus möglich gewesen zu sein. Da würde

ich einfach noch einmal eine Stellungnahme von Ihnen erbitten. Mir kommt es so vor, als ob es in der Studie nicht ganz die geeignete Vergleichstherapie war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Die Vergleichstherapie wurde damals mit der EMA so festgelegt. Die EMA hat gesagt, dass in der Situation, in der Patienten für Purinanaloga nicht mehr geeignet sind, Alemtuzumab nicht infrage kommt, weil es die Zulassung zurückgegeben hat, Bendamustin-Monotherapie käme auch nicht infrage, weil es keine Zulassung hat und zudem zu toxisch ist. Insofern war zum damaligen Zeitpunkt für die Studienpopulation Ofatumumab ein geeigneter Komparator und unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wahrscheinlich ein guter Repräsentant aus der Gruppe der Möglichkeiten, die noch infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Aber da gibt es doch noch andere Therapieoptionen außer denen, die Sie jetzt genannt haben. Man hätte Rituximab, Chlorambucil oder eine dosisreduzierte FCR machen können. Die wären auch aktiver gewesen. Warum hat man das dann nicht patientenindividuell gemacht? Das hätte man tun können. Ich stimme Ihnen zu, es kann durchaus sein, dass Patienten dabei waren, die wirklich für keine andere Therapie mehr infrage gekommen sind, aber ob das alle waren, ist hier genau die Frage, die uns den tatsächlichen Zusatznutzen einschätzen lassen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Tomeczkowski.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Rituximab, Chlorambucil, fast 90 Prozent hatten Rituximab in der Vortherapie. Die wären wahrscheinlich nicht noch einmal für einen zweiten Kurs Rituximab infrage gekommen. Die anderen Therapien kann ich jetzt nicht beurteilen. 60 Prozent der Patienten hatten Zytopenien, 40 Prozent der Patienten hatten Bendamustin auch schon in der Vortherapie. Auch da kann ich nicht beurteilen, ob dann noch diese Therapieoption bestanden hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben etwas andere Kriterien für Frührezidive. Wir haben uns in der Leitlinie festgelegt, dass man zwei bis drei Jahre Zeit gibt, was ein Rezidiv angeht, und dass man dann dieselbe Therapie wiederholen kann. Ich gebe wahrscheinlich jetzt dieselbe Antwort, die ich bei Idelalisib auf Frau Müllers Frage gegeben habe. Damals war die Frage, ob Rituximab eine geeignete Vergleichstherapie für die Kombination Idelalisib plus Rituximab war. Da habe ich gesagt: Kann man machen, muss man nicht machen. – Etwas ausführlicher ist die Antwort: Ich glaube, Ihr Punkt ist genau der richtige. Wir würden es patientenindividuell machen. Ofatumumab würden wir in Deutschland nicht als Standard sehen. Es wird gemacht. Aber ich sehe genau Ihren Punkt. Es gibt sicher eine Reihe von Patienten, die dasselbe in dieser Situation noch einmal bekommen könnten, wenn sie nicht auf Fludarabin eine kritische Reaktion haben. Ich glaube, die Kombination eines Anti-CD20-Antikörpers mit einem Alkylanz wäre eine Option gewesen. Man kann auch Rituximab wiederholen. Es ist nicht falsch. Es ist genauso, wie ich damals gesagt habe. Ich glaube, wir würden es patientenindividuell machen. Hier ist es eine relativ junge Altersgruppe, es sind



aber auch sehr alte Patienten eingeschlossen worden. Das würde man sicher berücksichtigen. Sie haben selbst schon gesagt, die Heterogenität ist extrem, gerade was Kreatinin oder schwere Zytopenien angeht. Wir würden uns wahrscheinlich schwergetan haben, uns auf einen einzigen Komparator festzulegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Herr Professor Wörmann, ich habe eine Frage an Sie. Würde man denn, wenn ein Patient in einer Rituximab-Chemotherapie refraktär gewesen ist, noch einmal Rituximab geben, jetzt bei einer Refraktärität?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Bei wirklicher Refraktärität würden wir das nicht tun. Wenn einer wirklich auf eine Kombination von FCR nicht angesprochen oder innerhalb sehr kurzer Zeit rezidiert hätte, dann würden wir sicher eine Alternative eingesetzt haben. Da würde zum Beispiel auch so etwas wie Alemtuzumab dazugehören, das einen anderen Wirkmechanismus gehabt hätte. Das ist aber eine sehr kleine Gruppe von Patienten. Die Anzahl derjenigen, die überhaupt ansprechen, mindestens eine stabile Erkrankungsphase hinbekommen, ist schon relativ hoch. Ja, Sie haben recht, es ist für diese Patienten nicht geeignet. Aber die wirkliche Rituximab-Refraktärität ist nicht so häufig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte bei Herrn Wörmann nachfragen. Sie haben gesagt: sehr, sehr kurze Zeit. Was würden Sie denn für ein Zeitfenster für eine Rituximab-nicht-angezeigte-Retherapie ansehen, wenn sie nicht primär schon refraktär darauf waren, das heißt nicht angesprochen haben? In welcher Zeit müssten sie denn ein Rezidiv haben?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns festgelegt, in der Leitlinie zu sagen, wer innerhalb von zwei bis drei Jahren rezidiert, den würden wir als Schlechtansprecher werten, und wer erst danach rezidiert, der würde danach eine andere Therapie bekommen. Bei allen, die vorher rezidivieren, würden wir uns grundsätzlich trauen, das noch einmal zu machen, außer bei denen, die eindeutig progredient unter einer Therapie sind, in der Rituximab drin ist. Aber die refraktären sind nicht so viele. – Ist das die falsche Antwort?

**Herr Dr. Mayer:** Es war ganz klar. Zur Rituximab-Refraktärität haben Sie eine ganz klare Aussage in der Leitlinie zum follikulären Lymphom, in der Sie sagen, man kann praktisch bei einem Rezidiv bei einer Rituximab enthaltenden Kombinationstherapie innerhalb von sechs Monaten von Refraktärität ausgehen. Würden Sie eine vergleichbare Aussage auch hier treffen, wenn Sie sagen, innerhalb von sechs Monaten bei einer Kombitherapie mit Rituximab ist davon auszugehen, dass Refraktärität vorliegt?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns bei der CLL etwas schwergetan, das zu definieren. Das hat aber einen anderen Grund gehabt: weil bei der CLL dann die nächste Option bei den Jüngeren die allogene Transplantation ist. Man muss sich sehr vorsichtig dazu entscheiden, weil das zwar eine tolle Option ist, aber eine hohe Mortalität beinhaltet. Nur deswegen haben wir uns dort auf ein Jahr festgelegt, also etwas länger als bei dem follikulären Lymphom. Es ist mehr unter Berücksichtigung der nächstfolgenden Therapie. Wir wollen nicht das Fenster zu groß machen für Leute, die dann allogene transplantiert wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling, noch ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Wenn wir das mit dem follikulären Lymphom vergleichen, dann muss man ehrlicherweise sagen, beim follikulären Lymphom sind die Behandlungsmöglichkeiten größer. Wir sprechen über viel mehr Chemotherapien. Wenn man ehrlich ist: Es sind bei der CLL eigentlich nur drei, das sind Chlorambucil, Bendamustin und Fludarabin bzw. FC. Alles andere tritt sehr stark in den Hintergrund. Ihre Frage war: Soll man erneut einen Anti-CD20-Antikörper im Rezidiv geben? Wenn wir eine Chemotherapie geben und vorher eine Remissionsdauer von größenordnungsmäßig mindestens sechs Monaten erzielt hätten, würden es wahrscheinlich fast alle Kollegen im klinischen Alltag machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich Herrn Nickel.

**Herr Nickel:** Herr Professor Wörmann hat kurz das Alemtuzumab angesprochen. Nun ist die Voraussetzung für die Anwendung von Ofatumumab laut der Zulassung die Refrakterität auf Alemtuzumab und Fludarabin. Könnten Sie vielleicht noch einmal ausführen, welcher Anteil der Patienten in der Kontrollgruppe genau diese Voraussetzungen erfüllt hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Tomeczkowski, bitte.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ich kann Ihnen sagen, dass 40 Patienten – das sind 20 Prozent der Patienten im Ibrutinibarm – Alemtuzumab in der Vortherapie gehabt haben, und im Kontrollarm waren es, glaube ich, 33 Patienten und 17 Prozent, die Alemtuzumab hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Nickel.

**Herr Nickel:** Es ist also ein relativ geringer Anteil, der diese Voraussetzungen erfüllt. Meine Frage an die Kliniker: Welche Bedeutung für die Aussagekraft der Studie hat denn dieser geringe Anteil von Ofatumumab-Patienten, die diese Voraussetzungen wirklich erfüllen? Vielleicht können Sie auch kurz den Stellenwert von Alemtuzumab aus heutiger Sicht in der CLL-Therapie erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das entspricht wahrscheinlich inzwischen ziemlich genau der deutschen Situation. Das Problem mit Alemtuzumab ist Ihnen bekannt. Es ist eben nicht zugelassen. Das heißt, es fällt uns außerordentlich schwer, einen Patienten mit Alemtuzumab als Standardtherapie zu behandeln. Wir müssen dafür besondere Voraussetzungen erfüllen. Wir müssen es aus dem Ausland importieren und müssen die Patienten darüber aufklären, dass es ein nicht zugelassenes Präparat ist. Das heißt, diese Situation ist für uns außerordentlich schwierig. Die Voraussetzungen für Ofatumumab werden wir bei vielen Patienten nicht erfüllen, werden wir auch nicht wollen, würde ich den Kollegen auch nicht empfehlen. Nur damit Sie hinterher Arzerra einsetzen können, müssen Sie dann aus dem Ausland vorher ein anderes Präparat importieren, Patienten überzeugen, dass die das mitmachen, ein nicht zugelassenes Präparat über sich ergehen zu lassen, nur auf meinem breiten Rücken. Das ist dermaßen theoretisch, es passt heute leider nicht mehr. Ich finde es schwierig mit Ofatumumab. Aber das passt in die Richtung, die ich vorhin nannte. Ofatumumab ist nicht der Standard in Deutschland. Das hat aber nicht allein den Grund, dass es die Zulas-

sungsbedingungen nicht mehr erfüllt. Wir merken schon, dass es keine Regresse seitens der Kassen gibt, wenn wir Alemtuzumab vorher nicht eingesetzt haben. Die Kassen bestehen nicht darauf, ein nicht zugelassenes Präparat einzusetzen, bevor wir Arzerra einsetzen. Trotzdem ist es sicher nicht der Standard, der bei 80 oder 90 Prozent der Patienten in dieser Situation eingesetzt würde. Wir haben hier also Probleme mit der Vergleichstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Vielleicht nur zum klinischen Alltag. Es ist eine Situation, in der der Zulassungsstatus die Realität überholt hat. Das ist einfach so, das wird man auch nicht auflösen können. Aber wo setzen wir es im klinischen Alltag ein? Wenn überhaupt, dann fokussiert sich das sicherlich sehr stark bisher schon auf die Fälle mit TP53-Mutation. Da sehe ich durchaus noch einen Punkt. Aber bei CLLs mit Wildtyp, TP53, wird es von den Kollegen im klinischen Alltag so gut wie nicht mehr eingesetzt – Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe zwei Fragen. Die eine bezieht sich auf das Themenfeld von jetzt, die Vergleichstherapie, Ofatumumab ist nicht mehr Standard. Es ist in diesem Indikationsgebiet auch schwierig, weil es sich so schnell ändert. Wir haben hier einen relativ großen Effekt bei der Mortalität. Es ist ein bisschen schwierig, das zu fragen. Ofatumumab ist nicht mehr der Standard, Sie hätten viel lieber eine patientenindividuelle Therapie als Vergleich gehabt, aber den heutigen Standard hätte man wahrscheinlich nicht bekommen. Würden Sie die Unsicherheit wegen der Vergleichstherapie so groß einschätzen, dass Sie sagen würden, das nivelliert sozusagen das, was man als Vorteil sieht? Das ist vielleicht eine Frage, die nicht ganz korrekt ist, aber vielleicht können Sie dazu etwas sagen. Danach habe ich noch eine Frage an den pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Übergeordnet: Ich glaube, dass Idelalisib und Ibrutinib die Substanzen der Zukunft bei der CLL sind. Es ist dermaßen überzeugend, was wir bei den Rezidivpatienten klinisch sehen, das wird den alten Standard ablösen. Die Fragen für uns sind heute: Wie gut ist der Unterschied? Das können wir im Moment schlecht sagen, darauf komme ich gleich, wegen der Schwierigkeiten der Vergleichstherapie. Und natürlich unter ökonomischen Gesichtspunkten: Wer braucht das wirklich? Weil es phänomenale Ergebnisse sind. Ich kann zurzeit nicht sagen, welche von den beiden I-Substanzen, wie wir das zurzeit nennen – Idelalisib und Ibrutinib, weil es so schwierig auszusprechen ist –, die bessere ist. Probleme, die wir haben, sind: Die Vergleichstherapien sind in beiden Fällen nicht ganz perfekt gewesen. Wir haben es das letzte Mal diskutiert. Rituximab mono ist nicht ganz gut, außerdem haben wir Idelalisib eben nur in Kombination mit Rituximab zugelassen, wir denken, es ist es wahrscheinlich auch eine gute Monosubstanz. Das Problem: Ibrutinib ist auch eine gute Monosubstanz. Vielleicht würden wir auch 80 Prozent Remissionen haben, wenn wir es mit einem Anti-CD20-Antikörper kombiniert hätten. Dann haben wir wieder die Vergleichstherapie nicht. Dafür haben wir Ofatumumab ausführlich diskutiert. Es ist schwierig, es als Vergleichstherapie nicht alleine einzusetzen.

Das heißt, die Situation ist für uns in der Klinik – so haben wir es in den aktuellen Leitlinien gemacht – ist: Wer braucht es wirklich? Wir glauben nicht, dass es der Standardpatient

braucht, schon gar nicht in der Erstlinientherapie. Sie hatten die Frage aufgeworfen, Herr Hecken: Wer soll es in der Erstlinientherapie bekommen? Wenn wir eine Substanz haben, Kombination FCR, 90 Prozent Ansprechrates, das ist schon hervorragend, da müssen wir nicht mit etwas anderem besser sein. Das heißt, wir haben uns entschieden, dass wir es nur für die 17p-Patienten, die wirklich sonst nicht ansprechen, überhaupt für die Erstlinientherapie betrachten würden. Herr Dreyling hat gesagt, da konkurriert es dann mit Alemtuzumab. Nun ist Alemtuzumab mit den Schwierigkeiten der Versicherung im Zweifelsfall eine schwierige Substanz geworden. Also wäre es eine der beiden I-Substanzen. Uns bleibt aber trotzdem, auch wenn wir so überzeugt sind, dass es für Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie gut ist, dass wir es eigentlich im Moment nicht gut quantifizieren können. Wir haben keinen direkten Vergleich, und wir haben für beide Substanzen unterschiedliche Vergleichstherapien. Das macht es für uns im Moment schwer. Deswegen haben wir jetzt für uns geschrieben: Für die 17p-Patienten ist es bei der CLL ein klarer Gewinn, weil wir die sonst nicht gut in den Griff bekommen oder sonst allogene transplantieren würden, und für die Zweit- und Drittlinientherapie nur bei denen, die früh rezidivieren, also nur die wirklichen Risikopatienten. Die, die dieselbe Therapie noch einmal bekommen würden, würden wir nicht mit einer dieser Substanzen behandeln. Ich bin völlig überzeugt, dass ich in zehn Jahren hier anders antworten würde, wenn ich hier sitzen würde, dann hätte es sich nach vorne geschoben, aber zurzeit haben wir die Daten dazu nicht. – Das ist unsere Haltung als Fachgesellschaft.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Vielen herzlichen Dank. Sehr erschöpfend. – Ich hätte noch eine Frage an den Unternehmer. Sie haben es schon kurz angesprochen. Es geht um den Lebensqualitätsvorteil, den Sie reklamiert haben. Wir haben jetzt viel die zVT diskutiert. Der Lebensqualitätsvorteil ist von der Fachberatung Medizin unter Morbidität subsummiert. Sie haben gesagt, Sie haben eine Responderanalyse, bei der Sie einen signifikanten Vorteil gezeigt haben, und bei der Auswertung der FB Med wurden die Mittelwertdifferenzen zugrunde gelegt. Vielleicht können Sie noch einmal Stellung nehmen und begründen, warum Sie es für sinnvoll halten, die Responderanalyse und nicht die Mittelwertdifferenzen zu betrachten. Wir haben da eine „minimal clinically important difference“, die valide ist. Ist es dann sinnvoll, Responderanalysen zu machen, oder wäre es da sinnvoll, auch die Mittelwertdifferenzen zu betrachten? Kurz zum Hintergrund: Die Responderanalysen zeigen einen Vorteil, die Mittelwertdifferenzen eben nicht. Darauf bezieht sich das. Wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Metin, bitte.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Danke für die Frage. Sie haben richtig gesagt, die Mittelwertdifferenzanalysen zeigen keinen klaren Vorteil für Ibrutinib. Aber die Responderanalysen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil im FACIT-Fatigue und im EQ-5D sowohl bei 7 Punkten als auch für 8 und 12 Punkte, die wir nachgeliefert haben. Die Mittelwertdifferenzanalysen betrachten, wie der Name schon sagt, den Durchschnitt. Das ist nicht sensitiv genug, denn die Standardfehler sind einfach zu groß, um da eine Signifikanz festzustellen. Aber bei den Responderanalysen betrachten Sie den einzelnen Patienten. Da wird quasi jeder Patient importiert. Das ist eine ganz klare ITT-Population, bei der auch Patienten ohne Event in die Analyse als quasi kein Event eingehen. Wenn Patienten nicht mehr in der Studie sind, werden sie gezählt, als wenn sie keinen Event hätten. Also alle Patienten sind in der Studie. Das ist eine richtige ITT-Population. Bei der Mittelwertanalyse haben wir MMM eingesetzt, und da sind alle Patienten hineingegangen, die einen Baseline-Wert und einen Fol-

gewert hatten. Deswegen denken wir, dass die Responderanalyse in dieser Hinsicht robuster ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu, Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe auch noch eine Frage dazu. Normalerweise erwartet man bei der Mittelwertanalyse am ehesten Signifikanz. Das ist der am meisten gepowerte Test. Wenn Sie bei den Responderanalysen einen p-Wert von 0,004 oder 0,001 oder 0,003, je nach Schnittpunkt, finden, würde ich jetzt daraus schließen, dass Sie auch eine ganze Menge an Verschlechterungen haben gegenüber der Vergleichstherapie, um im Mittel auf den wirklich gar nicht signifikanten Unterschied zu kommen. Oder können Sie das irgendwie anders erklären? Mir ist es nicht klar. Bei der Mittelwertdifferenz haben Sie einen p-Wert von 0,84. Das heißt, da unterscheiden sie sich wahrscheinlich gar nicht, da ist auch keine verschobene Nullhypothese drin. Das ist einfach nur die Mittelwertdifferenz. Wie kommt es zustande, dass jetzt ausgerechnet bei den Mittelwertunterschieden der p-Wert so groß ist und es nur bei den Responderanalysen so herum herauskommt? Gibt es auch die analoge Verschlechterung von vielen Patienten? Dann würde es wieder stimmig sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Zunächst Herr Metin.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Richtig. Wir haben in den Responderanalysen auch Verschlechterungen gesehen, die waren allerdings nicht statistisch signifikant. Ich muss dazu sagen, dass die Verschlechterungen nach 37 Wochen aufgetreten sind, die Verbesserungen sind ungefähr nach 9 Wochen aufgetreten. Bei den Verbesserungen haben wir ganz klar einen Vorteil gesehen im Hinblick auf Ibrutinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Als Hämatologe fühlt man sich schon schlecht, hier mit der CLL aufzutreten. Wir haben bei Obinutuzumab, Idelalisib, jetzt Ibrutinib mit Ihnen – oder den Firmen – kämpfen müssen, um irgendeinen Lebensqualitätsparameter als signifikant aus den Daten herauszuwringen. Wir haben schon fast Sorge, wir tauchen hier mit Krankheiten auf, die die Leute nicht krank machen. Das ist, glaube ich, nicht so. CLL ist schon eine ernsthafte Leukämie und macht die Leute auch krank. Ich glaube, das Hauptproblem liegt darin, es sind hier nicht klinisch kranke Leute eingeschlossen worden, sondern rezidierte oder refraktäre, ganz wesentlich aufgrund von Laborparametern identifizierte Patienten. Das liegt aber auch an uns. Wir haben in der Charité inzwischen eine ganze Reihe von Patienten mit Ibrutinib behandelt. Das sind nicht die Studienpatienten. Wir trauen uns, jetzt die Kranken hineinzutun. In eine Studie tue ich niemanden, der dramatisch krank ist, weil ich nicht weiß, was dabei herauskommt. Dem gebe ich irgendetwas, und wenn es hochdosiert Kortison ist, um den erst einmal herauszuholen, und dann kommt er vielleicht auf eine moderne Substanz. Aber wir würden nicht jemanden, der mit einem Hb von 6 oder Hämolyse auftaucht und die nächsten Wochen überstehen muss, in eine solche Studie einschließen, wo ich nicht weiß, was herauskommt. Das ist wirklich ein Problem des Einschlusses. Man hätte eine Studie konzipieren müssen, bei der klinische Symptomatik das Einschlusskriterium wäre. Das könnte man als Registerstudie wunderbar hinterher machen. Ich wäre hochinteressiert, so etwas zu tun. Aber das ist für keine der drei Zulassungsstudien das Eingangskriterium gewesen. Deswegen kämpfen wir hier so mit den klinischen Symptomen, weil es angehängt ist.

Es ist inzwischen wirklich ein Kampf. Wenn dann aus 20 Parametern einer signifikant ist: Ja, wir nehmen das gerne an, aber – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich verstehe schon, dass das so zustande gekommen ist. Trotzdem haben wir auch einen Verlauf der Krankheit, der dann dazu führt, dass es Unterschiede gibt. Ich habe jetzt eigentlich nur danach gefragt, wie man die Zahlen verstehen muss. Ich bin jetzt nicht ganz sicher, wie ich es zu verstehen habe. Sie sagen, die Verbesserungen sehen Sie nach 9 Wochen, die Verschlechterungen nach 37 Wochen. Das war die eine Aussage. Die andere Aussage ist – zumindest habe ich das so verstanden –, der gleiche Zeitpunkt gibt in der Responderanalyse einmal einen signifikanten Vorteil für bestimmte Responderkriterien, der Mittelwertunterschied ist aber total flach. Das kann für mich eigentlich nur heißen, dass es auch andere Schwellen, Verschlechterungsschwellen, sozusagen eine bivariable Verteilung für die Ibrutinib-Patienten gibt, dass es einen Teil der Patienten gibt, die sich im Verlauf der Krankheit verbessern, weil die Krankheit wirklich aufgehalten wird – bei Ofatumumab wird sie nie so gut aufgehalten, deshalb entwickeln die halt B-Symptome und bekommen eine verschlechterte Lebensqualität, das wäre eine plausible Erklärung –, und bei anderen gibt es vielleicht aufgrund von Nebenwirkungen eine verschlechterte Lebensqualität. Dazwischen hat man nicht viel. Deswegen ist die Diskrepanz zwischen der Responderanalyse mit bestimmten Schnittpunkten und dem Mittelwertunterschied für mich noch nicht aufgelöst. Vielleicht können Sie mir da noch einmal helfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Metin.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Gerne kann ich darauf noch einmal antworten. Ich habe die Zahlen vor mir liegen. Wir hatten auch Verschlechterungen, speziell beim FACIT-Fatigue, um ein Beispiel zu nennen. Da haben sich 52,8 Prozent der Patienten um den Schwellenwert von 4 verbessert, im Ofatumumabarm waren es nur 38,3 Prozent. Eine Verschlechterung trat auf bei 34,4 Prozent der Patienten im Ibrutinibarm und bei 27,6 Prozent der Patienten im Ofatumumabarm. Die Analyse zur Verschlechterung war nicht signifikant. Da gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Wir erklären uns das so, dass auch im Ibrutinibarm Progresse entstanden, auch da gab es Progressed Diseases. Das könnte einen Einfluss darauf gehabt haben, dass diese Patienten sich auch in der Lebensqualität verschlechtert haben. Aber noch einmal dazu: Die Verbesserungen traten viel schneller ein als die Verschlechterungen und waren signifikant gegenüber dem Komparator Ofatumumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ich kann nur etwas ergänzen, was die Sache nicht klarer macht. Für mich ist immer die Frage: Was bedeutet das am Ende des Tages, Statistik hin, Statistik her? Ich kann zu einer anderen Erkrankung, dem Mantelzellymphom, nur sagen, dass es da in der Tat so ist, dass die Verbesserung des Allgemeinzustands unmittelbar kommt, häufig schon, bevor die Remission nachweisbar ist. Es sind nur ein paar Dutzend Patienten, die ich bisher behandelt habe, aber ich sehe keinen Patienten, dessen Allgemeinzustand sich akut verschlechtert hat, bei etlichen Patienten gab es eine Verbesserung des Allgemeinzustands, bevor man die Remission erst richtig nachweisen konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Das Bessere an der CLL-Situation ist, dass wir eine Vergleichsgruppe haben. Es wäre nicht so günstig, wenn wir beides hätten, wenn wir einen Anteil von Patienten haben, die tatsächlich ansprechen und sich dann verbessern, und einen Teil der Patienten, die nicht ansprechen und sich durch die Substanz in der Symptomatik deutlich verschlechtern. Genau das ist die Situation, die ich hier vermute. Das ist ein Punkt, den man berücksichtigen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es gibt noch einen wichtigen Punkt bei Ibrutinib. Eine Besonderheit von Ibrutinib ist, dass am Anfang die Laborwerte schlechter werden, und zwar gibt es eine ganz auffallende Lymphozytose von mehreren 100.000, die die Leute aber subjektiv nicht krank macht. Nun haben wir dasselbe wie mit dem PSA beim Prostatakarzinom. Patienten sind extrem fixiert auf Laborwerte. Eine der kritischsten Punkte für uns ist, Leute am Anfang gut zu führen. Die Lymphknoten schwemmen sämtliche Lymphozyten aus, das heißt, die Lymphknoten werden innerhalb von Wochen kleiner, aber im Blut können wir bis zu 500.000 Leukozyten haben. Das ist durchaus ein Betreuungsphänomen. Das kann ich in der Lebensqualität nicht erfassen. Aber erst einmal fühlen sich der Patient und die Familie schlechter, wenn die Werte schlechter werden, nur weil sie laborfixiert sind, selbst wenn die Lymphknoten kleiner geworden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte kurz auf die Aussagen von Herrn Wörmann rekurrieren. Da müssen Sie mich kurz mitnehmen. Sie haben gesagt, es besteht sowohl bei der Idelalisib-Studie als auch hier eine relativ große Diskrepanz zwischen einer Studienpopulation, die relativ gesund war, und der letztendlich bei Ihnen in der Versorgung auftretenden Patientenpopulation. Da stellt sich mir einfach die Frage: Wie sollen wir denn dann jemals das Safety-Profil einer Substanz vernünftig beurteilen können, wenn die Patienten, die in der Realität später behandelt werden, viel kränker sind und viel mehr Komorbiditäten haben als die Studienpopulation? Andererseits: Kann man rechtfertigen, dass dann relativ gesunde Patienten, auch asymptomatische Patienten mit einer Studiensubstanz, bei der wir noch hypothetisch davon ausgehen, sie wirkt gut, behandeln? Sagt man, man macht nicht viel falsch, weil sie nicht so weit fortgeschritten sind – so habe ich Sie vorhin verstanden –, und die Patienten, die einen hohen Leidensdruck haben, schwerer fortgeschritten sind, kann man doch nicht mit einer Studiensubstanz belasten? So ganz verstehe ich die Argumentation nicht, warum bei dieser Indikation nur gesunde Patienten möglich sind und die Kranken aber später behandelt werden müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich behaupte nicht, dass Sie polemisch sind, aber ein Hauch von Polemik war da jetzt drin. Jemand mit einer CLL, der einen Anstieg der Leukozyten auf 100.000 und einen Abfall der Thrombozyten hat, hat einen Leidensdruck, auch wenn es ein „Laborleidensdruck“ ist, und es ist auch absehbar, dass er sich verschlechtert. Insofern behandeln wir nicht gesunde Menschen, sondern wir behandeln schon richtige CLL-Patienten. Was Sie ansprechen, ist ein grundsätzliches Problem aller klinischen Studien. Das betrifft nicht die CLL alleine. Ganz grundsätzlich haben wir ein Problem, dass bei den

Ein- und Ausschlusskriterien – Sie haben es hier oft diskutiert – Patienten oft mit ECOG 0 vorgestellt werden, obwohl sie die Diagnose eines metastasierten Lungenkarzinoms haben. Es ist schon grundsätzlich so, dass in solchen Studien die etwas Fitteren drin sind. Es sind aber auch die, von denen eine hohe Compliance zu erwarten ist, das sind die, die das Problem verstehen. Jemand, der ein Alkoholproblem und eine CLL hat, würden wir nicht in eine Studie hineinnehmen, aber irgendwann wird er schon behandelt werden müssen. Ich glaube, das ist ein Grundproblem und nicht speziell ein Ibrutinib-Problem. Das ist der Grund, warum wir so hinterher sind, gute klinische Register aufzubauen, dass wir wirklich wissen, was später im Feld passiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Auch ich wollte jetzt an diesen Punkt anknüpfen. Es betrifft beide Arme, dass es gesündere Patienten sind. Die sind nicht nur im Ibrutinibarm. Da stellt man sich immer die Frage: Gibt es irgendwelche Charakteristika, die kränkere Patienten haben – ich sage einmal, mit schlechterem Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen –, bei denen man medizinisch sinnvoll in irgendeiner Art und Weise erwarten könnte, dass die anders reagieren auf den investigativen und auf den Vergleichsarm, ob da irgendeine medizinische Ratio ist? Sonst würde sich der Unterschied nicht verändern. Hier haben wir Ibrutinib gegen Ofatumumab. Kann man irgendwie medizinisch erwarten, dass kränkere Patienten bei einem dieser beiden anders reagieren als bei dem anderen? Das könnte man sich zum Beispiel bei Chemotherapie in einem Arm und Antikörpern im anderen Arm vorstellen. Aber wie ist es hier? Die Übertragbarkeit muss irgendeine Ratio haben. Man hat es tendenziell immer. Da sich die Frage: Ist es medizinisch sinnvoll übertragbar? Also: Spricht etwas dagegen, das zu übertragen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir sehen in den Armen keine Imbalance. Wir sehen auch, dass ein progressionsfreies Überleben unter Ofatumumab von acht Monaten durchaus das ist, was wir erwarten würden. Das ist repräsentativ für die gesamte Gruppe. Der Hazard Ratio von 0,22 ist spektakulär. So etwas haben Sie hier ganz selten gehabt. Selbst bei den fantastischen BRAF-Inhibitoren beim Melanom kam kein so guter Wert heraus. Nein, ich sehe da keine Imbalance. Ich glaube, die Daten sind verwertbar. Zu Ihrer Frage: Es ist schon so, dass im Feld vielleicht noch andere Daten herauskommen würden. Aber ich sehe keine Imbalance. Die einzige Imbalance ist – das hatten wir kritisiert –, dass die eine Gruppe infundiert werden musste, während die andere Tabletten bekam. Das ist als Verzerrung bezeichnet worden. Das ist eine Verzerrung, aber ich glaube, es war korrekt, das so zu machen, dass keine Scheininfusionen gegeben wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Bezüglich der Lebensqualität sind für mich die Parameter der objektiv beobachteten Nebenwirkungen ganz wichtig. In dieser Beziehung finde ich es eine sehr hohe Hürde, einen reinen Anti-CD20-Antikörper als Vergleich zu nehmen, weil der natürlich extrem gut verträglich ist. Das wissen wir. Alles andere, was wir sonst machen – das ist ein Grund, warum das der Vergleichsarm in der Studie war –, hat einfach deutlich mehr Nebenwirkungen. Von daher wäre für mich der andere Readout: Wenn da nicht eine



deutlich höhere Toxizität im experimentellen Arm beobachtet wird, dann ist das einfach eine sehr gut verträgliche Substanz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Tomeczkowski.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ich möchte noch etwas zu der Studienpopulation sagen. Wir hatten ein medianes Alter von 67 Jahren, und wir haben einmal in Kassendaten geschaut, wie das mittlere Alter bei Patienten mit CLL ist. Da gibt es eine Publikation von Blankart, und die sagt, dass das mittlere Alter bei 66,1 Jahren liegt. Man liest zwar immer, dass das mittlere Alter bei Patienten mit CLL um die 70 oder höher liegt, aber wenn ich mir die Kassendaten ansehe, habe ich darauf keinen Hinweis gefunden. Wenn ich mir andere Studien ansehe, die bei der refraktären oder rezidivierenden CLL gemacht worden sind, Fischer zum Beispiel, so betrug das mediane Alter 67 Jahre, bei Bardou 60 Jahre, bei Robak 65 Jahre. Da sind wir vom Alter eher weiter oben. Die Zulassungsstudie von Ofatumumab zum Beispiel hatte ein mittleres Alter von 64 Jahren. Die einzige Studie, die ich gefunden habe, in die Patienten mit höherem Alter eingeschlossen worden sind, war die Idelalisib-Studie, da waren es 71 Jahre. Bei Ofatumumab, hatte ich gesagt, waren es 64 Jahre. Wenn man dann beurteilen will, wie krank die Patienten eigentlich waren, dann muss man berücksichtigen, 62 Prozent der Patienten hatten bei Studieneinschluss eine Zytopenie, und 46 Prozent haben unter Fatigue gelitten. Das gibt Ihnen vielleicht so ein Gefühl dafür, was das für eine Population war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich glaube, ich bin da gerade falsch verstanden worden. Es ging mir tatsächlich nicht um die generelle Gesundheit oder den ECOG-Status allein, sondern um das, was Herr Eyding vorher angesprochen hat, dass bei dieser Studie fast 30 Prozent der Patienten nur eine Vortherapie hatten und noch einmal 30 Prozent nur zwei hatten. Es geht um die Möglichkeit, wie auch Herr Wörmann gesagt hat, einer patientenindividuellen Therapie. Da stellt sich mir wiederum die Frage: Ist denn eine patientenindividuelle Therapie im Vergleichsarm nicht doch wirksamer als eine Obinutuzumab-Monotherapie? Denn Sie sagen, Herr Wörmann, es sind keine Imbalancen festzustellen. Vom Gesundheitszustand würde ich sagen: Klar, wenn die beide gleich krank sind. Aber es geht um die mögliche Alternativtherapie, die beiden Armen noch bleibt. Die Frage ist, ob bei einer alleinigen Anti-CD20-Antikörper-Therapie im Interventionsarm im Vergleichsarm mit eventuell einer patientenindividuellen Chemotherapie, ob reduziert oder in Kombination, nicht doch Erfolge bei dieser Patientenpopulation herauszuholen gewesen wären, die zu 60 Prozent nur ein oder zwei Vortherapien hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Tomeczkowski.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Eine Imbalance gab es ein bisschen zuungunsten von Ibrutinib. Im Ibrutinibarm hatten die Patienten im Median drei Vortherapien, im Ofatumumabarm nur zwei, und das therapiefreie Intervall vor Einschluss in die Studie betrug im Ibrutinibarm acht Monate und im Ofatumumabarm zwölf Monate.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, eine Nachfrage.

**Herr Dr. Mayer:** Diese Imbalance kann ich rein rechnerisch nachvollziehen, aber sie bedeutet im Endeffekt, auch wenn im Median nur zwei Vortherapien im Kontrollarm waren, dass die Anwendungsbeschränkungen für die Vergleichstherapie häufig nicht erfüllt waren, nämlich eine gleichzeitige Refrakterität gegen Alemtuzumab und gegen FCR-Schemata. Das heißt, die hätten eventuell eine noch wirksamere Chemotherapie als Kontrollsubstanz bekommen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch einmal kurz zu den deutschen Vergleichsdaten. In Deutschland ist das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen mit CLL 75 Jahre und bei Männern 72 Jahre. Die Studien liegen alle etwas günstiger. Das ist das, was ich eben diskutiert habe. Es sind in den Studien etwas jüngere Leute drin. Aber die mittleren Erkrankungsalter in Deutschland sind so. Die Diskussion ist: Wäre vielleicht eine andere Therapie besser gewesen? Ich hatte eben gesagt, die acht Monate progressionsfreies Überleben für eine solche Risikopopulationen finde ich korrekt, das wäre das, was ich erwartet hätte. Was Sie verlangen, wäre eigentlich, dass ich Daten einer Studie Ofatumumab gegen patientenindividuelle Therapie hätte, um einen indirekten Vergleich machen zu können. Diese Daten habe ich nicht, gibt es, glaube ich, bisher auch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet, Herr Mayer?

**Herr Dr. Mayer:** Dahin gehend, dass wir letztendlich nicht viel darüber wissen, was diese Kontrollmonotherapie bewirken kann oder was sie vielleicht nicht bewirken konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zum Mantelzelllymphom. Sie haben eine einarmige Studie durchgeführt. Da läuft jetzt noch eine andere, bzw. Sie wollen da auch Ergebnisse präsentieren. Aber warum haben Sie nicht von Anfang an eine vergleichende Studie durchgeführt, was war der Grund dafür?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Die einarmige Studie, die wir jetzt eingereicht haben, war eine Phase-II-Studie, die ursprünglich gar nicht für die Zulassung gedacht war. Die Ergebnisse, die sich ansonsten aus dem Gesamtbild von Ibrutinib ergeben haben, waren nur so gut, dass man die dann im Laufe der Zeit für die Zulassung genutzt hatte, und die zweite Studie, die auch einarmig war, die wir jetzt nachgereicht haben, die MCL2001, hat man dann parallel laufen lassen, um das Bild zu vervollständigen. Die Entscheidung für eine vergleichende Phase-III-Studie fiel erst danach. Das erklärt sich einfach mit dem zeitlichen Verlauf bzw. auch daraus, dass die Ergebnisse da so gut waren, dass man die Studien dann auch für die Zulassung nutzen konnte. Es wurde dann eine vergleichende Studie gestartet, die, wie ich schon gesagt habe, noch läuft und in Kürze Ergebnisse liefert. Die wird das Bild dann komplettieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Schulz.

**Frau Schulz:** Ich habe zwei Verständnisfragen zum Endpunkt der krankheitsbezogenen Symptome. Im Dossier wurden unter anderem die Symptome Gewichtsverlust und Anorexie dargestellt. Wie sind diese beiden Symptome per Definition voneinander abgegrenzt? Die zweite Frage, auch zu den krankheitsbezogenen Symptomen, betrifft die zeitliche Komponente der Daten. Im Dossier wurde angegeben, dass der beste Wert post Baseline angegeben wurde. Da wollte ich noch einmal fragen, ob die zeitliche Komponente unter den Symptomen variiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet?

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Wie man Anorexie und Gewichtsverlust voneinander abgrenzt, kann ich Ihnen jetzt auch nicht genau sagen, das müsste ich nachsehen. Sie haben recht, wir haben zu Beginn, Baseline, die Anzahl der Patienten mit Symptomen erfasst und haben dann im Verlauf der Studie den besten Post-Treatment-Wert erfasst. Da haben wir dann im Vergleich zu Ofatumumab geschaut, ob es Unterschiede gibt. Aber wir haben im zeitlichen Verlauf nur ausgewertet, welchen besten Zustand der Patient post Treatment gehabt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig.

**Herr Dr. Kulig:** Ich möchte da noch einmal nachfragen. Sie haben vorher laut Studienprotokoll verschiedene Messzeitpunkte gehabt. Sie sagten, der beste Wert post Baseline. Sie haben wahrscheinlich nicht für alle Patienten genauso viele Messungen gehabt. Sie haben vielleicht für manche Patienten nur zwei post Baseline, für manche mehrere. Uns ist der Verlauf nicht so ganz klar. Der beste Wert ist vielleicht einmal nur nach 8 Wochen, einmal nach 24 Wochen. Wie verhält sich das, wenn Sie Missing-Werte haben? Haben Sie dann eine Ersetzungsstrategie gehabt? Uns fehlt ein bisschen das Verständnis, wie die „besten gemessenen Werte“ zu interpretieren und erfasst worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Patienten, die keinen Wert hatten, wurden als Nonresponder definiert. Die konnten sich vom Zustand her also nicht verbessern. Sie konnten im Verlauf der Behandlung ihren Zustand nicht weiter verbessern, wurden dann also nicht gezählt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Verstehen Sie das?

**Herr Dr. Kulig:** Nicht so ganz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich auch nicht.

**Herr Dr. Kulig:** Nicht gezählt heißt, dann würde sich die Menge an auswertbaren Patienten sehr verringern. Ich weiß dann nicht, von wie vielen Patienten wir letztendlich sprechen. Außerdem hatten Sie es in Kategorien eingeteilt, in verschiedene Gradabstufungen. In welche Gradabstufung fallen die Patienten, oder werden die überhaupt nicht mehr gezählt? Sie haben sehr viele Kategorien gemacht. Wenn man so ganz viele Kategorien hat, wenn man diese, was weiß ich, neun mal neun Möglichkeiten, also drei Grade und mehrere Zeitverläufe,

hat, besteht natürlich die Chance, dass irgendein relatives Risiko dann auch einmal signifikant wird.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten haben wir angegeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig.

**Herr Dr. Kulig:** Es ist richtig, die steht drin. Mir ist es noch nicht klar. Wir haben mehrere Zeitverläufe, wo Patienten B-Symptomatik oder Symptomatik haben könnten. Haben jetzt alle Patienten in der Studie alle durchlaufen? Die Raten der fehlenden sind sehr gering. Haben alle Patienten acht oder fünf Messzeitpunkte? Haben dann alle Patienten – außer vielleicht ein paar, die genannt sind – wirklich diese Zeitläufe durchlaufen? Aufgrund des Ablaufs der Studie ist das unwahrscheinlich. Deswegen frage ich noch einmal nach. „Bester zeitlicher Wert“ ist nicht klar, die einen haben ihn bei vier Wochen, die anderen bei acht Wochen.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Bis zur Woche 24 waren alle Patienten in der Studie. Wenn sie in dieser Zeit keinen Progress hatten, dann müssen für diese Patienten alle Werte vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig.

**Herr Dr. Kulig:** Bei den Werten aus der Tabelle interpretieren Sie bis zum Zeitpunkt 24 Wochen, und danach wissen Sie es eigentlich nicht, wenn Sie sagen, dass bis zu diesem Zeitpunkt alle Patienten Messwerte haben. Es ist auch kein Zeitpunkt angegeben, wann das gilt.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Die krankheitsbedingten Symptome wurden bis zum Ende, bis zum Progress gemessen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ich glaube, hier herrscht im Moment eine gewisse Sprachlosigkeit. Das ergibt sich einfach daraus, dass es ein Problem der kontinuierlichen Therapien ist. Es geht um die Best Response oder wie immer man es nennen will. Normalerweise gehen wir zum Beispiel sechs Zyklen, das sind je nach Therapie vier bis sechs Monate. Dann schaut man zu diesem Zeitpunkt und hat eine klare Aussage. Diese Best Response ist damit nur teilweise vergleichbar. Das hängt damit zusammen, dass zum Beispiel die CR-Raten langsamer eintreten, das heißt teilweise erst nach einem Jahr oder vielleicht sogar länger. Dadurch sind – das stimmt schon – diese Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar. In dem ganz konkreten Fall, auch in der randomisierten Studie, wenn wir das mit Ofatumumab vergleichen, hat es eine limitierte und vorgeschriebene Therapiedauer. Da tut man sich ein bisschen schwer. Ich weiß auch nicht, wie man das bei einer kontinuierlichen Therapie sonst machen soll.

Ich wollte noch zwei Kommentare zu der Diskussion von vorhin geben. Gewichtsverlust und Anorexie sind natürlich zweierlei Dinge. Ist ja klar, Gewichtsverlust ist ein dynamischer Prozess. Das heißt, es wird von einer Gewichtsreduktion gegenüber dem Gleichgewicht ausgegangen. Dagegen hängt die Anorexie vom Gesamternährungszustand ab. Das heißt, wenn jemand vorher anorektisch ist, ist er auch unter Therapie anorektisch, hat keinen Ge-

wichtsverlust. Umgekehrt, wenn jemand von 120 kg auf 110 kg abnimmt, hat er einen Gewichtsverlust, ist aber nicht anorektisch. Das sind zweierlei Paar Stiefel.

Das Zweite noch zu der Phase II beim Mantelzellymphom. Ja, es stimmt, das ist nur eine Phase II. Von daher tut man sich dann immer schwer, wie man die Ergebnisse einschätzen soll. Aber ich glaube, es ist fair, zu sagen, im Vergleich zu allen anderen Phase-II-Studien beim rezidierten Mantelzellymphom, die molekulare Substanzen getestet haben, lagen die Ansprechraten für Monotherapien irgendwo in der Größenordnung bis 40 Prozent, bei deutlich kleineren Studien. Zum Beispiel bei Bosutinib, einer Studie mit 150 Patienten, ebenfalls international, lag sie niedriger. Das heißt, wir liegen hier ungefähr doppelt so hoch wie bei dem, was wir mit anderen Substanzen sehen. Das ist einfach überzeugend, selbst wenn wir im Kopf dann noch etwas abstreichen, weil es eben eine nicht randomisierte Studie ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Professor Dreyling. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich wollte auf einen Punkt zurückkommen, den Sie ganz kurz am Anfang angesprochen haben bezüglich der Arzneimittelsicherheit. Sie haben unterschiedliche Behandlungsdauern, im Ibrutinibarm fast doppelt so lang. Im Dossier haben Sie einfach nur die naiven Proportionen vorgelegt. Da gab es einen Nachteil für SAEs und für schwere UEs CTC-Grad  $\geq 3$ . Jetzt haben Sie die Time-to-first-Event-Analysen nachgereicht, wo Sie praktisch versuchen, die unterschiedlichen Behandlungsdauern zu berücksichtigen und dafür zu adjustieren. Bei diesem Versuch, für die unterschiedlichen Behandlungsdauern zu adjustieren, zeigen sich die Nachteile nicht mehr. Das war schon zu dem Zeitpunkt absehbar, als Sie das Dossier erstellt haben. Dass die Behandlungsdauer sehr unterschiedlich ist, ist ein Problem, das wir immer wieder haben. Uns interessiert natürlich, was dabei herauskommt. Aber warum haben Sie eigentlich erst jetzt, zu diesem Zeitpunkt, diese Auswertung vorgelegt, die das berücksichtigt? Ich frage einfach einmal so. Es ist ja nichts Unerwartetes, was sich aus der Bewertung ergeben hat, sondern war von Anfang an absehbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Wir hatten die expositionsadjustierten Inzidenzraten schon vorher festgelegt und präspezifiziert. Wir wussten, dass das IQWiG gerne solche Analysen hat und haben das dann im SAP vorher festgelegt und haben diese Daten auch berichtet. Der Hintergrund ist richtig. Wir haben im Ibrutinibarm eine Behandlungszeit im Mittel von 8,6 Monaten und im Ofatumumabarm von 4,3 Monaten. Für die Adverse Events werden dann noch einmal 30 Tage draufgerechnet. Das wird dann nach der Behandlung nachbeobachtet. Damit kommen Sie auf 5,3 Monate Beobachtungszeit im Ofatumumabarm und auf maximal 9 Monate im Ibrutinibarm. Diese Zeitdauer können Sie berücksichtigen, und Sie können eine Inzidenzdichte angeben. Das heißt, Sie können ausrechnen, wie viele Ereignisse auf 100 Patientenjahre eintreten. Wenn wir das machen, sehen wir keinen Unterschied. Das haben wir dann auch im Dossier eingereicht. Das ist auch im G-BA-Bericht kommentiert worden, allerdings in der Bewertung nicht weiter berücksichtigt worden. Wir haben dann überlegt, ob wir noch eine andere Auswertungsmöglichkeit anbieten, also Time-to-first-Event-Analysen, bei denen Sie angeben, wie hoch das Risiko innerhalb eines Zeitraums ist, ein bestimmtes Ereignis zu erleiden. Dann haben Sie ein Hazard Ratio. Das heißt, wir haben es als Sensitivitätsanalyse zusätzlich eingereicht, um die vorher präspezifizierten Analysen zu stützen. Auch diese zeigen, dass wir bei den schweren Adverse Events und auch bei den unerwünschten Ereignissen CTC-Grad  $\geq 3$  dann keinen Nachteil mehr für Ibrutinib haben.

Die Rationale war einfach, eine weitere Analyse als Sensitivitätsanalyse anzubieten, die vorher nicht festgelegt war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Metin.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Eine kleine Ergänzung. Bei den expositionszeitadjustierten Analysen ist nur das erste Event in die Analyse eingeflossen, also nur die Zeit bis zum ersten Event. Das wurde dann auf 100 Patientenmonate extrapoliert. Im Prinzip ist das sehr ähnlich zu der Time-to-first-Event-Analyse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte trotzdem die Relation zu anderen Daten herstellen, ich habe ganz schnell nachgesehen. In der Zulassungsstudie Alemtuzumab hatten 41 Prozent eine schwere Neutropenie, das sind hier 16 Prozent, und im Vergleichsarm hatten damals 35 Prozent eine schwere Neutropenie unter Chlorambucil. Wir reden also schon über ein deutlich niedrigeres Niveau. Das hat sicher mit dem Vergleichsarm Ofatumumab zu tun. Aber ich möchte schon die Relation nennen, um deutlich zu machen, warum wir für diese Substanz so optimistisch sind. Es macht einen deutlichen Unterschied, auch wenn es jetzt nicht der Vergleich war. Wir haben diskutiert, ob man eine andere Therapie hätte machen sollen. Hätten wir Bendamustin genommen, hätten wir dieselben hohen Neutropenieraten bekommen, nur eben nicht mit dem Vergleich zu Ofatumumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fleischmann.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Ich wollte nur zu Herrn Tomeczkowski und Herr Metin ergänzen. Im Dossier wurden die expositionsadjustierten Inzidenzraten für die Nebenwirkungen eingereicht, also da waren sie vorhanden, weil wir genau dieses Problem schon erkannt haben. Was wir jetzt gemacht haben, ist, die Sensitivitätsanalyse Time-to-first-Event als Ergänzung nachzureichen, um die Robustheit dieser Analyse zu bestätigen. Das heißt, im Dossier waren rohe, expositionsadjustierte Inzidenzraten, was wir jetzt nachgereicht haben, war die Time-to-first-Event-Analyse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Ist noch nicht alles von allen gesagt worden? – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, was der heutige Tag ergeben hat, und würde dann auch den Stellungnehmern, die sich noch nicht gemeldet haben, die Möglichkeit geben, etwas zu sagen, ansonsten würden wir auf die schriftlichen Stellungnahmen verweisen, die selbstverständlich Gegenstand des Bewertungsverfahrens sind. Am Schluss sagen wir noch, dass die Zahlen nachgeliefert werden müssen. – Herr Fleischmann.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Vielleicht vorneweg: Wir hatten ganz am Anfang ein Problem mit dem CIRIS-Score, wobei wir gesagt haben, wir würden das nachschauen und nachreichen. Das werden wir auch tun. Das möchte ich hier noch einmal bestätigen. Ansonsten hat die Anhörung heute gezeigt, die Bewertung der Nutzensituation bei Ibrutinib ist sehr stark in der Entwicklung. Wir haben uns auf die CLL fokussiert, haben intensiv diskutiert, inwieweit die Vergleichstherapie, die in dieser Studie gewählt wurde, angemessen ist. Aus unserer Sicht ist sie definitiv ein guter Repräsentant derjenigen Therapien, die hier mög-

lich sind, und bietet auch ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Es wurde mehrfach angesprochen, dass bei anderen potenziellen möglichen Therapien gerade auf der Sicherheitsseite deutlich schlechtere Ergebnisse zu erwarten wären, als das bei Ofatumumab der Fall ist. Insofern sehen wir hier ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis, das auch dem Patienten in dieser Therapiesituation gerecht wird. Insofern sind aus unserer Sicht die Ergebnisse definitiv interpretierbar. Wir haben hier sehr stark auch das Thema Lebensqualität angesprochen. Aus unserer Sicht ist die Responderanalyse definitiv eine valide Analyse, die auch Ausschläge zeigt und die auch relativ konsistent über die CLL und die MCL Ergebnisse liefert. Aus unserer Sicht ein klarer Punkt für die Lebensqualität. Das Mortalitätsergebnis steht, glaube ich, zweifelsohne fest.

Insofern möchte ich am Schluss auf das sehr runde Gesamtbild hinweisen. Man hat eine sehr klare Rationale vom Wirkmechanismus her, also eine direkte Wirkung in den entarteten B-Zellen. Daraus leitet sich relativ klar der klinische Vorteil von Ibrutinib ab, der sich dann in der Zusatznutzenbewertung in einem Mortalitätsvorteil, einem Morbiditätsvorteil und auch in einem Vorteil hinsichtlich Lebensqualität niederschlägt.

Das Thema unerwünschte Ereignisse haben wir gerade diskutiert. Gerade wenn man da die Expositionszeitadjustierung anwendet, kommt man zu dem Schluss, dass hier eigentlich kein Unterschied zwischen der, wie wir schon gesagt haben, relativ gut verträglichen Therapie mit Ofatumumab und der mit Ibrutinib herrscht.

Insofern aus unserer Sicht ein sehr rundes Bild, das auch einen klaren Zusatznutzen zeigt – insbesondere wenn man sich die Mortalität anschaut –, der definitiv in die Richtung „erheblich“ geht. Wir haben gesagt, in der MCL sind wir im Moment noch in einarmigen Studien. Da ist es aus unserer Sicht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen mit der Ausprägung „beträchtlich“. Aber auch da wird sich die Situation demnächst durch eine weitere Studie klären, die wir in Kürze zu Ende bringen und dann auch entsprechend einbringen werden. Generell sollte man bedenken, dass hier weitere Studien kommen – ich habe es am Anfang schon ausgeführt –, die auch gerade in der CLL noch weitere Vergleiche liefern werden, auch zu anderen Komparatoren, und damit das Evidenzbild dann vervollständigen werden.

Wir sehen diese Studie gegen Ofatumumab als guten Einstieg, das Evidenzbild wird sich im Laufe der Zeit weiter komplettieren und wird definitiv die gute Nutzenposition, die aus unserer Sicht in Richtung eines erheblichen Zusatznutzens läuft, weiter vervollständigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Fleischmann. – Ich möchte der guten Ordnung halber noch sagen, dass Gilead vorgetragen hat, dass PFS und Gesamtansprechraten patientenrelevante Endpunkte seien, die hätten berücksichtigt und einbezogen werden müssen. Der vfa hatte angemerkt, dass es nicht nachvollziehbar sei und nicht der Konsistenz der Verfahren entspreche, wie der EQ-5D interpretiert worden sei. Dann hatten Herr Wörmann und Herr Dreyling für die DGHO angesprochen, dass der Überlebensvorteil in der CLL-Studie durch Cross-over unterschätzt würde, signifikant höhere Remissionsraten, Verbesserungen beim PFS und der Lebensqualität, Nebenwirkungen wären beherrschbar, eine Verblindung der Studie wäre für Patienten nicht zumutbar gewesen, Remissionsraten in der CLL-Studie seien beeindruckend, aber – das ist der entscheidende Punkt – die einzelne einarmige Studie zu wenig für eine Quantifizierung des Zusatznutzens sei. Insofern haben wir das Bild jetzt rund gemacht. Ich ende mit dem, was auch Sie zuletzt gesagt haben, Herr Fleischmann.

Das war es. Dann können wir die Anhörung an dieser Stelle beenden. Vielen Dank, dass Sie da waren, dass Sie uns vorgetragen haben und sich unseren Fragen gestellt haben. Wir werden das jetzt zu wägen haben. Schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 14.23 Uhr



## 2. Bewertung der Daten nach dem Anhörungsverfahren

**Ibrutinib**  
Bewertung der Daten  
nach dem Anhörungsverfahren

Stand: März 2015

## Auswertung der nachgereichten Daten zu Ibrutinib aus der schriftlichen Stellungnahme des pU

### Sachverhalt

Die folgenden Ausführungen wiederholen und geben die einzelnen Aspekte, die in der Stellungnahme des pU angemerkt wurden, wieder.

In der Stellungnahme des pU wurde angemerkt, dass die Lebensqualität mit Hilfe von drei PRO-Instrumenten (FACIT-Fatigue, EORTC-QLQ-C30 sowie EQ-5D) gemessen wurde. Obwohl beim EQ-5D und FACIT-Fatigue relevante Verbesserungen vorliegen (Responderanalysen), wurden diese in der Nutzenbewertung von Ibrutinib nicht anerkannt (unter anderem werden zum Teil die zugrunde gelegten Schwellenwerte für Verbesserung als nicht stichhaltig angesehen).

Des Weiteren wurde in der Stellungnahme des pU darauf hingewiesen, dass hinsichtlich der krankheitsbezogenen Symptome für die Symptome Fatigue, Nachtschweiß und Anorexie unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab eine größere Verbesserung der Schweregrade über den Behandlungszeitraum gezeigt werden konnten. Der pU argumentiert, dass es keinen Grund gibt, diese Verbesserungen nicht anzuerkennen.

Zudem hat der pU in seiner Stellungnahme angemerkt, dass bei der Interpretation der Ergebnisse der UE zu berücksichtigen sei, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms mit durchschnittlich 9,0 Monaten länger beobachtet wurden, als die der Kontroll-Gruppe mit durchschnittlich 5,3 Monaten. Diese verlängerte Beobachtungszeit gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab geht gleichzeitig auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von UE einher. In der Stellungnahme reichte der pU zusätzlich zeitadjustierte Analysen (Time-To-First-Event) ein, um die UEs über die Zeit darzustellen.

#### FACIT-Fatigue

Der pU argumentiert, dass der Endpunkt *Fatigue* des FACIT-Fragebogens anhand der Änderungen zum Ausgangswert wie auch anhand von Responder-Analysen dargestellt wurde. Dabei zeigten sich für die metrische Änderung vom Ausgangswert über alle Nachbeobachtungszeitpunkte hinweg auf Basis eines *Mixed Model with repeated Measures* kein signifikanter Vorteil für Ibrutinib ( $p = 0,8435$ , Table 14.2.2.3 des CSR zur Studie PCYC-1112-CA).

Als Schwellenwert für die minimale Veränderung im FACIT-Fatigue-Score, die einen klinisch relevanten Effekt anzeigt (MCID) wurde eine Veränderung um mindestens vier Punkte herangezogen [1]. Laut den Angaben des pU war die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens vier Punkte im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant höher. Insgesamt kam es bei 52,8 % (103 von 195) Patienten im Ibrutinib-Arm und bei 38,3 % (75 von 196) Patienten im Ofatumumab-Arm zu einer Verbesserung der Fatigue.

## Ergebnisse - Darstellung des pU gemäß des Nutzendossiers

Tabelle 1: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (FACIT-Fatigue) in Studie PCYC-1112-CA (Zeit-Ereignis-Analyse, "Time to Clinical Meaningful Change Analysis")

Ibrutinib N=195		Ofatumumab N=196		RR (95 %-KI); p-Wert <sup>c</sup>	HR (95 %-KI) <sup>b</sup> ; p- Wert <sup>b</sup>
n (%)	Wochen, median <sup>a</sup>	n (%)	Wochen, median <sup>a</sup>		
Verbesserung ≥ vier Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
103 (52,8)	8,6	75 (38,3)	12,9	1,38 (1,11 - 1,72) p=0,004	1,216 (0,896 - 1,649) p=0,2082
Verschlechterung ≥ vier Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
67 (34,4)	37,3	54 (27,6)	n.e.	1,25 (0,93 - 1,68) p=0,15	0,934 (0,647 - 1,349) p=0,7167
Ibrutinib N=195			Ofatumumab N=196		
Zeit der Verbesserung in Wochen <sup>a</sup> 50 % Perzentile (95% CI)					
8,6 (7,3-12,6)			12,9 (7,9-20,6)		
Zeit der Verbesserung in Wochen <sup>a</sup> 75 % Perzentile (95% CI)					
NE (20,1, NE)			25,0 (24,1, NE)		
<p>a: die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.</p> <p>b: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.</p> <p>c: Berechnung auf Grundlage aggregierter Daten mit dem Review Manager 5.3.</p> <p>-: Keine klinisch relevante Veränderung</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>					

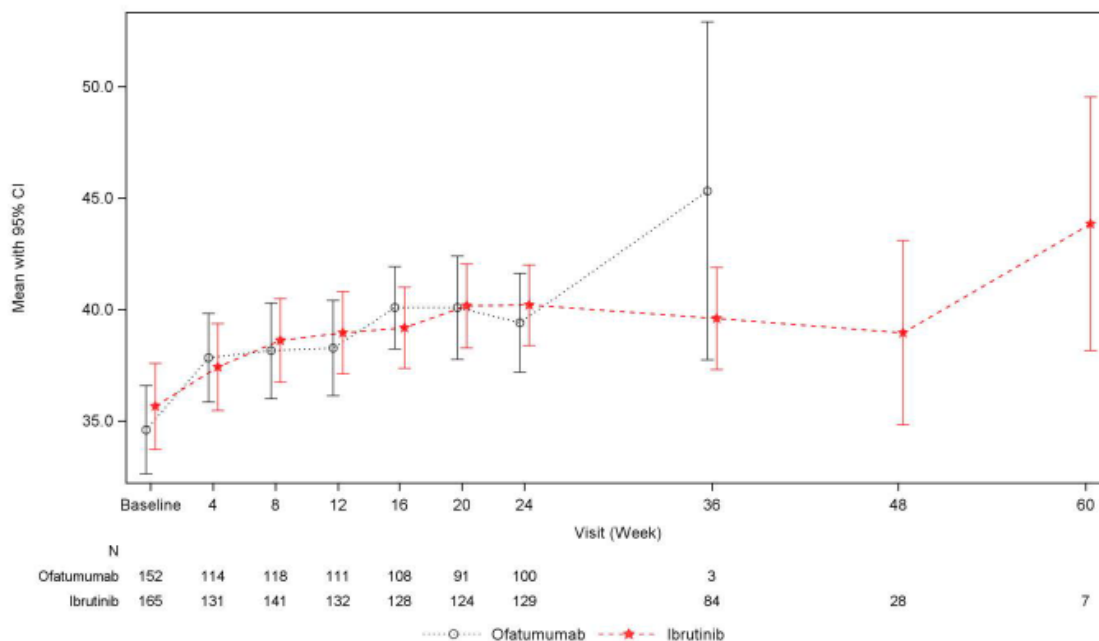


Abbildung 1: Plot of FACIT-Fatigue Scale Over Time; Intent-to-treat Population in Studie PCYC-1112-CA

### EORTC-QLQ 30

In der Stellungnahme argumentiert der pU, dass die Relevanzschwelle nicht an CLL-Patienten gezeigt wurde und die Aussage in der Nutzenbewertung zutreffend sei. Gemäß pU wurde jedoch angemerkt, dass es sich bei dem EORTC-QLQ 30 um einen generischen Fragebogen handelt, der allgemeine Aspekte der onkologischen Therapie adressiert.

Tabelle 2: Ergebnisse für Clinically Meaningful Change (EORTC-QLQ 30) in Studie PCYC-1112-CA (Zeit-Ereignis-Analyse, "Time to Clinical Meaningful Change Analysis")

	Ibrutinib N=195		Ofatumumab N=196		RR (95 %-KI); p-Wert <sup>c</sup>	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>b</sup>
	n (%)	Wochen, median <sup>a</sup>	n (%)	Wochen, median <sup>a</sup>		
allgemeiner Gesundheitszustand	Verbesserung ≥ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	90 (46,2)	15,3	78 (39,8)	15,4	1,16 (0,92 - 1,46) p=0,21	1,012 (0,745 - 1,374) p=0,9406
	Verschlechterung ≥ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	60 (30,8)	59,3	53 (27,0)	36,1	1,55 (1,09 - 2,20) p=0,01	0,886 (0,611 - 1,285) p=0,5239
Rollenfunktion	Verbesserung ≥ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	-	-	-	-	-	-
	Ibrutinib N=195		Ofatumumab N=196		RR (95 %-KI); p-Wert <sup>c</sup>	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>b</sup>
n (%)	Wochen, median <sup>a</sup>	n (%)	Wochen, median <sup>a</sup>			

	Verschlechterung $\geq$ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	81 (41,5)	22,0	49 (25,0)	n.e.	1,66 (1,24 - 2,23) p=0,0007	1,455 (1,018 - 2,080) p=0,0385
Emotionales Empfinden	Verbesserung $\geq$ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	-	-	-	-	-	-
	Verschlechterung $\geq$ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	45 (23,1)	n. e.	40 (20,4)	n. e.	1,13 (0,78 - 1,65) p=0,52	0,890 (0,580 - 1,366) p=0,5951
Physische Funktion	Verbesserung $\geq$ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	-	-	-	-	-	-
	Verschlechterung $\geq$ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	52 (26,7)	59,3	45 (23,0)	n. e.	1,16 (0,82 - 1,64) p=0,40	0,967 (0,646 - 1,447) p=0,8710
Kognitive Funktion	Verbesserung $\geq$ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	62 (31,8)	n. e.	39 (19,9)	n. e.	1,60 (1,13 - 2,26) p=0,008	1,391 (0,930 - 2,082) p=0,1067
	Verschlechterung $\geq$ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	65 (33,3)	n. e.	71 (36,2)	16,1	0,92 (0,70 - 1,21); p=0,55	0,646 (0,459 - 0,909) p=0,0114
Soziale Funktion	Verbesserung $\geq$ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	-	-	-	-	-	-
	Verschlechterung $\geq$ zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	66 (33,8)	47,7	49 (25,0)	n. e.	0,93 (0,71 - 1,22) p=0,62	1,146 (0,790 - 1,664) p=0,4727

a: die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung.

Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.

b: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.

c: Berechnung auf Grundlage aggregierter Daten mit dem Review Manager 5.3.

-: Keine klinisch relevante Veränderung

HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risikodifferenz*; RR: *Risk Ratio*

## EQ-5D-5L

Der pU hatte für seine Responderanalysen einen Schwellenwert von 7 Punkten für eine patientenrelevante Verbesserung angesetzt (siehe Tabelle 3). Gemäß pU verbessern sich mit

diesem Schwellenwert statistisch signifikant mehr Patienten unter Ibrutinib als unter Ofatumumab. Zudem nahm der pU Stellung zu Ausführungen in der Nutzenbewertung, dass die Schwellenwerte der MCID für den VAS, der in der Studie PCYC-1112 verwendet wurde (7 Punkte), nicht für CLL-Patienten validiert worden sind. Aus diesem Grund wurde vom pU eine Sensitivitätsanalyse für die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D mit höheren Schwellenwerten (8-12) in der Stellungnahme eingereicht (siehe Tabelle 4). Gemäß den Aussagen des pU konnte auch bei Anwendung höherer Schwellenwerte eine Verbesserung erreicht werden. Bei einem Schwellenwert von acht bzw. zwölf Punkten hatten Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhielten, statistisch signifikant bessere Ergebnisse als Studienteilnehmer, die Ofatumumab erhielten. Zudem wurden die Risikoschätzer für eine Verschlechterung dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change (EQ-5D-5L)* in Studie PCYC-1112-CA (Zeit-Ereignis-Analyse, "Time to Clinically Meaningful Change Analysis")

EQ-5D-5L	Ibrutinib N=195		Ofatumumab N=196		RR (95 %-KI); p-Wert <sup>c</sup>	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>b</sup>
	n (%)	Wochen, median <sup>a</sup>	n (%)	Wochen, median <sup>a</sup>		
VAS	Verbesserung ≥ sieben Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	105 (53,8)	8,1	82 (41,8)	10,1	1,29 (1,04 – 1,59) p=0,02	1,142 (0,853 - 1,528) p=0,3714
	Verschlechterung ≥ sieben Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
	-	-	-	-	-	-

a: die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde. b: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test. c: Berechnung auf Grundlage aggregierter Daten mit dem Review Manager 5.3.  
-: Keine klinisch relevante Veränderung  
HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; UIS: Utility Index Score;  
VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4: EQ5D-VAS: Anteil Patienten mit einer Verschlechterung um 7, 8 oder 12 Punkte

Studie PCYC-1112	Studienarm	N	n	%	RR 95 %-KI; p-Wert
Verbesserung ≥ sieben Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 7 Punkte	Ibrutinib	195	105	53,8	1,29 (1,04;1,59) p=0,019
	Ofatumumab	196	82	41,8	
EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 8 Punkte	Ibrutinib	195	102	52,3	1,31 (1,06;1,63) p=0,014
	Ofatumumab	196	78	39,8	
EQ5D-VAS - Verbesserung um ≥ 12 Punkte	Ibrutinib	195	79	40,5	1,56 (1,16;2,08) p=0,003
	Ofatumumab	196	51	26,0	
Verschlechterung ≥ sieben Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment					
EQ5D-VAS -	Ibrutinib	195	104	53,3	0,98

Studie PCYC-1112	Studienarm	N	n	%	RR 95 %-KI; p-Wert
Schwellenwert ≥ 7	Ofatumumab	196	107	54,6	(0,81;1,17) p=0,803
EQ5D-VAS – Schwellenwert ≥ 8	Ibrutinib	195	108	55,4	0,98 (0,82;1,17) p=0,804
	Ofatumumab	196	111	56,6	
EQ5D-VAS – Schwellenwert ≥ 12	Ibrutinib	195	125	64,1	1,06 (0,91;1,23) p=0,489

Gemäß den Angaben des pU liegt eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen als EQ-5D-VAS von Patienten im Ibrutinib-Arm gemessen mit der EQ5D-VAS vor. Es verbessern sich statistisch signifikant mehr Patienten im Ibrutinib- als im Ofatumumab-Arm. Dieser Unterschied zeigte sich auch für deutlich höhere Schwellenwerte als die im Dossier verwendeten 7 Punkte.

### **Einschätzung:**

Die Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen FACIT-Fatigue, EORTC QLQ C30 und EQ-5D-5L untersucht.

Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass das Verzerrungspotential aufgrund des offenen Studiendesigns sowie aufgrund der niedrigen und sehr variablen Antwortraten für alle drei Erhebungsinstrumente als hoch einzuschätzen ist. In Woche 24 wurde von 180 Patienten im Ibrutinib-Arm ein Rücklauf des FACIT-Fatigue-Fragebogen erwartet. Tatsächlich gab es jedoch nur von 129 Patienten ein Rücklauf, damit betrug die tatsächliche Rücklaufquote 71,7 %. Dementgegen wurde von 134 Patienten im Ofatumumab-Arm ein Rücklauf des FACIT-Fatigue-Fragebogen erwartet, wobei die tatsächliche Rücklaufquote bei 74,6 % (n=100 Patienten) betrug. Nach der 24 Woche nahm die Rücklaufquote im Ofatumumab-Arm stark ab (Woche 36: Ibrutinib-Arm: 67,7 %; Ofatumumab-Arm: 3,6 %). Gemäß den Angaben des Studienberichts war der Anteil der Patienten mit fehlenden Angaben sowohl beim FACIT-Fatigue als auch beim EQ-5D-5L vergleichbar und betrug ungefähr 30 %. In der „*Time to Clinical Meaningful Change Analysis*“ wurde der Zeitpunkt dargestellt, bei dem 50 % der Patienten eine Verbesserung/Verschlechterung hinsichtlich der für das jeweilige Erhebungsinstrument festgelegten Schwellenwerte erfahren haben. Patienten, die kein Ereignis zum Zeitpunkt der Analyse hatten, wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt ohne Ereignis zensiert. Bei den Patienten, die bereits zu Baseline den Fragebogen nicht ausgefüllt haben, erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt der Randomisierung. Die vom pU dargestellten Responderanalysen waren im Studienprotokoll nicht präspezifiziert und wurden *posthoc* ermittelt. Gemäß den Angaben des Dossiers erfolgte die Berechnung des p-Wertes des relativen Risikos auf Grundlage aggregierter Daten mit dem Review Manager 5.3. Lediglich im Modul 4 des Dossiers erfolgte ein Hinweis anhand einer Fußnote. Es ist anzunehmen, dass das relative Risiko aus den prozentualen Responsewerten der Zeit-Ereignis-Analyse berechnet wurde, d.h. aus den Patientenfallzahlen die im Behandlungsverlauf eine Verbesse-

rung/Verschlechterung entsprechend der festgelegten Schwellenwerte erfahren haben. Aufgrund der unterschiedlichen Missingraten nach Woche 24, ergibt sich eine Verzerrung bedingt durch das Vorgehen zur Imputation von fehlenden Werten (Bei fehlendem Wert=Non-response/Differentielle Missing-Imputation). Der p-Wert des Hazard ratios basiert auf dem stratifizierten Log Rank-Test und zeigte bei allen drei Erhebungsinstrumenten keine signifikanten Effekte.

### **Berücksichtigung der Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome in Studie PCYC-1112-CA**

#### Angaben gemäß Dossier und Stellungnahme:

In der Studie PCYC-1112-CA wurden die krankheitsbezogenen Symptome Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, abdominale Schmerzen und Unwohlsein sowie Anorexie nach den NCI CTCAE-Kriterien (PCYC-1112-CA: Version 4.0) und somit gemäß internationaler Standards erfasst. Die Erhebung erfolgte unverblindet durch die behandelnden Prüfarzte vor Therapiebeginn (Screeningzeitpunkt) und regelmäßig im Therapieverlauf. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der Safety-Population (Ibrutinib-Arm: n = 195 (100 %), Ofatumumab-Arm: n = 191 (97,4 %)). Der pU verweist in seiner Stellungnahme auf die relevanten Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsbezogene Symptome*. Gemäß den Aussagen des pU gibt es keinen ersichtlichen Grund, warum die statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib nicht berücksichtigt werden sollten.

#### Einschätzung:

Das Verzerrungspotential ist hauptsächlich aufgrund des offenen Studiendesigns aber auch aufgrund der niedrigen und sehr variablen Antwortraten als hoch einzuschätzen. Dieser Einschätzung wurde ebenfalls durch den pU getroffen *„Aus diesen Gründen (durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden) ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert“*. Die Daten sind aufgrund folgender Gründe nicht valide und angemessen zu interpretieren: bedingt durch die kategoriale Einteilung ergeben sich viele Kombinationsmöglichkeiten, die sehr geringe Fallzahlen aufweisen, womit ein multiples Testproblem verbunden ist. Neben diesen allein schon die Validität beschränkenden Punkten ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zusätzlich erschwert, da für die einzelnen Symptome jeweils der beste Status post-Baseline, d.h. der beste Wert während des Behandlungszeitraums, berichtet worden.

### **Zeitadjustierung der Unerwünschten Ereignisse in Studie PCYC-1112-CA**

In der Stellungnahme des pU wurden zusätzlich *Time-to-first-Event* Analysen mit Berechnung der Hazard Ratios (Ibrutinib vs. Ofatumumab) mit 95 %-KI sowie der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis pro UE-Kategorie eingereicht. Die Bestimmung der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Methode, die Berechnung der HR mit 95 %-KI und den log-rank-Tests auf Behandlungsunterschiede mittels Cox-Proportional-



Hazard-Modell mit Behandlung als Covariate. Stratifizierungsfaktoren wurden nicht einbezogen. Ein Überblick der Ergebnisse der *Time-to-first-Event* Analysen sind in Tabelle 5 den rohen sowie den expositionsadjustierten Raten der unerwünschten Ereignisse gegenübergestellt.

Tabelle 5: Darstellung der Nebenwirkungen aus der Studie PCYC-1112 – Vergleich der rohen Raten, der Hazard Ratios (HR) und der expositionsadjustierten Inzidenzraten (EAIR)

Studie PCYC-1112	Ibrutinib N=195 Events n	Ofatumumab N=191 Events n	RR (95%- KI); p-Wert	HR <sup>a</sup> (95%-KI); p-Wert	EAIR		EAIR Diffe- renz <sup>b</sup> (95%-KI); p-Wert
					Ibrutinib	Ofatumumab	
Jegliches UE	194	187	1,02 (0,99 ; 1,04); 0,087	0,89 (0,727; 1,089); 0,2563	202,51	260,04	-57,53 (-104,45 -10,62) p=0,01624
Jegliches UE, Grad≥3	111	90	1,21 (1; 1,47); 0,028	1,061 (0,802;1,40 3);0,6795	10,41	14,92	-4,51 (-8,15; -0,87) p=0,01511
Jegliches drug-related UE	164	150	-	0,869 (0,802;1,40 3);0,2163	-	-	-
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	16	16	0,98 (0,5 ; 1,9); 0,524	0,789 (0,392;1,58 8); 0,5096	0,95	1,96	-1,00 (-2,7; 0,06) p=0,0653
Jegliches SUE	81	58	1,37 (1,04; 1,8); 0,012	1,111 (0,791;1,56 1); 0,5445	6,07	8,10	-2,03 (-4,5; 0,44) p=0,10665
Jegliches UE die zum Tod führen	12	16	0,73 (0,36; 1,51); 0,799	0,572 (0,268; 1,22); 0,1484	0,72	1,96	-1,24 (-2,28; -0,20); p=0,01939

Quelle: Studienbericht PCYC-1112-CA, [18]

a: *Time to event*-Analyse

b: Differenz = EAIR (Ibrutinib) – EAIR (Ofatumumab): negative Werte sind zu Gunsten von Ibrutinib.

CTC: *Common Terminology Criteria*; EAIR: expositionsadjustierte Inzidenzrate; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

### **Einschätzung:**

Mittels der durchgeführten zeitadjustierten Analysen, die ein adäquates Verfahren darstellen, sowie den Time-to-first-Event Analysen konnten die einhergehenden Verzerrungen der Ergebnisse zuungunsten von Ibrutinib auf Basis der rohen Inzidenzraten aufgehoben werden.

## Literatur

1. Cella D., Eton D. T., Lai J. S., Peterman A. H. & Merkel D. E. 2002. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *Journal of pain and symptom management* 24(6): 547-561.