

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ibrutinib (IMBRUVICA®)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.01.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	54
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	60
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	67

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: CLL Patientenpopulationen und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien.....	14
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie CLL3001, aus dem adjustierten indirekten Vergleich PCYC-1112-CA vs. OMB114242 und aus der Bayes'schen Netzwerk-Meta-Analyse (Population 1a) .....	19
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation und Subpopulation der doppelt refraktären Patienten (Population 1b).....	26
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie PCYC-1112-CA (Population 2).....	34
Tabelle 1-12: Zusammenfassung der Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation (MCL3001).....	37
Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	43
Tabelle 1-14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	47
Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	58
Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	59
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	60
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	61
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	62
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	62

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 63

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vom G-BA definierte Populationen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien und den für den Zusatznutzen herangezogenen Studienpopulationen ....	17
Abbildung 2: Vom G-BA definierte Population 1a mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den für den Zusatznutzen herangezogenen Studienpopulationen .....	18
Abbildung 3: Vom G-BA definierte Population 1b mit den zweckmäßiger Vergleichstherapien und den für den Zusatznutzen herangezogenen Studienpopulationen ....	25
Abbildung 4: Vom G-BA definierte Population 2 mit zweckmäßiger Vergleichstherapie und die für den Zusatznutzen herangezogene Studienpopulation .....	33
Abbildung 5: Vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie und die für den Zusatznutzen herangezogene Studienpopulation .....	37
Abbildung 6: Für Morbus Waldenström (MW) vom G-BA definierte Populationen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien und der für den Zusatznutzen herangezogenen Studienpopulation.....	42

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BL	Baseline (Ausgangswert)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products of Human Use
cm	Zentimeter
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
d. h.	Das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
HR	Hazard Ratio (Sterberisiko)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-to-Treat
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
M	Männlich
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NCI	National Cancer Institute

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n. e.	Nicht erreicht
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Probability
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Risikodifferenz)
RR	Relative Risk (Relatives Risiko)
s.	Siehe
SGB	Sozialgesetzbuch
STD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
W	Weiblich
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag GmbH
<b>Anschrift:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Jörg Tomeczkowski
<b>Position:</b>	Market Access Lead IMBRUVICA®
<b>Adresse:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland
<b>Telefon:</b>	02137-955384
<b>Fax:</b>	02137-955931
<b>E-Mail:</b>	jtomeczk@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag GmbH
<b>Anschrift:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ibrutinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>IMBRUVICA®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE21</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

### Die Inhibition der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) durch Ibrutinib

Seit etwa den 1990er Jahren ist bekannt, dass dysregulierte Tyrosinkinasen häufig eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Tumorerkrankungen spielen. In der Folge wurden spezifisch Inhibitoren dieser Tyrosinkinasen entwickelt, um Tumorerkrankungen damit behandeln zu können.

Tyrosinkinase-Inhibitoren gelten als Medikamente der Zukunft, da sie wesentlich spezifischer wirken und meistens kein so starkes Nebenwirkungsspektrum wie herkömmliche, eher unspezifisch wirkende, Zytostatika haben.

Ibrutinib ist ein neuer oral verfügbarer, hochselektiver Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese spielt eine zentrale Rolle bei der intrazellulären Signalübertragung in B-Lymphozyten. Chemisch handelt es sich bei Ibrutinib um einen *Small Molecule*-Tyrosinkinase-Inhibitor, der ein Molekulargewicht von 440,50 g/mol aufweist und spezifisch für die Hemmung von B-Lymphozyten entwickelt wurde.

Die durch Ibrutinib hervorgerufene Inhibierung der BTK bewirkt die folgenden Mechanismen:

- selbst eingeleiteter Zelltod der bösartigen B-Zellen (B-Zell-Apoptose)
- Hemmung der Wanderung von bösartigen B-Zellen (Chemokin-kontrollierte Migration und *Homing*)
- Hemmung der Anhaftung von bösartigen B-Zellen z. B. in Lymphknoten (Adhäsionsprozess der B-Zelle in der Mikroumgebung der B-Zelle)

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Der oben beschriebene Wirkmechanismus ist gerade für die CLL sehr vielversprechend. So zeigen erste Daten aus Langzeituntersuchungen über mehr als drei Jahre, dass bisher unbehandelte Patienten unter Ibrutinib eine normale Lebenserwartung haben können. Aus diesem Grund laufen zurzeit weitere Studien bei bisher unbehandelten Patienten, in denen untersucht werden soll, ob bei noch nicht symptomatischen Patienten ein frühzeitiger Einsatz von Ibrutinib zu einer Art Heilung, das heißt zur Abwesenheit von nachweisbaren Leukämiezellen, führen kann.

**Pharmakologische Abgrenzung von Ibrutinib**

Ibrutinib gehört zur Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Einzig der Wirkstoff Idelalisib lässt sich ebenfalls dieser Substanzklasse zuordnen. Alle weiteren zugelassenen Substanzen zur Therapie der CLL, MCL und MW sind bezogen auf den Wirkmechanismus nicht mit Ibrutinib vergleichbar. Hierbei handelt es sich um die ebenfalls spezifisch wirkenden Antikörper Ofatumumab, Obinutuzumab und Alemtuzumab (CLL) und den selektiven Inhibitor Temsirolimus (MCL). Darüber hinaus gibt es noch zytostatisch/zytotoxisch unspezifisch wirksame Chemotherapeutika und immunmodulatorische Steroidderivate, die in den folgenden Abschnitten im Gegensatz zu den vorher genannten spezifischen Wirkstoffen nicht näher erläutert werden.

**Idelalisib**

Ibrutinib und Idelalisib gehören beide zur Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Ibrutinib ist ein oral verfügbarer Inhibitor der BTK und Idelalisib ist ein oraler Inhibitor der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) Delta.

Während BTK vorrangig in B-Zellen aktiv ist, wird PI3K nicht nur in B-Zellen, sondern auch in anderen Immunzellen (T- und NK-Zellen) exprimiert. Diese Unterschiede in der Wirkweise führen möglicherweise zu einem unterschiedlichen Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil beider Substanzen. So enthält die amerikanische Verschreibungsinformation zu Idelalisib im Gegensatz zu Ibrutinib eine sogenannte *Black Box Warning*, die auf tödliche und ernste Nebenwirkungen wie Leberschädigung, schwere Durchfälle, Darmentzündung, Lungenentzündung und Darmdurchbrüche hinweist.

Ein weiterer Unterschied zu Idelalisib ist, dass die Wirksamkeit von Ibrutinib bereits für die Anwendung als Monosubstanz belegt ist, während sie bei Idelalisib immer das Ergebnis einer Kombinationstherapie ist. Idelalisib muss in Europa bei der Behandlung der CLL in Kombination mit einer Rituximab-Infusionslösung verabreicht werden, wohingegen Ibrutinib als Mono- oder als Kombinationstherapie gegeben werden kann. Bei Ibrutinib ist im Gegensatz zu Idelalisib, wo für die Applikation des Kombinationspartners Rituximab ein Arzt- oder Krankenhausbesuch notwendig ist, kein zusätzlicher Aufwand erforderlich.

**Ofatumumab**

Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der spezifisch an ein bestimmtes Epitop bindet, das beide extrazelluläre Schleifen des CD20-Moleküls umfasst.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das CD20-Antigen wird auf gut- und bösartigen B-Zellen exprimiert. Der Antikörper hat nur eine eingeschränkte Zulassung bei Fludarabin- und Alemtuzumab-vorbehandelten Patienten mit CLL. Durch die Rückgabe der Zulassung von Alemtuzumab in der CLL kann eine Zulassungsbedingung für Ofatumumab nicht mehr erfüllt werden.

#### Obinituzumab

Bei Obinituzumab handelt es sich um einen vollständig humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der an den extrazellulären Bereich des CD20-Antigens von malignen B-Zellen bindet. Die künstlich erzeugten Kohlehydratanteile im Fc-Bereich des Antikörpers tragen zur höheren Affinität für Fc-Rezeptoren auf den Monozyten bei, was wiederum zu einer verstärkten, antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität führt. Die Zulassung beschränkt sich auf nicht-vorbehandelte Patienten mit CLL. Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit CLL und 17p-Deletion zeigt der Antikörper aber keine signifikante Wirksamkeit.

#### Alemtuzumab

Der Hersteller des Antikörpers gegen Anti-CD52 (Alemtuzumab) hat die Zulassung für die CLL zurückgegeben, weshalb das Arzneimittel in dieser Indikation nicht mehr verordnungsfähig ist.

#### Temsirolimus

Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von m-TOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), ein Molekül das nicht nur in B-Zellen aktiv ist und deshalb zu entsprechenden unerwünschten Wirkungen führt.

Die oben aufgelisteten zugelassenen Substanzen für die Therapie der CLL und MCL weisen alle Limitationen auf. Für die Therapie des Morbus Waldenström gibt es bisher nur eine zugelassene unspezifische Chemotherapie. Deshalb besteht Bedarf an weiteren neuen Substanzen, die die malignen B-Zellen sehr spezifisch und hoch wirksam hemmen und ein gutes Nebenwirkungsprofil haben.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	21.10.2014	A
IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).	21.10.2014	B
IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	03.07.2015	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Entfällt	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A 1a	CLL vorbehandelt, Chemotherapie angezeigt	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.
A 1b	CLL vorbehandelt, Chemotherapie nicht angezeigt	Idelalisib <sup>b</sup> oder <i>Best-Supportive-Care</i>
A 2	CLL nicht vorbehandelt, del17p	Idelalisib <sup>b</sup> oder <i>Best-Supportive-Care</i>
B	MCL vorbehandelt	Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus.
C	MW vorbehandelt MW nicht vorbehandelt, Chemo-immuntherapie nicht geeignet	Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Muss in der CLL in Kombination mit Rituximab gegeben werden		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

### Anwendungsgebiet A (CLL)

Am 29.10.2015 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2015-B-123 Ibrutinib) statt. In diesem Beratungsgespräch wurden für Anwendungsgebiet A die oben aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt. Die für das Anwendungsgebiet A gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapien und die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien sind in Tabelle 1-8 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: CLL Patientenpopulationen und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien

	Patienten- population	Wahl der zVT	Studie	Begründung
Vorbehandelte CLL (rezidivierend oder refraktär)				
1a	Chemotherapie angezeigt	Eine patienten- individuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombi- nation mit Rituximab sofern angezeigt.	CLL3001	Dargestellt wird die Gesamtpopulation der Phase III-Studie CLL3001. Die Studie vergleicht Ibrutinib + Benda- mustin/Rituximab mit Placebo + Benda- mustin/Rituximab. Die Chemotherapie- eignung wurde bei Einschluss in die Studie festgestellt. Die Kombination Bendamustin/Rituximab stellt die am häufigsten verordnete Chemotherapie bei vorbehandelten Patienten dar.
		Eine patienten- individuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombi- nation mit Rituximab sofern angezeigt.	Indirekter Ver- gleich der Studie PCYC-1112-CA mit OMB114242a	Die Studie OMB114242a vergleicht Ofatumumab vs. <i>Physician's Choice</i> . Die Studie PCYC-1112-CA vergleicht Ofatumumab mit Ibrutinib. Über die Brücke Ofatumumab erfolgt ein Ver- gleich von Ibrutinib mit <i>Physician's</i> <i>Choice</i> . Die Mehrheit der Patienten der OMB114242a erhielt eine patienten- individuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.
1b	Chemotherapie nicht angezeigt	<i>Best-Supportive-Care</i>	PCYC-1112-CA	Gesamtpopulation: Studienteilnehmer sind teilweise Chemotherapie ungeeig- net. Voraussetzung an der Teilnahme war kein Ansprechen oder Krankheits- progression innerhalb von 12 Monaten oder Ansprechen mit Progression ≥ 12 Monate nach Beginn einer Purin- analog-Therapie. Die Therapie mit Ofatumumab im Vergleichsarm stellt keine Untertherapie im Sinne einer <i>Best- Supportive-Care</i> dar. Die Studie wird deshalb für den Nachweis des Zusatz- nutzens gegenüber <i>Best-Supportive-Care</i> verwendet.
		<i>Best-Supportive-Care</i>		Subpopulation „doppelt refraktär“: Studienteilnehmer sind aufgrund von Refraktärität auf mindestens zwei Vor- therapien als Chemotherapie-ungeeignet definiert. Die Therapie mit Ofatumumab im Vergleichsarm stellt keine Unter- therapie im Sinne einer <i>Best-Supportive- Care</i> dar. Die Subpopulation wird des- halb für den Nachweis des Zusatz- nutzens gegenüber <i>Best-Supportive-Care</i> verwendet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Patienten- population	Wahl der zVT	Studie	Begründung
Unbehandelte CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation				
2	Chemo- Immuntherapie nicht geeignet	<i>Best-Supportive-Care</i>	PCYC-1112-CA	Subpopulation 17p-Deletion: Studienteilnehmer sind aufgrund der Mutation Chemotherapie-ungeeignet. Es werden Daten von vorbehandelten Patienten präsentiert. Es wird davon ausgegangen, dass der Zellklon mit 17p-Deletion schon bei der Erstlinientherapie vorhanden war und mit mindestens gleicher Wirksamkeit hätte behandelt werden können. Die Therapie mit Ofatumumab im Vergleichsarm stellt keine Untertherapie im Sinne einer <i>Best-Supportive-Care</i> dar. Die Studie wird deshalb für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber <i>Best-Supportive-Care</i> verwendet.
		<i>Best-Supportive-Care</i>	PCYC-1102-CA/ PCYC-1103-CA	Subpopulation 17p-Deletion: Therapie-naiv und rezidivierend/refraktär. Die Studie ist eine einarmige Studie. Die Ergebnisse werden zusätzlich dargestellt.

**Anwendungsgebiet B (MCL)**

Am 5. November 2014 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Ibrutinib (Beratungsanforderung 2014-B-080/083) statt. Eine Nachfrage zu den zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet wurde vom G-BA per e-Mail am 4. November 2015 beantwortet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA auf eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus festgesetzt. Darüber hinaus gilt es Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (*Off-label Use*) zu beachten.

Janssen-Cilag weist daraufhin, dass nur Temsirolimus explizit für das MCL zugelassen ist und nur eine Kombination aus R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) außerhalb der Zulassung verordnungsfähig ist. In der vom G-BA zur Beratungsniederschrift angehängten Recherche und Synopse zur Herleitung der zVT werden auch Wirkstoffe mit einer Zulassung zur Behandlung von NHL allgemein aufgeführt. Für einige dieser Wirkstoffe gibt es aber eine Einschränkung, was den Schweregrad oder den Verlauf der Erkrankung angeht und für andere gibt es keine Empfehlung in den relevanten Leitlinien. Nach Auffassung von Janssen-Cilag kommen demnach nur **Temsirolimus und R-FCM** als geeignete Vertreter einer patientenindividuellen Therapie in Betracht.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor diesem Hintergrund und besonders weil Temsirolimus die einzige bisher durch die EMA zugelassene Behandlung für MCL-Patienten darstellt, führt Janssen-Cilag den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit Temsirolimus als adäquater Vertreter für die vom G-BA definierten zVT. Hierzu wird auf die Ergebnisse der Gesamtpopulation und einer präspezifizierten Subpopulation einer direkt vergleichenden Phase III-Studie (MCL3001) zurückgegriffen. Die Subpopulation entspricht der Zulassungspopulation der Temsirolimus-Studie.

**Anwendungsgebiet C (MW)**

Am 18.03.2015 wurde erneut ein Beratungsantrag für die Indikation „nicht vorbehandelte Patienten mit Morbus Waldenström“ gestellt, nachdem es zuvor schon am 12.03.2014 eine Beratung für „vorbehandelte Patienten mit Morbus Waldenström“ gegeben hatte. Das dazugehörige erneute Beratungsgespräch wurde am 22.05.2015 durchgeführt. Dabei wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht vorbehandeltem Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, und für vorbehandelte Patienten eine *patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus* festgelegt. Damit ergibt sich für die gesamte von Ibrutinib umfasste Patientenpopulation in der Indikation Morbus Waldenström eine patientenindividuelle, optimierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Außerhalb der Zulassung ist darüber hinaus die Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (*Off-label Use*) zu beachten, wonach die Wirkstoffkombination R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) ebenfalls zu berücksichtigen ist.

Explizit zugelassen für eine Behandlung des Morbus Waldenström sind die Wirkstoffe Chlorambucil sowie die Kortikosteroide Prednison und Prednisolon. Darüber hinaus werden vom G-BA auch zytostatisch wirkende Arzneimittel, die eine Zulassung in der übergeordneten Indikation Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aufweisen, aufgeführt. Für einige dieser Wirkstoffe gibt es aber eine Einschränkung, was den Schweregrad oder den Verlauf der Erkrankung angeht. Für andere gibt es keine Empfehlung in den relevanten Leitlinien. Nach Auffassung von Janssen-Cilag kommen damit nur die Wirkstoffe **Chlorambucil, Prednison/Prednisolon sowie R-FCM** als geeignete Vertreter einer patientenindividuellen Therapie in Betracht.

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse einer Phase III noch nicht vor. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse einer einarmigen Phase II-Studie für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zu historischen Daten einer patientenindividuellen Therapie dargestellt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### Anwendungsgebiet A (CLL)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), welche mindestens eine Vortherapie erhalten haben, oder bei Patienten in der Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden in den dem Dossier zugrunde liegenden Studien weiter operationalisiert.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation CLL erfolgt nach den vom G-BA definierten Populationen und den dazugehörigen zVT.

Labelpopulation	Population 1a: Rezidierte/Refraktäre CLL Chemotherapie angezeigt	Population 1b: Rezidierte/Refraktäre CLL Chemotherapie nicht angezeigt	Population 2: Therapienaive CLL Del17p
G-BA zVT	Patientenindividuelle Chemotherapie	BSC oder <u>Idelalisib</u>	BSC oder <u>Idelalisib</u>
Studie	CLL3001 (Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR) PCYC1112-CA vs. OMB114242 (Ibrutinib vs. <u>Physician's Choice</u> )	PCYC1112-CA (Ibrutinib vs. <u>Ofatumumab</u> ) - Doppelt refraktäre Population - Gesamtstudienpopulation	PCYC1112-CA (Ibrutinib vs. <u>Ofatumumab</u> ) - Del17p Population

Abbildung 1: Vom G-BA definierte Populationen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien und den für den Zusatznutzen herangezogenen Studienpopulationen

### **Population 1a: Rezidierte/Refraktäre CLL, Chemotherapie angezeigt**

Für die Population 1a wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Chemotherapie, wenn möglich in Kombination mit Rituximab, festgelegt. Die Bewertung für die **Population 1a** erfolgt auf der Basis der Studien CLL3001 (HELIOS) gegenüber Bendamustin/Rituximab (BR) sowie einem indirekten Vergleich mit *Physician's Choice* anhand der Studien PCYC-1112-CA (RESONATE) und OMB114242 mit Ofatumumab als Brückenkompator.

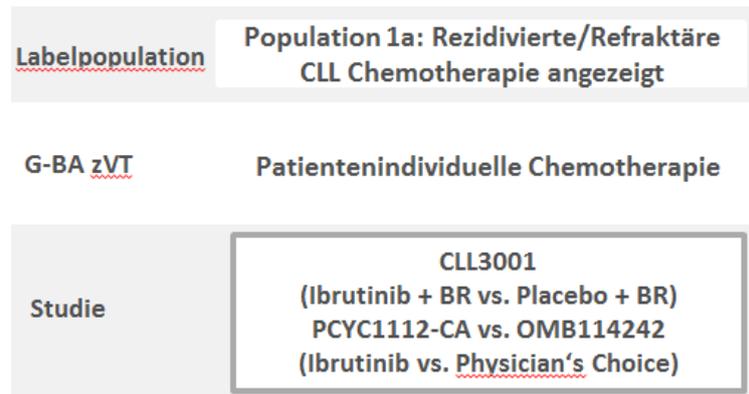


Abbildung 2: Vom G-BA definierte Population 1a mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den für den Zusatznutzen herangezogenen Studienpopulationen

Die randomisierte doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie CLL3001 testete die Wirkung der Kombinationstherapie Bendamustin/Rituximab und Ibrutinib gegen die Kombination aus BR und Placebo bei insgesamt 295 Patienten pro Studienarm. Betrachtet wurden die patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Primärer Endpunkt war das *Progressionsfreie Überleben*. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren *Gesamtüberleben*, *Ansprechen*, *Krankheitsbezogene Symptome*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*.

Des Weiteren wurde für die Studie PCYC-1112-CA ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt, der nach dem IQWiG Methodenpapier eine valide Methodik darstellt. Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Ibrutinib und der zVT *Physician's Choice* wurden die Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 herangezogen. Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Zulassungsstudie, in der Ibrutinib (n = 195) gegen Ofatumumab (n = 196) bei vorbehandelten CLL-Patienten getestet wird. Für den Vergleich über die Ofatumumab Brücke wurde die Studie OMB114242 identifiziert, die Ofatumumab (n = 79) mit *Physician's Choice* (n = 43) verglich und zudem ein mit der Studie PCYC-1112-CA vergleichbares Studiendesign sowie eine vergleichbare Studienpopulation aufweist. Der indirekte Vergleich konnte für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben* und *Nebenwirkungen* durchgeführt werden.

Um die Robustheit des indirekten Vergleichs zu demonstrieren wurde als Sensitivitätsanalyse zum adjustierten Indirekten Vergleich eine Bayes'sche Netzwerk-Meta-Analyse gerechnet. Auch dieser Vergleich wurde nach validen IQWiG Standards umgesetzt und kann zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Im Rahmen der Netzwerkanalyse werden die Endpunkte *Gesamtüberleben* und *progressionsfreies Überleben* dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie CLL3001, aus dem adjustierten indirekten Vergleich PCYC-1112-CA vs. OMB114242 und aus der Bayes'schen Netzwerk-Meta-Analyse (Population 1a)

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Population 1a)	
<b>Mortalität (Gesamtüberleben)</b>		
<b>BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo</b>		
IPCW <sup>a</sup>	Median: n. e. vs. n. e HR: 0,549; 95 %-KI: (0,322; 0,935); p = n. b.	
RPSFT mit <i>Recensoring</i> <sup>b</sup>	HR: 0,562; 95 %-KI: (0,316; 1,0); p = 0,023642	
ITT	HR: 0,628; 95 %-KI: (0,385; 1,024); p = 0,0598	
Zensierung bei CO <sup>c</sup>	HR: 0,639; 95 %-KI: (0,388; 1,052); p = 0,076	
12-Monats-Überlebensrate	92,9 % vs. 88,9 %	
<b>Ibrutinib gegenüber PC<sup>d</sup></b>		
Adjustierter Indirekter Vergleich	HR: 0,10; 95 %-KI: (0,02; 0,43); p = 0,002	
Bayes'scher Vergleich vs. PC <sup>e</sup>	HR: 0,26; 95 % <i>Credible Interval</i> : (0,11; 0,61); P (HR < 1) = 100 %	
<b>Morbidität (PFS)</b>		
<b>BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo</b>		
IRC	Median: n. e. vs. 13,3 Monate HR: 0,203; 95 %-KI: (0,150; 0,276); p < 0,0001	
18-Monats-PFS-Rate	78,6 % vs 24,2 %	
<b>Ibrutinib gegenüber PC<sup>d</sup> (9 Monate)</b>		
Adjustierter Indirekter Vergleich	HR: 0,03; 95 %-KI: (0,01; 0,1); p < 0,001	
Bayes'scher Vergleich vs. PC <sup>e</sup>	HR: 0,06; 95 % <i>Credible Interval</i> : (0,04; 0,1); P (HR < 1) = 100 %	
<b>Morbidität (Gesamtansprechen)</b>		
<b>BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo</b>		
IRC	Häufigkeit: 82,7 % vs. 67,8 % OR: 2,31; 95 %-KI: (1,55; 3,44); p < 0,0001 RR: 1,22; 95 %-KI: (1,11; 1,34); p < 0,0001 RD: 0,15; 95 %-KI: (0,081; 0,219); p < 0,0001	
<b>Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)</b>		
<b>BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo</b>		
Symptom	Verbesserung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert
Gewichtsverlust	0,702 (0,415; 1,187); 0,1866 0,443 (0,225; 0,873); 0,0187	0,0 (0,00; n. b.); 0,9426 0,0 (0,00; n. b.); 0,9964

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Population 1a)	
Fieber	1,00 (0,49; 2,04); 1,00 0,226 (0,061; 0,386); 0,0258	n. b. n. b.
Kein Unterschied in den restlichen krankheitsbezogenen Symptomen		
<b>Morbidität (EORTC Symptomskalen)</b>		
<b>BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo</b>		
<b>Skala</b>	<b>Anstieg 10 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Senkung 10 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>
Obstipation	1,491 (1,04; 2,14); 0,0294 1,360 (1,006; 1,840); 0,0459	Kein Unterschied
Finanzielle Schwierigkeiten	1,642 (1,13; 2,38); 0,0090 1,549 (1,125; 2,132); 0,0074	0,667 (0,45; 0,98); 0,0406 0,714 (0,508; 1,002); 0,0514
Kein Unterschied in den restlichen EORTC Symptomskalen		
<b>Morbidität (EQ-5D-5L)</b>		
<b>BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo</b>		
Kein Unterschied im EQ-5D		
<b>Morbidität (Hämatologische Verbesserung)</b>		
<b>BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo</b>		
<b>Transfusionen</b>	<b>OR (95 %-KI); p-Wert</b>	
Vollblut	0,194 (0,04; 0,9); 0,0355	
Kein Unterschied in den restlichen Endpunkten zur Hämatologischen Verbesserung		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)</b>		
<b>BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo</b>		
Kein Unterschied im FACIT-Fatigue		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)</b>		
<b>BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo</b>		
Kein Unterschied in EORTC Funktionsskalen		
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo</b>		
UE	<b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>Differenz EAIR (95 %-KI); p-Wert</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Population 1a)
jegliches SUE	1,42; (1,02; 1,97); 0,037 1,173; (0,925; 1,487); 0,1883 0,559 (-0,60; 1,72); 0,3445
Kein Unterschied in restlichen Nebenwirkungen	
<b>Ibrutinib gegenüber PC<sup>d</sup></b>	
Kein Unterschied in Nebenwirkungen	
a: <i>Cross-over</i> -Korrektur anhand IPCW-Analyse b: <i>Cross-over</i> -Korrektur anhand RPSFT-Analyse c: Zensierung von Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms bei <i>Cross-over</i> in den BR + Ibrutinib-Arm d: Indirekter Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 über den Brückenkomparator Ofatumumab. Die Studienpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert. e: Ergebnisse aus Netzwerk-Meta-Analyse Ibrutinib vs. PC vs. Idelalisib + Ofatumumab über den Brückenkomparator Ofatumumab CO: <i>Cross-over</i> ; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; IPE: <i>Iterative Parameter Estimation</i> ; MCID: <i>Minimum Clinically Important Difference</i> ; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar, n. e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PC: <i>Physician's Choice</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

**Mortalität**

Für die Teilpopulation 1a wird die Mortalität anhand der Studie CLL3001 über eine *Cross-over* Korrektur inklusive Sensitivitätsanalysen sowie einem adjustierten Vergleich der Studie PCYC-1112-CA über die Brücke Ofatumumab mit der Studie OMB114242 inklusive Sensitivitätsanalyse dargestellt.

CLL3001

In der Studie CLL3001 wurde den Studienteilnehmern des Placebo-Arms ein *Cross-over* in den Ibrutinib-Arm erlaubt. Insgesamt wechselten 90 Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe (31,1 %) in den Ibrutinib-Arm. Dadurch wird der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib in Kombination mit BR im Vergleich zu BR unterschätzt. Die Unterschätzung kommt dadurch zustande, dass Patienten im Kontrollarm, trotz der Gabe von Ibrutinib, im BR Arm ausgewertet werden.

Um das Ergebnis des *Gesamtüberlebens* für Studienteilnehmer die im Studienverlauf in den Ibrutinib-Arm wechselten, zu korrigieren, wurde für die Darstellung des *Gesamtüberlebens* die präspezifizierte IPCW-Methode angewendet. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Konsistenz der Ergebnisse zu überprüfen. Die Hauptanalyse IPCW war präspezifiziert. Die Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse unabhängig von der gewählten Methode zu demonstrieren. Alle eingesetzten Verfahren zur Korrektur des *Cross-overs* entsprechen hohen methodischen Standards und sind transparent dargelegt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Hauptanalyse zur *Cross-over*-Korrektur zeigte für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Studienteilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [HR (95 %-Bootstrap-KI): 0,549 (0,304; 0,935)]. Bei der Analyse der ITT-Population ohne Berücksichtigung des *Cross-over* war ebenfalls die Überlebenswahrscheinlichkeit der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie gegenüber jenen des BR + Placebo-Arms erhöht, allerdings ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen [HR (95 %-KI): 0,628 (0,385; 1,024);  $p = 0,0598$ ]. Die 12-Monats Überlebensrate betrug **92,9 % für Ibrutinib + BR und 88,9 % für Placebo + BR**.

Sämtliche Sensitivitätsanalysen der *Cross-over*-Korrektur, wie z. B. die RPSFT-Analyse mit *Recensoring*, zeigten Hazard Ratios, die mit der Hauptanalyse vergleichbar waren [HR (95 %-Bootstrap-KI): 0,562 (0,38; 1,023);  $p = 0,023642$ ]. Für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms war ein über alle Analysen hinweg konsistenter Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms zu beobachten.

Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice* (PCYC-1112 vs. OMB114242)/ Netzwerk-Meta-Analyse Ibrutinib vs. *Physician's Choice* vs. Idelalisib + Ofatumumab

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA (zum Datenschnitt von neun Monaten Nachbeobachtungszeit) und OMB114242 einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Studienteilnehmer einer Ibrutinib-Therapie gegenüber Studienteilnehmern, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer Verringerung des Sterberisikos **um 90 %** verbunden [HR (95 %-KI): 0,10 (0,02; 0,43);  $p = 0,002$ ]. Eine derart dramatische Verringerung des Sterberisikos kann nicht rein zufällig von möglichen Limitationen eines indirekten Vergleichs verursacht worden sein.

Eine als Sensitivitätsanalyse durchgeführte Netzwerk-Meta-Analyse zum Gesamtüberleben, in der Ibrutinib (PCYC-1112-CA) mit *Physician's Choice* (OMB114242) aber auch mit Idelalisib (Studie GS-1101) über den Brückenkompator Ofatumumab verglichen wurde, zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie [HR (95 % *Credible Interval*): 0,26 (0,12; 0,57);  $P(HR < 1) = 100 \%$ ] und einer Kombinationstherapie mit Idelalisib + Ofatumumab [HR (95 % *Credible Interval*): 0,52 (0,24; 1,14);  $P(HR < 1) = 94,7 \%$ ].

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Nutzendimension Mortalität zeigt die Datenlage, dass sich gegenüber einer patientenindividuellen Chemotherapie ein signifikanter Vorteil für Ibrutinib ergibt. Anhand der hier dargestellten Studie CLL3001 zeigt sich dieser Vorteil gegenüber der am häufigsten verordneten Therapie Bendamustin/Rituximab und sowohl anhand des indirekten Vergleichs mit den Studien PCYC-1112 und OMB114242 gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes (*Physician's Choice*).

Damit ergibt sich für die Population 1a ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

**Morbidität**

Die Morbidität wird für die Endpunkte *progressionsfreies Überleben* (CLL3001 und indirekter Vergleich Ibrutinib (PCYC-1112-CA) mit *Physician's Choice* (OMB114242)), *Ansprechen* (CLL3001), *hämatologische Verbesserung* (CLL3001) und *krankheitsbezogene Symptome* (CLL3001) dargestellt.

CLL3001 (PFS)

Die Behandlung mit Ibrutinib zeigte im Vergleich zu einer Therapie mit BR für den primären Endpunkt der Studie eine therapeutisch relevante Verlängerung des *progressionsfreien Überlebens*. Nach 18 Monaten waren noch **78,6 %** der Patienten im Ibrutinib-Arm und **24,2 %** der Patienten im Kontroll-Arm ohne Progression.

Adjustierter Indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice* (PFS)

Der Effekt aus der CLL3001 Studie wird über einen adjustierten indirekten Vergleich von Ibrutinib gegenüber einer *Physician's Choice* Therapie bestätigt. Hier verringerte sich das Risiko eine Progression zu erleiden um **99 %**.

CLL3001 (*Ansprechen, hämatologische Verbesserung, Symptome*)

Für die Endpunkte *Ansprechen* zeigte die Therapie mit Ibrutinib ebenfalls eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu einer Behandlung mit BR.

Beim Endpunkt *hämatologische Verbesserung* wurde eine **signifikant niedrigere Rate von Vollbluttransfusionen** unter einer Therapie mit Ibrutinib beobachtet.

In den Endpunkten der krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust* und *Fieber* und in den Symptomskalen *Obstipation* und *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 ergaben sich Vorteile zugunsten der Kontrolltherapie. In den restlichen Endpunkten des EORTC QLQ-C30 Fragebogen und der krankheitsbezogenen Symptome waren die Therapien vergleichbar.

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich damit für die Population 1a ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* wird anhand der Studie CLL3001 dargestellt.

In den Endpunkten der *gesundheitsbezogene Lebensqualität* ist eine Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit BR vergleichbar mit der Kontrolltherapie Placebo mit BR. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Verbesserung und bei der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen werden. Vor dem Hintergrund der signifikanten Risikoreduktion unter Ibrutinib zu versterben oder eine Progression zu erleiden ist die zusätzliche Gabe von Ibrutinib **mit keinem Nachteil in der Lebensqualität** assoziiert.

Für die Nutzendimension *gesundheitsbezogene Lebensqualität* ergibt sich für die Population 1a damit kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

## Nebenwirkungen

Die *Nebenwirkungen* werden anhand der CLL3001 und des adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt.

### CLL3001

In der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (96,9 % gegenüber 97,2 %). Unter Betrachtung der unterschiedlichen Behandlungszeiten der Patienten konnten unter der Kombinationstherapie von Ibrutinib + BR im Vergleich zu Placebo + BR **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden.

### Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice* (PCYC-1112 vs. OMB114242)

Im indirekten Vergleich der Studie PCYC-1112-CA mit der Studie OMB114242 konnte bezüglich der Nebenwirkungen auch gegenüber *Physician's Choice* kein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib festgestellt werden.

Bei der Interpretation der unerwünschten Ereignisse ist zu beachten, dass aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeiten in der Studie CLL3001 und im indirekten Vergleich das Ergebnis der Nebenwirkungen jeweils zu Ungunsten von Ibrutinib verzerrt ist. Bei Ibrutinib handelt es sich im Gegensatz zu einer Chemotherapie um eine Dauertherapie. Bei Berücksichtigung der längeren Behandlungszeit unter Ibrutinib kann ein größerer Schaden unter Ibrutinib ausgeschlossen werden. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die zusätzliche Gabe von Ibrutinib zu einer Therapie mit BR **mit keinem Nachteil in den Nebenwirkungen** assoziiert ist. Das ist vor dem Hintergrund des erzielten Vorteils im Gesamtüberleben besonders bemerkenswert.

Für die Nutzendimension Nebenwirkungen ergibt sich für die Population 1a damit kein Hinweis auf einen Schaden.

### Population 1b: Rezidierte/Refraktäre CLL, Chemotherapie nicht angezeigt

Für die Population 1b wurde vom G-BA BSC oder Idelalisib als zVT festgelegt. Die Bewertung für die Population 1b erfolgt auf der Basis der Studie PCYC-1112-CA. Dabei werden jeweils die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation und der Subpopulation der doppelt refraktären Patienten dargestellt.

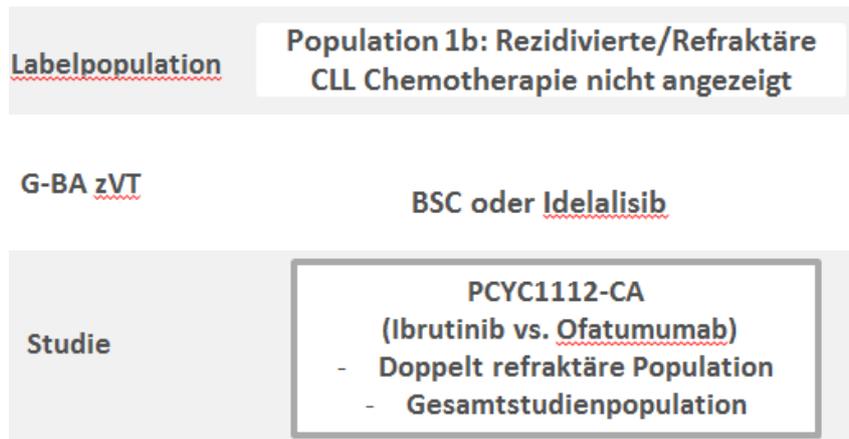


Abbildung 3: Vom G-BA definierte Population 1b mit den zweckmäßiger Vergleichstherapien und den für den Zusatznutzen herangezogenen Studienpopulationen

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Zulassungsstudie, in der Ibrutinib gegen Ofatumumab bei vorbehandelten CLL Patienten getestet wurde. Insgesamt wurden 195 Patienten im Ibrutinib- und 196 Patienten im Ofatumumab-Arm eingeschlossen. Betrachtet wurden die patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Primärer Endpunkt war das *Progressionsfreie Überleben*. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren *Gesamtüberleben, Ansprechen, Krankheitsbezogene Symptome, Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Obwohl die Patienten in der PCYC-1112-CA Ofatumumab als Vergleichstherapie erhalten hatten, so kann durch diese Studie trotzdem die zVT *Best-Supportive-Care* bedient werden, da die Gabe von Ofatumumab keine Untertherapie im Sinne einer *Best-Supportive-Care* darstellt. Die Patientenpopulation der doppelt refraktären Patienten repräsentiert die Population 1b, da für diese Patienten keine weitere Chemotherapie mehr angezeigt ist.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation und Subpopulation der doppelt refraktären Patienten (Population 1b)

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)
<b>Mortalität (Gesamtüberleben)</b>	
<b>Gesamtpopulation</b>	
ITT-Hauptanalyse (Zensierung bei <i>Cross-over</i> )	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,434; 95 %-KI: 0,238; 0,789; p = 0,0049
ITT-Sensitivitätsanalyse (keine Zensierung bei <i>Cross-over</i> ) <sup>a</sup>	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,387; 95 %-KI: 0,216; 0,695; p = 0,0010
12-Monats-Überlebensrate	90,2 % vs. 81,3 %
<b>Subpopulation doppelt refraktär</b>	
ITT-Hauptanalyse (Zensierung bei <i>Cross-over</i> )	Median: n. e. vs. 9,705 HR: 0,045; 95 %-KI: 0,005; 0,383; p = 0,0001
ITT-Sensitivitätsanalyse (keine Zensierung bei <i>Cross-over</i> ) <sup>a</sup>	Median: n. e. vs. 9,705 HR: 0,051; 95 %-KI: 0,006; 0,412; p = 0,0001
12-Monats-Überlebensrate	97,1 vs. n. b.
<b>Morbidität (PFS)</b>	
<b>Gesamtpopulation</b>	
IRC-Auswertung	Median: n. e. vs. 8,1 Monate HR: 0,215; 95 %-KI: 0,146; 0,317; p < 0,0001
<b>Subpopulation doppelt refraktär</b>	
IRC-Auswertung	Median: n. e. vs. 5,738 Monate HR: 0,057; 95 %-KI: 0,013; 0,255; p < 0,0001
<b>Gesamtpopulation</b>	
IRC-Auswertung	Häufigkeit: 42,6 % vs. 4,1 % OR: 16,95; 95 %-KI: 7,91; 36,35; p < 0,00001 RR: 10,16; 95 %-KI: 5,06; 20,42; p < 0,00001 RD: 0,38; 95 %-KI: 0,31; 0,46; p < 0,00001
<b>Subpopulation doppelt refraktär</b>	
IRC-Auswertung	Häufigkeit: 38,2 % vs. 0 % OR: n. b. RR: n. b. RD: 0,3824; 95 %-KI: 0,219; 0,546; p < 0,00001

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)	
<b>Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)</b>		
<b>Gesamtpopulation</b>		
Symptom	Verbesserung $\geq 1$ Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung $\geq 1$ Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert
Nachtschweiß	1,850; (1,156; 2,960); 0,0104 1,618; (1,074; 2,438); 0,0213	Kein Unterschied
Bauchschmerzen	3,059; (1,332; 7,021); 0,0084 2,817; (1,260; 6,299); 0,0166	Kein Unterschied
Keine Unterschiede in den restlichen Krankheitsbezogenen Symptomen		
<b>Subpopulation doppelt refraktär</b>		
Kein Unterschied in den Krankheitsbezogenen Symptomen		
<b>Morbidität (EORTC Symptomskalen)</b>		
<b>Gesamtpopulation</b>		
Skala	Anstieg 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Senkung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert
Fatigue	1,60 (1,06; 2,42); 0,03 1,111 (0,779; 1,583); 0,5617	1,66 (1,11; 2,47); 0,01 1,196 (0,859; 1,666); 0,2900
Übelkeit und Erbrechen	1,87 (1,15; 3,04); 0,01 1,464 (0,942; 2,276); 0,0901	Kein Unterschied
Schmerz	1,832 (1,21; 2,78); 0,0043 1,311 (0,92; 1,86); 0,1324	Kein Unterschied
Dyspnoe	Kein Unterschied	1,74 (1,08; 2,70); 0,01 1,323 (0,889; 1,969); 0,1680
Appetitlosigkeit	2,26 (1,37; 3,74); 0,00 1,688 (1,063; 2,679); 0,0265	Kein Unterschied
Diarrhoe	2,49 (1,57; 3,93); 0,00 1,768 (1,170; 2,671); 0,0068	Kein Unterschied
Finanzielle Schwierigkeiten	Kein Unterschied	1,82 (1,08; 3,09); 0,03 1,370 (0,833; 2,254); 0,2146
Keine Unterschiede in den restlichen EORTC-Symptomskalen		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)	
<b>Subpopulation doppelt refraktär</b>		
<b>Skala</b>	<b>Anstieg 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Senkung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert</b>
Fatigue	4,000 (1,219, 13,127); 0,0222 1,637 (0,567; 4,727); 0,3626	Kein Unterschied
Übelkeit und Erbrechen	6,519 (1,637, 25,950); 0,0078 3,198 (0,892; 11,466); 0,0743	Kein Unterschied
Schmerz	5,714 (1,731, 18,868); 0,0042 1,984 (0,703; 5,601); 0,1956	Kein Unterschied
Insomnie	3,556 (1,083; 11,676); 0,0365 1,258 (0,428; 3,702); 0,6765	Kein Unterschied
Diarrhoe	8,250 (2,072, 32,843); 0,0028 3,551 (0,982; 12,839); 0,0533	Kein Unterschied
Keine Unterschiede in den restlichen EORTC-Symptomskalen		
<b>Morbidität (EQ-5D-5L)</b>		
<b>Gesamtpopulation</b>		
<b>EQ-5D-5L</b>	<b>Verbesserung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert</b>
VAS	1,656 (1,110; 2,471); 0,0134 1,196 (0,860; 1,663); 0,2866	Kein Unterschied
Kein Unterschied im Utility Score		
<b>Subpopulation doppelt refraktär</b>		
<b>EQ-5D-5L</b>	<b>Verbesserung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert</b>
<i>Utility Score</i>	0,694 (0,241; 1,999); 0,4988 0,311 (0,119; 0,816); 0,0177	3,556 (1,083; 11,676); 0,0365 1,534 (0,528; 4,461); 0,4319
Kein Unterschied in VAS		
<b>Morbidität (Hämatologische Verbesserung)</b>		
<b>Gesamtpopulation</b>		
<b>Hämatologische Verbesserung</b>	<b>OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert</b>	
jegliche Verbesserung	2,56 (1,686; 3,874); < 0,0001 2,144 (1,539; 2,986); < 0,0001	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)	
ANC	3,38 (1,916; 5,988); < 0,0001 3,059 (1,793; 5,217); < 0,0001	
Thrombozyten	4,14 (2,359; 7,265); < 0,0001 3,443 (2,050; 5,781); < 0,0001	
Kein Unterschied in restlichen Endpunkten zur Hämatologischen Verbesserung		
<b>Subpopulation doppelt refraktär</b>		
<b>Hämatologische Verbesserung</b>	<b>OR(95 %-KI);p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>	
ANC	9,999 (1,186; 84,304); 0,0343 8,237 (1,028; 66,019); 0,0471	
Kein Unterschied in restlichen Endpunkten zur Hämatologischen Verbesserung		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)</b>		
<b>Gesamtpopulation</b>		
FACIT-Fatigue	<b>Verbesserung 4 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 4 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>
	1,806 (1,208; 2,701); 0,0040 1,294 (0,926; 1,808); 0,1315	Kein Unterschied
<b>Subpopulation doppelt refraktär</b>		
FACIT-Fatigue	<b>Verbesserung 4 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 4 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>
	Kein Unterschied	3,167 (1,015; 9,879); 0,0471 1,100 (0,395; 3,067); 0,8553
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)</b>		
<b>Gesamtpopulation</b>		
<b>Skala</b>	<b>Verbesserung 10 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 10 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>
Rollenfunktion	Kein Unterschied	2,131 (1,385; 3,279); 0,0006 1,518 (1,042; 2,211); 0,0298
kognitive Funktion	1,938 (1,217; 3,086); 0,0053 1,516 (0,989; 2,323); 0,0564	0,90 (0,593; 1,366); 0,6206 0,655 (0,457; 0,939); 0,0212
soziale Funktion	Kein Unterschied	1,577 (1,016; 2,450); 0,0425 1,148 (0,775; 1,701); 0,4901
Kein Unterschied in restlichen EORTC-Funktionsskalen		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)	
<b>Subpopulation doppelt refraktär</b>		
<b>Skala</b>	<b>Verbesserung 10 Punkte</b> OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	<b>Verschlechterung 10 Punkte</b> OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert
Rollenfunktion	Kein Unterschied	3,167 (1,015, 9,879); 0,0471 1,139 (0,416; 3,116); 0,7995
Kein Unterschied in restlichen EORTC-Funktionsskalen		
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Gesamtpopulation</b>		
<b>UE</b>	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert Differenz EAIR (95 % KI): p-Wert	
jegliches SUE	1,629 (1,071; 2,479); 0,0227 1,090 (0,775; 1,534); 0,6190 -2,03 (-4,5; 0,44); 0,10665	
Keine Unterschiede in den weiteren Nebenwirkungen		
<b>Subpopulation doppelt refraktär</b>		
Keine Unterschiede in Nebenwirkungen		
a: Keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit <i>Cross-over</i> zur Ibrutinib-Gruppe b: IRC-Daten für 18 Monate nicht erhoben. c: CR, CRi, nPR oder PR CO: <i>Cross-over</i> ; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; INV: Investigator; IPE: <i>Iterative Parameter Estimation</i> ; MCID: <i>Minimum Clinically Important Difference</i> ; MWD: Mittelwert- differenz; n. b.: nicht berechenbar , n. e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risiko- differenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

**Mortalität**Gesamtstudienpopulation

In der Studie PCYC-1112-CA konnte für die Intervention mit Ibrutinib eine statistisch signifikante Verlängerung des *Gesamtüberlebens* für die Gesamtpopulation gezeigt werden. In beiden Armen traten dabei nach 9 Monaten bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des **Sterberisikos um 56,6 %** verbunden. Die 12-Monats-Überlebensrate betrug **90,2 % im Ibrutinib Arm und 81,3 % im Ofatumumab Arm**.

Insgesamt wechselten zum ersten Datenschnitt 29 % (n = 57) der Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe in den Ibrutinib-Arm, so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab aus diesem Grund unterschätzt wird.

### Subpopulation doppelt refraktär

Bei den doppelt refraktären Studienteilnehmern der PCYC-1112-CA war das Sterberisiko des Ibrutinib-Arms im Vergleich zu jenen des Ofatumumab-Arms sogar **um 94,9 % verringert**. Das mediane Überleben war im Ibrutinib-Arm nicht erreicht, wobei es im Ofatumumab-Arm bei 9,7 Monaten lag.

Bei der Beurteilung des Effektes zur Mortalität ist zu bedenken, dass die Ergebnisse für Ibrutinib eine Unterschätzung darstellen. Diese Unterschätzung rührt zum einen vom *Cross-over* her und zum anderen von der Therapie mit Ofatumumab. Die Therapie mit Ofatumumab hat gegenüber der *zVT Best-Supportive-Care* das Ergebnis zu Ungunsten von Ibrutinib verzerrt.

Da sowohl in der Gesamtstudienpopulation als auch in der doppelt refraktären Studienpopulation eine deutliche Verringerung der Sterberisikos erreicht wurde, ergibt sich für die Nutzendimension Mortalität in der Population 1b ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

### **Morbidität**

Die Morbidität wird für die Endpunkte *progressionsfreies Überleben, Ansprechen, krankheitsbezogene Symptome, hämatologische Verbesserung, Symptome (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)* und für den *selbsteingeschätzten Gesundheitszustand (EQ-5D)* dargestellt. Dabei wird neben der Gesamtstudienpopulation der Studie PCYC-1112-CA die Population der doppelt refraktären Patienten analysiert.

### Gesamtstudienpopulation

Für die Gesamtpopulation zeigte sich, bezogen auf den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben*, eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um **78,5 % reduziert**. Für die Endpunkte *Ansprechen* und *hämatologische Verbesserung* zeigte die Therapie mit Ibrutinib ebenfalls eine **deutliche Überlegenheit** im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab.

Patienten mit einer Ibrutinib Behandlung erreichten statistisch signifikant häufiger eine **Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome Nachtschweiß und Bauchschmerzen**. In den Symptom-Scores des EORTC QLQ-C30 zeigten sich Nachteile von Ibrutinib im Anstieg des Scores für Appetitlosigkeit und Diarrhoe. In den restlichen Symptomen waren beide Therapien vergleichbar.

### Subpopulation doppelt refraktär

Für die doppelt refraktäre Population zeigte sich, bezogen auf den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben*, eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um etwa **94 % reduziert**. Für die Endpunkte *Ansprechen* und *hämatologische Verbesserung* zeigte die Therapie mit Ibrutinib ebenfalls eine **deutliche Überlegenheit** im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab.

Die Ergebnisse zu den krankheitsbezogenen Symptomen und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 waren zwischen den Armen vergleichbar. Im *Utility Score* des EQ-5D ergab sich ein Vorteil für Ofatumumab.

Insgesamt führte Ibrutinib zu einem signifikant längeren *progressionsfreiem Überleben* und signifikant mehr Patienten sprachen auf eine Therapie mit Ibrutinib an. Dieser Effekt konnte sowohl in der Gesamtstudienpopulation als auch in der doppelt refraktären Population der Studie PCYC-1112-CA nachgewiesen werden.

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich damit für die Population 1b ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### Gesamtstudienpopulation

In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein Vorteil von Ibrutinib in der kognitiven Funktion der Patienten. Dagegen ergab sich in der Rollenfunktion ein Nachteil von Ibrutinib. In den weiteren Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie im FACIT-Fatigue waren die Therapien vergleichbar.

### Subpopulation doppelt refraktär

Bezogen auf die Verbesserung und Verschlechterung der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* waren beide Therapien vergleichbar, was vor dem Hintergrund der Verringerung des Risikos zu versterben besonders bemerkenswert ist.

Für die Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für die Population 1b damit kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

## Nebenwirkungen

Unter Betrachtung der unterschiedlichen Behandlungszeiten der Patienten konnte sowohl für die Gesamtstudienpopulation als auch für die doppelt refraktäre Population kein größerer Unterschied hinsichtlich der Nebenwirkungen zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden. Vor dem Hintergrund der erheblichen Risikoreduktion unter Ibrutinib zu versterben ist dieses Ergebnis besonders bemerkenswert.

Für die Nutzendimension Nebenwirkungen ergibt sich für die Population 1b damit kein Hinweis auf einen Schaden.

## Population 2: Therapienaive CLL mit Deletion 17p oder TP53 Mutation

Die Population 2 besteht aus Patienten der Erstlinien-Therapie mit einer Deletion 17p-oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Da es sich in der Studie PCYC-1112-CA um bereits vorbehandelte Patienten mit ohnehin schlechterem Risikoprofil handelt, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der vorbehandelten Patienten mit Deletion 17p aus der Studie PCYC-1112-CA auch auf Erstlinienpatienten in dieser Risikogruppe übertragen werden können. So weist die EMA in Ihrem CHMP *Report* zu Ibrutinib darauf hin, dass die positiven Ergebnisse bei vorbehandelten Patienten auf nicht-vorbehandelte Patienten zu übertragen sind. Des Weiteren liegt wissenschaftliche Evidenz dafür vor, dass bei Vorliegen einer Deletion 17p-/TP53-Mutation diese Zellen in der Erst- und Zweitlinie identisch sind.

Der Zusatznutzennachweis auf Basis von PCYC-1112-CA kann daher auch für Erstlinienpatienten, die der Hochrisikogruppe mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation angehören, geführt werden. Daher werden die Patienten in der Studie PCYC-1112-CA mit einer 17p-Deletion gesondert ausgewertet dargestellt.

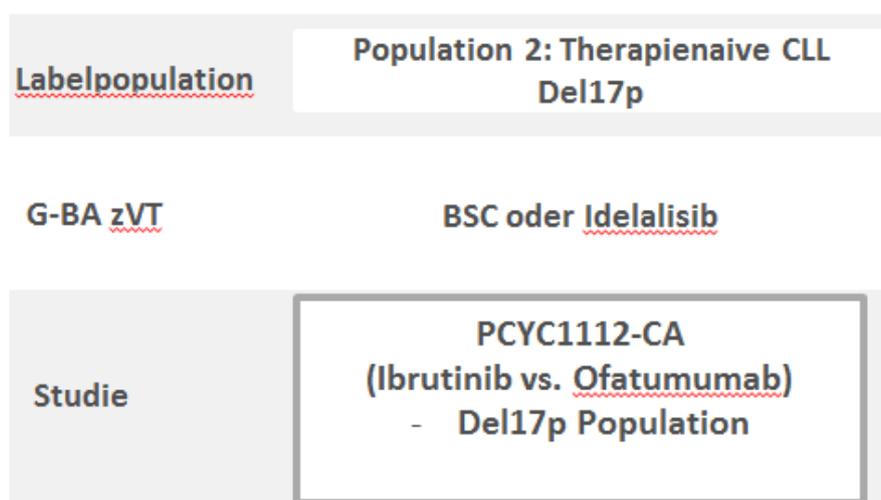


Abbildung 4: Vom G-BA definierte Population 2 mit zweckmäßiger Vergleichstherapie und die für den Zusatznutzen herangezogene Studienpopulation

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie PCYC-1112-CA (Population 2)

Endpunkt	Patienten mit einer unbehandelten CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 2)	
<b>Mortalität (Gesamtüberleben)</b>		
ITT Hauptanalyse (Zensierung bei <i>Cross-over</i> )	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,449; 95 %-KI: 0,191; 1,052; p = 0,0584	
ITT Sensitivitätsanalyse (keine Zensierung bei <i>Cross-over</i> ) <sup>a</sup>	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,429; 95 %-KI: 0,185; 0,997; p = 0,0428	
12-Monats-Überlebensrate	86.8 % vs 73.3 %	
<b>Morbidität (PFS)</b>		
IRC-Auswertung	Median: n. e. vs. 5,836 Monate HR: 0,241; 95 %-KI: 0,132; 0,440; p < 0,0001	
<b>Morbidität (Gesamtansprechrates<sup>c</sup>)</b>		
IRC-Auswertung	Häufigkeit: 47,6 % vs. 4,7 % OR: 18,48; 95 %-KI: 5,24; 65,18; p < 0,0001 RR: 10,16; 95 %-KI: 3,27; 31,6; p < 0,0001 RD: 0,43; 95 %-KI: 0,3; 0,53; p < 0,0001	
<b>Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)</b>		
Kein Unterschied in Krankheitsbezogenen Symptomen		
<b>Morbidität (EORTC Symptomskalen)</b>		
Skala	Anstieg 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Senkung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert
Fatigue	3,346 (1,526; 7,336); 0,0026 2,219 (1,106; 4,454); 0,0249	Kein Unterschied
Übelkeit und Erbrechen	2,80 (1,115; 7,03); 0,0284 1,936 (0,820; 4,570); 0,1317	Kein Unterschied
Diarrhoe	2,585 (1,127; 5,933); 0,025 1,559 (0,723; 3,361); 0,2577	Kein Unterschied
Kein Unterschied in restlichen EORTC Symptomskalen		
<b>Morbidität (EQ-5D-5L)</b>		
Kein Unterschied im EQ-5D		
<b>Morbidität (Hämatologische Verbesserung)</b>		
Hämatologische Verbesserung	OR(95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit einer unbehandelten CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 2)	
jegliche Verbesserung	7,829 (3,432; 17,861); < 0,0001 4,812 (2,428; 9,539); < 0,0001	
ANC	6,477 (2,059; 20,380); 0,0014 5,589 (1,880; 16,618); 0,0020	
Hämoglobin	4,495 (1,664; 12,145); 0,0030 2,206 (0,873; 5,576); 0,0944	
Thrombozyten	n. b. (3,529; 44,360); < 0,0001 9,173 (2,752; 30,573); 0,0003	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)</b>		
FACIT-Fatigue	<b>Verbesserung 4 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 4 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>
	2,083 (1,025; 4,234); 0,0425 1,005 (0,551; 1,836); 0,9859	Kein Unterschied
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)</b>		
<b>Skala</b>	<b>Verbesserung 10 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 10 Punkte</b> <b>OR (95 %-KI); p-Wert</b> <b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>
Rollenfunktion	Kein Unterschied	3,323 (1,428; 7,735); 0,0053 2,23 (1,036; 4,80); 0,0404
kognitive Funktion	2,409 (1,046; 5,549); 0,0389 1,584 (0,731; 3,430); 0,2436	Kein Unterschied
Kein Unterschied in restlichen EORTC Funktionsskalen		
<b>Nebenwirkungen</b>		
Kein Unterschied in Nebenwirkungen		
<p>a: Keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit <i>Cross-over</i> zur Ibrutinib-Gruppe</p> <p>b: IRC-Daten für 18 Monate nicht erhoben.</p> <p>c: CR, CRi, nPR oder PR</p> <p>CO: <i>Cross-over</i>; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; INV: <i>Investigator</i>; IPE: <i>Iterative Parameter Estimation</i>; MCID: <i>Minimum Clinically Important Difference</i>;</p> <p>MWD: <i>Mittelwertdifferenz</i>; n. b.: nicht berechenbar, n. e.: nicht erreicht; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: <i>Risikodifferenz</i>; RR: <i>Risk Ratio</i>; SUE: <i>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i>;</p> <p>UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>; VAS: <i>visuelle Analogskala</i>; vs.: <i>versus</i></p>		

## Mortalität

Für die Subpopulation 17p-Deletion zeigte sich ein Vorteil für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms. Die Ibrutinib-Behandlung führte zu einer Verringerung des **Sterberisikos um 55,1 %**. Im Ibrutinib-Arm lebten nach einem Jahr **noch 86,8 % während es im Ofatumumab-Arm 73,3 % waren**. Diese Ergebnisse stellen für Ibrutinib eine Unterschätzung dar, da sowohl das *Cross-over* als auch die Therapie mit Ofatumumab den Nachweis des Effektes gegenüber der zVT *Best-Supportive-Care* zu Ungunsten von Ibrutinib verzerrt haben.

Für die Nutzendimension Mortalität ergibt sich für die Population 2 damit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

## Morbidität

Patienten mit 17p-Deletion zeigten unter Ibrutinib im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab für den primären Endpunkt der Studie eine therapeutisch relevante Verlängerung des *progressionsfreien Überlebens*.

Für die Endpunkte *Ansprechen* und *hämatologische Verbesserung* zeigte die Therapie mit Ibrutinib ebenfalls eine **deutliche Überlegenheit im Vergleich** zu einer Behandlung mit Ofatumumab. In Bezug auf die *krankheitsbezogenen Symptome* waren beide Therapien vergleichbar. In dem EORTC QLQ-C30 *Symptom Fatigue* zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Ofatumumab. In den weiteren Symptomskalen waren die Therapien vergleichbar. Bezüglich des EQ-5D-5L lag zwischen den Behandlungsarmen kein Unterschied vor.

Insgesamt führt Ibrutinib führte zu einem signifikant längeren progressionsfreiem Überleben und signifikant mehr Patienten sprachen auf eine Therapie Ibrutinib an. Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich damit für die Population 2 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bezogen auf die Endpunkte zur *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* gab es einen Vorteil für Ofatumumab in der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30. In den restlichen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie im FACIT-Fatigue waren beide Therapien vergleichbar, was vor dem Hintergrund der Reduktion des Risikos zu versterben ein bedeutendes Ergebnis ist.

Für die Nutzendimension *gesundheitsbezogene Lebensqualität* ergibt sich für die Population 2 damit kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

## Nebenwirkungen

Unter Betrachtung der unterschiedlichen Behandlungszeiten der Patienten konnte für die Population der Deletion-17p Patienten kein größeren signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der *Nebenwirkungen* festgestellt werden.

Für die Nutzendimension Nebenwirkungen ergibt sich für die Population 2 damit kein Hinweis auf einen Schaden.

### **Anwendungsgebiet B (MCL)**

Den Nachweis zum medizinischen Zusatznutzen von Ibrutinib führt Janssen-Cilag gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT mittels einer direkt vergleichenden Phase III-Studie (MCL3001). In dieser Studie wurde Ibrutinib mit Temsirolimus verglichen. Temsirolimus ist als einzige Substanz explizit für die Therapie bei vorbehandelten Patienten mit MCL zugelassen und stellt somit einen geeigneten Vertreter für die vom G-BA definierte zVT dar. Es werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation präsentiert.

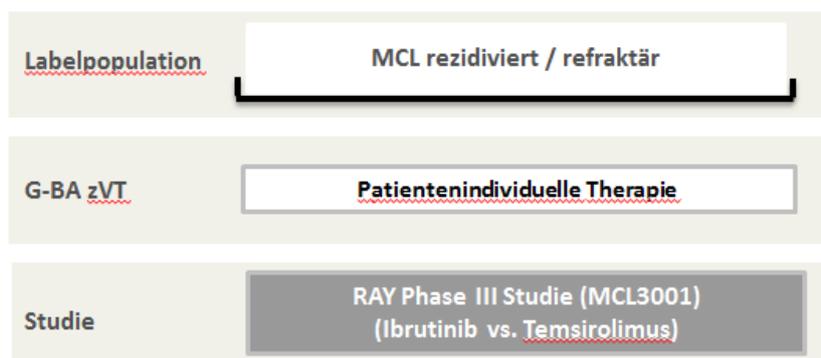


Abbildung 5: Vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie und die für den Zusatznutzen herangezogene Studienpopulation

Tabelle 1-12: Zusammenfassung der Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation (MCL3001)

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b>	<b>Gesamte Studienpopulation Ereignis (Ibrutinib vs. Temsirolimus) / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>Mortalität<sup>b</sup></b>	
Gesamtüberleben (Monate)	Median (Monate): n. e. vs. 21,21 HR: 0,76 [0,53;1,09], p = 0,132
12-Monats-Überlebensrate	68 % vs. 61 %
<b>Morbidität<sup>b</sup></b>	
progressionsfreies Überleben (Monate)	Median (Monate): 14,6 vs. 6,2 HR: 0,43 [0,32; 0,58], p = 0,0001
Gesamtansprechrates	Anteil Patienten: 71,9 % vs. 40,4 % OR: 3,98 [2,38; 6,65], p < 0,0001
Zeit bis zur nächsten Behandlung (Monate)	Median (Monate): n. e. vs. 11,6 HR: 0,37 [0,25; 0,53], p < 0,0001

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b>	<b>Gesamte Studienpopulation Ereignis (Ibrutinib vs. Tamsirolimus) / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>
<i>Hämatologisches Ansprechen</i>	
Transfusionen	Anteil Patienten: 17,3 % vs. 37,4 % OR: 0,35 [0,20; 0,61]; p = 0,0002
Wachstumsfaktoren	Anteil Patienten: 12,2 % vs. 24,5 % OR: 0,43 [0,23; 0,82]; p = 0,0096
<i>EQ-5D-5L</i>	
Zeit bis zur Verbesserung VAS (MCID ≥ 7)	Anteil Patienten: 56,8 % vs. 39,0 % OR: 2,06 [1,28; 3,32], p = 0,003 Median: 9,1 vs. 39 Wochen HR: 1,52 [1,05; 2,19], p = 0,025
Zeit bis zur Verschlechterung VAS (MCID ≥ 7)	Anteil Patienten: 45,3 % vs. 55,3 % OR: 0,67 [0,42; 1,07], p = 0,095 Median: 48 vs. 9,1 Wochen HR: 0,47 [0,33; 0,68], p < 0,0001
Zeit bis zur Verbesserung <i>Utility Score</i> (MCID ≥ 7)	Anteil Patienten: 51,8 % vs. 37,6 % OR: 1,78 [1,11; 2,87]; p = 0,017 Median: 12 vs. 29 Wochen HR: 1,20 [0,82; 1,76]; p = 0,3418
Zeit bis zur Verschlechterung <i>Utility Score</i> (MCID ≥ 7)	Häufigkeit: 51,1 % vs. 56,0 % OR: 0,82[0,51; 1,31]; p = 0,407 Median: 22 vs. 10 Wochen HR: 0,60 [0,42; 0,83]; p = 0,0027
<b>Lebensqualität<sup>b</sup></b>	
<i>FACT</i>	
Zeit bis zur Verbesserung (MCID ≥ 5) - Lymphom-Subskala	Anteil Patienten: 61,9 % vs. 35,5 % OR: 2,95 [1,82; 4,80], p = <0,0001 Median: 6,3 vs. 57,3 Wochen HR: 2,19 [1,52; 3,14], p < 0,0001
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID ≥ 5) - Lymphom-Subskala	Anteil Patienten: 26,6 % vs. 51,8 % OR: 0,34 [0,21; 0,56], p < 0,0001 Median: n. e. vs. 9,7 Wochen HR: 0,27 [0,18; 0,41], p < 0,0001
Zeit bis zur Verbesserung (MCID ≥ 5) - <i>Trial Outcome Index</i>	Anteil Patienten: 62,6 % vs. 39,0 % OR: 2,62 [1,62; 4,24]; p < 0,0001 Median: 6,1 vs. 29 Wochen HR: 1,79 [1,26; 2,52]; p = 0,0010

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b>	<b>Gesamte Studienpopulation Ereignis (Ibrutinib vs. Temsirolimus) / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID $\geq$ 5) - <i>Trial Outcome Index</i>	Anteil Patienten: 43,9 % vs. 64,5 % OR: 0,43 [0,27; 0,70]; p = 0,0006 Median: 39 vs. 6,1 Wochen HR: 0,37 [0,27; 0,52]; p < 0,0001
Zeit bis zur Verbesserung (MCID $\geq$ 5) - <i>FACT-Lym Total Score</i>	Anteil Patienten: 65,5 % vs. 48,2 % OR: 2,04 [1,26; 3,29]; p = 0,0038 Median: 6,0 vs. 15 Wochen HR: 1,51 [1,10; 2,09]; p = 0,0111
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID $\geq$ 5) - <i>FACT-Lym Total Score</i>	Anteil Patienten: 48,9 % vs. 65,2 % OR: 0,51 [0,32; 0,83]; p = 0,0060 Median: 19 vs. 6,1 Wochen HR: 0,45 [0,32; 0,62]; p < 0,0001
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>c</sup></b>	
jegliches UE	Anteil Patienten: 99,3 % vs. 99,3 % OR: 1,00 [0,06; 16,15], p = 1,00 Diff. EAIR: -288,68 [-349,66; -227,71], p < 0,0001 HR: 0,48 [0,36; 0,63], p < 0,0001
jegliches SUE	Anteil Patienten: 48,2 % vs. 57,6 % OR: 0,67 [0,43; 1,10], p = 0,1188 Diff. EAIR: -7,64 [-10,54; -4,73], p < 0,0001 HR: 0,53 [0,38; 0,74], p = 0,0002
UE, die zum Therapieabbruch führten	Anteil Patienten: 12,9 % vs. 29,5 % OR: 0,36 [0,19; 0,66], p = 0,0010 Diff. EAIR: -3,92 [-5,47; -2,36], p < 0,0001 HR: 0,27 [0,15; 0,47], p < 0,0001
jegliches UE CTC-Grad 3/4	Anteil Patienten: 51,1 % vs. 75,5 % OR: 0,34 [0,20; 0,56], p < 0,0001 Diff. EAIR: k. A. HR: 0,28 [0,20; 0,39], p < 0,0001
SUE $\geq$ CTC-Grad 3	Anteil Patienten: 45,3 % vs. 48,9 % OR: 0,87 [0,54; 1,39], p = 0,5483 Diff. EAIR: -5,47 [16,18; -6,58]; p < 0,0001 HR: 0,61 [0,43; 0,86], p = 0,0052
UE, die zum Tod führten UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen, intrakranielle Blutungen, weitere Malignome)	Für diese Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für OR, EAIR und HR vor.
<p>a: keine detaillierte Darstellung von Endpunkten, wenn für die gesamte Studienpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede identifiziert wurden.</p> <p>b: Ibrutinib n = 139 vs. Temsirolimus n = 141</p> <p>c: Ibrutinib n = 139 vs. Temsirolimus n = 139</p>	

## Mortalität

Die Therapie mit Ibrutinib reduzierte gegenüber einer Therapie mit Temsirolimus das Risiko zu **versterben um 24 %**. Das mediane Überleben betrug im Temsirolimus-Arm 21 Monate während es im Ibrutinib-Arm noch nicht erreicht war. Die Einjahres-Überlebensrate lag nach zwölf Monaten für die Intervention mit **Ibrutinib bei 68 % und für die Behandlung mit Temsirolimus bei 61 %**. Die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Für die Nutzendimension Mortalität ist ein Zusatznutzen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht belegt.

## Morbidität

Die Behandlung mit Ibrutinib zeigt im Vergleich zu einer Therapie mit Temsirolimus für den primären Endpunkt der Studie, *Progressionsfreies Überleben*, eine therapeutisch relevante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens. Die mediane Dauer des *progressionsfreien Überlebens* war für Ibrutinib behandelte Teilnehmer mit **14,6 Monaten** deutlich höher als für Temsirolimus behandelte, die eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von **6,2 Monaten** erreichten.

Für die Endpunkte *Ansprechen* und *Zeit bis zur nächsten Behandlung* zeigt die Therapie mit Ibrutinib ebenfalls eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu einer Behandlung mit Temsirolimus. Die Ansprechraten unter Ibrutinib waren mit **71,9 % vs. 40,4 %** für die gesamte Studienpopulation fast doppelt so hoch.

Ebenfalls zeigte sich ein Vorteil für Ibrutinib im Endpunkt *hämatologische Verbesserung* bezüglich der therapeutischen Maßnahmen zur Stabilisierung bzw. Erhöhung der Hämoglobin-Werte. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Armes erhielten signifikant weniger Transfusionen als die Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms (**17,3 % vs. 37,4 %**).

Hinsichtlich der Bewertung des selbsteingeschätzten subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes, gemessen über den EQ-5D Fragebogen, zeigten sich auch hier statistisch signifikante Effekte für die Behandlung mit Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus. Für den Endpunkt *Zeit bis zur Verbesserung* erhoben über die Visuelle Analogskala (VAS) sind sowohl das OR als auch das HR für die gesamte Studienpopulation statistisch signifikant zu Gunsten einer Therapie mit Ibrutinib. Für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung* erhoben über die VAS und den Utility Score ist das HR für die gesamte Studienpopulation ebenfalls signifikant zu Gunsten einer Therapie mit Ibrutinib.

Die Effekte für die Endpunkte *progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen*, *Zeit bis zur nächsten Behandlung*, *hämatologische Verbesserung* und *des selbsteingeschätzten Gesundheitszustandes* waren zu Gunsten einer Therapie mit Ibrutinib statistisch signifikant.

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich damit ein Hinweis auf einen *beträchtlichen* Zusatznutzen.

## Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand des standardisierten und validierten Instruments FACT untersucht. Die Adhärenz der Teilnehmer war im Verlauf für alle drei Skalen hoch und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Unter der Behandlung mit Ibrutinib berichteten **mehr Patienten über eine Verbesserung ihrer Lebensqualität** im Vergleich zu Temsirolimus. Ebenfalls berichteten **weniger Patienten unter Ibrutinib eine Verschlechterung** ihrer Lebensqualität. Die Effekte sind statistisch signifikant.

Für die Nutzendimension Lebensqualität ergibt sich damit ein Hinweis auf einen *erheblichen* Zusatznutzen.

## Nebenwirkungen

Bei der Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse muss berücksichtigt werden, dass die Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger als die des Kontroll-Arms behandelt wurden. Die verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus ging mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einher. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der unerwünschten Ereignisse abschätzen zu können, wurden expositionsadjustierte Inzidenzraten (EAIR) bestimmt. Bei der Analyse wurde die Dauer bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ermittelt und die Rate bezogen auf 100 Patienten-Monate errechnet. Diese Analysen waren als präspezifizierte Analysen im SAP aufgenommen. Als Sensitivitätsanalysen wurden zusätzlich zu den expositionsadjustierten Inzidenzraten (EAIR) noch *Time-to-first-event* (HR) Analysen angefertigt.

Unter Berücksichtigung der Expositionszeit konnten für folgende Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen **statistisch signifikant Unterschiede zu Gunsten von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus ermittelt werden: jegliches unerwünschtes Ereignis, jegliches schweres unerwünschtes Ereignis, unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Schweregrad  $\geq 3$ , schwere unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Schweregrad  $\geq 3$  und unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten.** Zudem zeigen die Ergebnisse, dass für alle hämatologischen Parameter bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms gegenüber Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms deutlich weniger hämatologische Grad 3-4 *unerwünschtes Ereignisse* auftraten.

Für *unerwünschte Ereignisse die zum Tod führten* und *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede anhand der EAIR oder HR festgestellt.

Für die Nutzendimension Nebenwirkungen ergibt sich damit ein Hinweis auf einen *erheblichen* Zusatznutzen.

### Anwendungsgebiet C (MW)

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib ist die pivotale Phase II-Studie PCYC-1118E. In dieser Studie wurden 64 Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Morbus Waldenström eingeschlossen, von denen 63 Patienten behandelt wurden. Die Patienten erhielten in vier-wöchigen Behandlungszyklen einmal täglich oral 420 mg Ibrutinib. Die Behandlung wurde bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu einem Erreichen von maximal 40 vier-Wochen-Zyklen (ca. drei Jahre) fortgesetzt.

Die mediane Therapiedauer zum ersten Datenschnitt (28.02.2014) betrug 11,7 Monate; 30 Studienteilnehmer (47,6 %) wurden mehr als ein Jahr behandelt. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (19.12.2014) lag die mediane Therapiedauer bei 19,1 Monaten (Spanne von 0,5 bis 29,7). Die mediane Studiendauer inkl. Nachbeobachtungszeit betrug zum ersten Datenschnitt 14,8 Monate, zum zweiten Datenschnitt 24,4 Monaten.

Im Dossier werden die Ergebnisse der finalen Analyse dieser Phase II-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,8 Monaten dargestellt und zusätzlich noch die im Zulassungsprozess nachgereichten Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,4 Monaten.

Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert. Da in der Studie keine Lebensqualität erhoben worden ist, wird der Zusatznutzen für diese Endpunktkategorie vorliegend nicht dargestellt.

Für die randomisiert vergleichende Studie „A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenstroem’s Macroglobulinemia” (PCYC-1127-CA) im Anwendungsgebiet des unbehandelten und vorbehandelten Morbus Waldenström liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch keine Ergebnisse vor (Studie laufend).



Abbildung 6: Für Morbus Waldenström (MW) vom G-BA definierte Populationen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien und der für den Zusatznutzen herangezogenen Studienpopulation

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse der Studie PCYC-1118 werden in Tabelle 1-13 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkte	Studiendauer <sup>a</sup> Monate	Ergebnisse
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	14,8	Median: n. e.; 95 %-KI: n. e. – n. e.
		92,7 % (95 %-KI: 76,6 – 97,9) (geschätzt 18 Monate)
	24,4	Median: n. e.; 95 %-KI: n. e. – n. e.
		95,2 % (18 Monate)
<b>Morbidität</b>		
Gesamtansprechrates	14,8	Prüfarzt: Häufigkeit: 87,3 %; 95 %-KI: 76,5 – 94,4
		IRC: Häufigkeit: 82,5 %; 95 %-KI: 70,9 – 90,9
	24,4	Prüfarzt: Häufigkeit: 90,5 %; 95 %-KI: 80,4 – 96,4
objektive Ansprechrates	14,8	Prüfarzt: Häufigkeit: 69,8 %; 95 %-KI: 57,0 – 80,8
		IRC: Häufigkeit: 61,9 %; 95 %-KI: 48,8 – 73,9
	24,4	Prüfarzt: Häufigkeit: 73,0 %; 95 %-KI: k. A.
Ansprechdauer (Gesamtansprechen) (Monate)	14,8	Prüfarzt: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e. – n. e.
		IRC: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e. – n. e.
	24,4	Prüfarzt: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e. – n. e.
Ansprechdauer (objektives Ansprechen) (Monate)	14,8	Prüfarzt: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e. – n. e.
		IRC: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e. – n. e.
	24,4	k. A.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Studiendauer <sup>a</sup> Monate	Ergebnisse
Zeit bis zum Gesamtansprechen (Monate)	14,8	Prüfarzt: Median: 1,0; Spanne: 0,69 – 13,37
		IRC: Median: 1,0; Spanne: 0,69 – 13,37
	24,4	Prüfarzt: Median: 1,0; Spanne: 0,69 – 16,36
Zeit bis zum objektiven Ansprechen (Monate)	14,8	Prüfarzt: Median: 1,6; Spanne: 0,72 – 13,67
		IRC: Median: 1,2; Spanne: 0,72 – 13,37
	24,4	k. A.
Progressionsfreies Überleben (Monate)	14,8	Prüfarzt: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e. – n. e.
		IRC: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e. – n. e.
	24,4	Prüfarzt: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e. – n. e.
Progression oder Tod n (%)	14,8	Prüfarzt: 7 (11,1)
		IRC: 11 (17,5)
Veränderung der Milzgröße <sup>b</sup>		
jegliche Reduktion <sup>c</sup>	Häufigkeit: 96,0 %	
Veränderung zur Baseline (%, ±SD) <sup>d</sup>	Zyklus 6	Milzvolumen: -18,8 (± 17,34) Vergrößerter Anteil der Milz: -35,8 % (± 97,19)
	Zyklus 12	Milzvolumen: -22,2 (± 17,6) Vergrößerter Anteil der Milz: -32,9 % (± 98,57)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Jegliches UE	Häufigkeit: 100 %	
Jegliches SUE	Häufigkeit: 38,1 %	
UE, die zum Therapieabbruch führten	Häufigkeit: 9,5 %	
Todesfälle <sup>e</sup>	Häufigkeit: 1,6 %	
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	Häufigkeit: 50,8 %	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Studiendauer <sup>a</sup> Monate	Ergebnisse
a: mediane Nachbeobachtungszeit inkl. <i>Follow-up</i> b: diese Ergebnisse wurden nur zum ersten Datenschnitt mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,8 Monaten berichtet. c: definiert als volumetrische Reduktion in der <i>Enlarged Portion</i> im Vergleich zur Baseline oder Normalisierung der Länge (Längendurchmesser $\leq 15$ cm) bei Studienteilnehmern mit Splenomegalie zur Baseline d: $> 315$ cm <sup>2</sup> e: Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation CTC: <i>Common Toxicity Criteria</i> ; IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

**Mortalität**

Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 14,8 Monaten war von 63 Studienteilnehmern nur ein Studienteilnehmer verstorben. Eine Berechnung des medianen Gesamtüberlebens war daher zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Die geschätzte Überlebensrate der Studienteilnehmer nach 18 Monaten betrug 92,7 % (95 %-KI: 76,6 - 97,9 %).

Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten (Datenschnitt vom 19.12.2014) betrug die beobachtete **Überlebensrate für 18 Monate 95,2 %**. Damit wurde die Prognose von 92,7 % zum ersten Datenschnitt übertroffen.

Da zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers die Ergebnisse der Phase III-Studie noch ausstehen und hier deshalb nur die Ergebnisse der einarmigen Phase II-Studie PCYC-1118E dargestellt werden können, wurden die Ergebnisse zur Mortalität der einarmigen PCYC-1118E mit historischen Daten aus Krankenakten aus Deutschland verglichen. Ausgewertet wurden Patienten mit vorbehandeltem Morbus Waldenström, die unterschiedliche zugelassene Therapieregime im Sinne einer patientenindividuellen Therapie erhalten hatten.

Die Analyse dieser retrospektiven Daten zur Behandlung von Patienten mit Morbus Waldenström aus Deutschland zeigen, dass eine Therapie mit Ibrutinib einer Therapie mit anderen Wirkstoffen in dieser Situation überlegen ist. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist für Patienten der Studie PCYC-1118E statistisch signifikant höher als für Patienten, die eine andere Mono- oder Kombinationstherapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,25 (0,07; 0,88) p = 0,0311].

Für die Nutzendimension Mortalität ergibt sich ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen mit der Mindestausprägung beträchtlich.

**Morbidität**

Für den primären Endpunkt *Gesamtansprechrates* wurde nach der Gabe von Ibrutinib für die Gesamtpopulation ein **Gesamtansprechen von 87,3 %** (geringfügig oder besseres Ansprechen) ermittelt. Die objektive Ansprechrates der Studienteilnehmer lag bei 69,8 %.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die mediane Ansprechdauer unter Ibrutinib-Therapie betrug 14,8 Monate, wobei die mediane Zeit bis zum Gesamtansprechen 1,0 Monate betrug. Die Zeit bis zum objektiven Ansprechen (Voraussetzung mindestens ein partielles Ansprechen) betrug nach Prüfarzt-Auswertung im Median 1,6 Monate und nach Auswertung durch das IRC 1,2 Monate.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten anhand von Prüfarzt-Ergebnissen sowie anhand von Ergebnissen des IRC berechnet. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht. Aussagen über eine mediane Zeitspanne bis zur Krankheitsprogression oder zum Todeseintritt können deshalb nicht getroffen werden.

Darüber hinaus wurde zum Zeitpunkt des Screenings bei 26 Studienteilnehmern eine Splenomegalie festgestellt. 21 Studienteilnehmer mit Splenomegalie zur *Baseline* zeigten ein objektives Ansprechen, bei 20 dieser Studienteilnehmer war nach Ibrutinib-Gabe im Vergleich zur *Baseline* die Milzgröße reduziert. Fünf Studienteilnehmer mit Splenomegalie zur *Baseline* zeigten kein oder nur ein geringes Ansprechen. Für vier dieser Teilnehmer waren *Follow up*-Daten verfügbar, die eine Reduktion der Milzgröße im Vergleich zur *Baseline* auch für diese Studienteilnehmer zeigten.

Eine Reduktion der Splenomegalie erfolgte früh (Zyklus 6) und war auch im weiteren Verlauf der Ibrutinib-Therapie beständig. Mehr als die Hälfte der jeweils zum Zyklus 6 und Zyklus 12 analysierten Teilnehmer wiesen ein Milzvolumen  $< 315 \text{ cm}^3$  und somit eine Rückkehr zu Normalwerten der Milzgröße auf (Median Milzvolumen zum Zyklus 6:  $276 \text{ cm}^3$  und zum Zyklus 12:  $272 \text{ cm}^3$ ).

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen mit der Mindestausprägung beträchtlich.

### **Nebenwirkungen**

Bei jedem Studienteilnehmer (*Safety*-Population,  $n = 63$ ) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Bei 24 Studienteilnehmern traten schwerwiegende Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Pyrexie und Pneumonie), bei sechs Studienteilnehmern hingegen traten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Ibrutinib-Therapie führten. Ein Studienteilnehmer verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments. Bei 32 Studienteilnehmern traten Nebenwirkungen mit einem CTC-Schweregrad  $\geq 3$  auf. Diese beinhalteten Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Vorhofflimmern, Pneumonie, Pyrexie sowie febrile Neutropenie.

Generell sind die durch Ibrutinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar und das Nebenwirkungsprofil ist vor dem Hintergrund der zum Teil mehrfach vorbehandelten Patienten der Studienpopulation als positiv zu bewerten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist somit kein zusätzlicher Schaden belegt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A 1a	CLL vorbehandelt, Chemotherapie angezeigt	Ja. Beträchtlich (Hinweis)
A 1b	CLL vorbehandelt, Chemotherapie nicht angezeigt	Ja. Erheblich (Hinweis)
A 2	CLL nicht vorbehandelt, del17p	Ja. Erheblich (Hinweis)
B	MCL vorbehandelt	Ja. Beträchtlich (Hinweis)
C	MW vorbehandelt MW nicht vorbehandelt, Chemoimmuntherapie nicht geeignet	Ja. Nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung beträchtlich (Anhaltspunkt)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

### Anwendungsgebiet A (CLL)

#### Population 1a

Für CLL Patienten, die nach einer Vortherapie weiterhin für eine Chemotherapie in Frage kommen (Population 1a), ergibt sich aus der Studie CLL3001 ein **beträchtlicher Überlebensvorteil**. Dieser Überlebensvorteil zeigt sich, obwohl 30 % der Patienten vom Kontrollarm in den Ibrutinibarm gewechselt sind (*Cross-over*). In dieser ITT Analyse reduzierte das Risiko zu versterben sich unter einer Kombinationstherapie von Ibrutinib mit BR gegenüber einer Therapie mit BR um **37 %**. Nach einem Jahr und zwei Jahren lebten noch 93 % bzw. 89 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 89 % bzw. 84 % im Kontroll-Arm.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da in dieser ITT Analyse die Patienten des Kontrollarms trotz der zusätzlichen Therapie mit Ibrutinib im Kontrollarm ausgewertet wurden, handelt es sich hier um eine Unterschätzung des Überlebensvorteils von Ibrutinib. Der korrigierte Effekt, also ohne die Verzerrung durch das *Cross-over*, zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ibrutinib. Wenn das *Cross-over* durch das präspezifizierte Korrekturverfahren IPCW behoben wird, zeigt sich eine statistisch signifikante **Risikoreduktion von 45 %**.

Diese präspezifizierte Hauptanalyse konnte durch mehrere Sensitivitätsanalysen, in denen das *Cross-over* durch weitere Verfahren korrigiert wurde, bestätigt werden. Da die Kombination von Bendamustin/Rituximab die am häufigsten verordnete Chemo-Immuntherapie bei vorbehandelten Patienten mit CLL darstellt, belegen diese Ergebnisse, dass die Mehrheit der Patienten im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie von der Ibrutinib-Therapie im Gesamtüberleben profitieren.

Dieser Effekt von Ibrutinib auf das **Überleben** der Patienten wird sogar noch übertroffen, wenn eine Ibrutinib-Monotherapie über einen adjustierten indirekten Vergleich über die Brücke Ofatumumab mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes verglichen wird. Je nach angewandter Methode beträgt die Risikoreduktion hier zwischen **90 %** (Bucher Methode) und **74 %** (Bayes'sche Netzwerk-Meta-Analyse).

Durch die beiden oben aufgeführten Vergleiche mit zwei randomisierten Ibrutinib Phase III-Studien wird der Überlebensvorteil von Ibrutinib gegenüber der für die Population 1a definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus einer *patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab*, belegt.

Dieser Effekt auf das Überleben der Patienten wird darüber hinaus auch hinsichtlich der Morbidität, gemessen am **progressionsfreien Überleben** (nach einem Jahr und zwei Jahren waren noch 86 % bzw. 74 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 51 % bzw. 19 % im Kontroll-Arm frei von einer Progression) und am **Ansprechen** auf die Therapie mit Ibrutinib, belegt. Hier zeigte sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Diese positiven Ergebnisse bei der Mortalität und Morbidität werden nicht durch eine eingeschränkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder durch vermehrte **unerwünschte Ereignisse** eingeschränkt. Bei Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten mit Ibrutinib zeigten sich hier keine größeren signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Ibrutinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nach AM-NutzenV §5 (Zusatznutzen) liegt bei der Zusammenschau der Ergebnisse für die Population der vorbehandelter CLL Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Dieser beträchtliche Zusatznutzen ergibt sich maßgeblich aus einem moderaten Überlebensvorteil und einer verbesserten Morbidität unter einer Mono- und unter einer Kombinationstherapie mit Ibrutinib und wird nicht durch eine eingeschränkte Lebensqualität oder durch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen beeinträchtigt. Da dieser Bewertung zwei randomisierte Phase III-Studien zugrunde liegen, ist die Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen mit mindestens einem **Hinweis** einzustufen. Damit liegt für die Population 1a in der Gesamtschau mindestens ein **Hinweis auf einen beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

### Population 1b

Für CLL Patienten, die nach einer Vorbehandlung nicht mehr für eine Chemotherapie geeignet sind (Population 1b), ergibt sich aus der Studie PCYC-1112-CA ein **erheblicher Überlebensvorteil**. Dieser Überlebensvorteil ergibt sich sowohl für Patienten, die nicht mehr für eine Purinanaloga-basierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) in Frage kommen als auch für Patienten, die doppelt refraktär sind und deshalb für keine weitere Chemotherapie mehr in Frage kommen. In der PCYC-1112-CA zeigt die ITT Analyse für die doppelt refraktären Patienten ein um **95 % reduziertes Risiko** unter einer Therapie mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab zu versterben. Dabei konnte eine statistische Signifikanz sowohl in der Gesamtpopulation (trotz eines *Cross-overs* von etwa 30 % der Patienten des Kontroll-Arms in den Ibrutinib-Arm) als auch in der Subpopulation der doppelt refraktären Patienten gezeigt werden. In der Gesamtpopulation betrug die Überlebensrate nach einem Jahr 90 % vs. 81 %. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass der Kontroll-Arm der Studie PCYC-1112-CA aus Ofatumumab bestand, was eine Übertherapie für die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* darstellt. Unter Beachtung der Verzerrung durch das *Cross-over* und der Übertherapie durch Ofatumumab gegenüber einer *Best-Supportive-Care* ist davon auszugehen, dass der wahre Überlebensvorteil von Ibrutinib noch deutlich über dem bereits erheblichen Überlebensvorteil liegt.

Darüber hinaus zeigte sich auch im Bereich der Morbidität, gemessen anhand des **progressionsfreien Überlebens (Ein-Jahresrate: 66 % vs. 6 %) und Ansprechens**, eine **deutliche Überlegenheit von Ibrutinib** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* (hier repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

Diese positiven Ergebnisse in der Mortalität und Morbidität werden nicht durch eine eingeschränkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder durch **unerwünschte Ereignisse** eingeschränkt. Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten mit Ibrutinib zeigten sich keine gravierenden signifikanten Unterschiede zwischen Ibrutinib und BSC (repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach AM-NutzenV §5 (Zusatznutzen) liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, der sich maßgeblich aus der erheblichen Reduktion des Risikos zu versterben ergibt. Dieser erhebliche Überlebensvorteil zusammen mit der verbesserten Morbidität unter Ibrutinib in der Population vorbehandelter CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie nicht mehr angezeigt ist, muss nicht durch eine eingeschränkte Lebensqualität oder durch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen herabgestuft werden. Da dieser Bewertung Ergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie zugrunde liegen, ist die Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen mit mindestens einem Hinweis einzustufen. Damit liegt für Ibrutinib in der Population 1b in der Gesamtschau mindestens ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

## Population 2

Die Population **der therapienaiven Patienten mit einer 17p-Deletion** oder TP53-Mutation (Population 2) stellt grundsätzlich eine Hochrisikogruppe dar. Diese Patientenpopulation hatte bisher keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen. Die überzeugenden Ergebnisse von Ibrutinib bei vorbehandelten Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation hat die europäische Zulassungsbehörde dazu veranlasst, von sich aus auch für unbehandelte Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine Zulassung zu erteilen. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse von Ibrutinib zu beurteilen.

Für die Population der Patienten in Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ergibt sich aus der Studie PCYC-1112-CA ein **Überlebensvorteil**. Trotz eines *Cross-overs* von etwa 30 % der Patienten des Kontroll-Arms in den Ibrutinib-Arm zeigt die ITT Analyse für die Patienten mit 17p-Deletion ein um **57 %** reduziertes Risiko unter einer Therapie mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab zu versterben. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass der Kontroll-Arm der Studie PCYC-1112-CA aus Ofatumumab bestand, was eine Übertherapie für die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* darstellt. Unter Beachtung der Verzerrung durch das *Cross-over* und der Übertherapie durch Ofatumumab gegenüber einer *Best-Supportive-Care* ist davon auszugehen, dass der wahre Überlebensvorteil von Ibrutinib noch deutlich über dem bereits erheblichen Überlebensvorteil liegt.

Darüber hinaus zeigte sich auch im Bereich Morbidität, gemessen anhand des **progressionsfreien Überlebens und Ansprechens**, eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* (hier repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

Diese positiven Ergebnisse bei der Mortalität und Morbidität werden nicht durch eine eingeschränkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder durch vermehrte **unerwünschte Ereignisse** eingeschränkt. Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten mit Ibrutinib zeigten sich keine größeren signifikanten Unterschiede zwischen Ibrutinib und *Best-Supportive-Care* (repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach AM-NutzenV §5 (Zusatznutzen) liegt für Ibrutinib ein erheblicher Zusatznutzen vor, der sich maßgeblich aus der Reduktion des Risikos zu versterben ergibt. Dieser in der Hochrisikogruppe der Patienten mit 17p-Deletion erzielte Überlebensvorteil ist vor dem Hintergrund der Unterschätzung des Therapieeffekts durch das *Cross-over* und die Übertherapie mit Ofatumumab als Vertreter für eine *Best-Supportive-Care* als erheblich einzustufen.

Dieser erhebliche Überlebensvorteil zusammen mit der verbesserten Morbidität unter Ibrutinib in einer Hochrisikopopulation wird nicht durch eine eingeschränkte Lebensqualität oder durch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen gemindert. Da dieser Bewertung Ergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie zugrunde liegen, ist die Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen mit mindestens einem Hinweis einzustufen. Damit liegt in der Gesamtschau für die Population 2 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ibrutinib vor.

### **Anwendungsgebiet B (MCL)**

Ibrutinib stellt für Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom eine bedeutende Therapieoption dar. Im Vergleich zu der einzigen explizit für das rezidivierte und refraktäre MCL zugelassenen Therapie mit Temozolomid führte Ibrutinib zu einer zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht signifikanten Verlängerung der Lebenserwartung. Nach einem Jahr lebten noch **68 % der Patienten im Ibrutinib-Arm während es nur 61 % im Temozolomid-Arm** waren. Die Therapie mit Ibrutinib reduzierte gegenüber einer Therapie mit Temozolomid das Risiko zu versterben um 24 % und verlängerte das **mediane progressionsfreie Überleben** signifikant von **6,2 Monate auf 14,6 Monate**.

Diese Verlängerung der Lebenserwartung war mit einer **signifikant besseren Morbidität** der Ibrutinib-Patienten, gemessen anhand des **selbsteingeschätzten Gesundheitszustandes**, der **Symptome**, der progressionsfreien Zeit, der **Gabe von Transfusionen** und der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie vergesellschaftet.

Diese signifikanten Ergebnisse in der Morbidität spiegeln sich auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. So führte eine Ibrutinib-Therapie zu einer **signifikant schnelleren Erholung und signifikant langsameren Verschlechterung der Lebensqualität** gemessen anhand des validierten krankheitsspezifischen FACT-Lym Fragebogens.

Diese positiven Aspekte in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen im Einklang mit dem Auftreten von **Nebenwirkungen**, die im Ibrutinib-Arm nach Korrektur der Expositionszeit **signifikant seltener** auftraten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese gegenüber Temsirolimus als Vertreter der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV, insbesondere der Abschwächung schwerwiegender Symptome, der moderaten Verlängerung der Lebensdauer, der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung sowie der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen stellt einen *beträchtlichen* Zusatznutzen dar.

Aufgrund der zugrundeliegenden Datenbasis, bestehend aus einer randomisiert kontrollierten Vergleichsstudie und zweier einarmiger Studien mit konsistenten Ergebnissen, liegt hier als Wahrscheinlichkeit für den **beträchtlichen Zusatznutzen ein Hinweis** vor.

### **Anwendungsgebiet C (MW)**

Für Patienten mit Morbus Waldenström, die eine Erstlinientherapie benötigen und nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen oder die an einem vorbehandelten Morbus Waldenström leiden, stellt eine Behandlung mit Ibrutinib eine bedeutende Therapieoption dar.

Nach 18 Monaten lebten noch **95 % der mit Ibrutinib behandelten Patienten**. Im Vergleich zu historischen Daten konnte eine Reduktion des **Risikos zu versterben um 75 %** ermittelt werden.

Auf eine Therapie mit Ibrutinib **sprachen bis zu 90 % der Patienten an**. Zudem konnte bei **fast allen Patienten mit Splenomegalie ein Rückgang der Splenomegalie** festgestellt werden, was eine Reduktion der Krankheitslast für die Patienten bedeutet. Diese positiven Ergebnisse in den Nutzendimensionen *Mortalität* und *Morbidität* gehen mit einem verträglichen Nebenwirkungsprofil einher.

Aufgrund der sehr begrenzten zugelassenen Therapiealternativen beim Morbus Waldenström stellt eine Therapie mit Ibrutinib für sich genommen schon einen Zusatznutzen dar.

Die Daten zur Wirksamkeit wurden in der Studie PCYC-1118E bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Morbus Waldenström erzielt. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die beobachtete Wirksamkeit von Ibrutinib bei zuvor unbehandelten Morbus Waldenström-Patienten nicht schlechter als die bei vorbehandelten Patienten ist. Diese Annahme beruht auf vielen unabhängigen Studien beim Morbus Waldenström und auch bei anderen indolenten B-NHL, die zeigen, dass die Wirksamkeit von Therapieansätzen im Rezidiv eher schlechter ist als in der Primärtherapie. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die in der Studie PCYC-1118E gewonnenen Daten bei vorbehandelten Patienten auf Patienten in Erstlinientherapie, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen, übertragbar sind. Diese Patienten erhalten durch Ibrutinib überhaupt erst eine Behandlungsoption.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die noch laufende vergleichende Phase III-Studie „*A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenström’s Macroglobulinemia*” (PCYC-1127-CA) im Anwendungsgebiet des unbehandelten und vorbehandelten Morbus Waldenström wird diese Einschätzung mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigen.

Angesichts der zugrundeliegenden Evidenz liegt ein Anhaltspunkt für einen *nicht quantifizierbaren* Zusatznutzen mit der *Mindestausprägung beträchtlich* vor.

## **1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### **Anwendungsgebiet A (CLL)**

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.

Die Zielpopulation von Ibrutinib umfasst demnach alle nicht-vorbehandelten CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und alle vorbehandelten Patienten mit CLL. Unter Chemo-Immuntherapie wird die Kombination einer Chemotherapie (z. B. Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin) mit einem Antikörper, in der Regel Rituximab, verstanden.

### **Anwendungsgebiet B (MCL)**

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). Die Zielpopulation von Ibrutinib umfasst danach alle vorbehandelten Patienten mit MCL.

### **Anwendungsgebiet C (MW)**

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Die Zielpopulation von Ibrutinib umfasst nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten mit Morbus Waldenström. Bei nicht-vorbehandelten Patienten ist die Zulassung beschränkt auf Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Unter Chemo-Immuntherapie wird die Kombination einer Chemotherapie (z. B. Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin) mit einem Antikörper, in der Regel Rituximab, verstanden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

**Anwendungsgebiet A (CLL)**

In der **Erstlinientherapie**, als auch in der **Rezidivtherapie** besteht mit den bislang etablierten Therapien ein ungedeckter Bedarf für zielgerichtete Therapien. Hierbei ist es besonders wichtig, dass die Therapien auch bei Vorhandensein einer 17p-Deletion wirksam sind, so dass das Auftreten von 17p-Deletion-Subklonen nicht begünstigt wird.

Auch für Patienten mit **rezidivierter oder refraktärer CLL** ohne 17p-Deletion bieten die etablierten Therapien nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, deren Erkrankung unter der Therapie fortschreitet, die ein Frührezidiv nach Erstlinientherapie (< 24 - 36 Monate) erleiden und für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind.

Der oben skizzierte Bedarf soll durch den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib gedeckt werden. Er soll in erster Linie das Gesamtüberleben der Patienten bei einer guten Verträglichkeit der Therapie ohne Auswirkungen auf die Lebensqualität verbessern und er soll Patienten mit einer 17p-Deletion eine Therapieoption bieten. Dieses Potenzial von Ibrutinib wird von der Fachgesellschaft DGHO bereits gesehen. Sie hat Ibrutinib im November 2014 als Empfehlung in die DGHO-Leitlinie aufgenommen.

Ibrutinib greift mit einem völlig neuen Wirkmechanismus in die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Erkrankung ein. Ibrutinib ist der erste Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase, der zielgerichtet angreift und so als eine neue Option für die Versorgung von CLL-Patienten verfügbar ist. Das oral einzunehmende kleine Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisherigen Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den intravenös zu applizierenden Immuntherapien mit Antikörpern.

Ibrutinib hat das Potenzial den oben skizzierten therapeutischen Bedarf der therapienaiven und rezidivierten/refraktären Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion und den der rezidivierten und refraktären CLL-Patienten zu decken. Ibrutinib hat bereits heute aufgrund seiner guten Verträglichkeit und der hohen Wirksamkeit bereits als Monosubstanz (keine Kombination mit einem monoklonalen Antikörper obligat vorgeschrieben) einen hohen Stellenwert in der Versorgung.

### **Anwendungsgebiet B (MCL)**

Das MCL ist durch einen ungünstigen Verlauf gekennzeichnet. Obwohl mit den gängigen Erstlinientherapien in der Regel hohe Ansprechraten erzielt werden, bleibt die Erkrankung dennoch inkurabel. Nahezu alle Patienten rezidivieren relativ früh und überleben nach der Erstdiagnose im Median nur ca. vier bis fünf Jahre. Deshalb besteht das Therapieziel bei rezidierten/refraktären MCL-Patienten in einem möglichst langen progressionsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben.

Während das Gesamtüberleben und die Symptomatik der Patienten in der Erstlinientherapie in den vergangenen Jahren verbessert werden konnten, sind das Gesamtüberleben und die Symptomatik nach einem Rezidiv immer noch unbefriedigend. Sie nehmen zudem von Rezidiv zu Rezidiv deutlich ab. Dies erklärt sich durch eine Zunahme der Chemotherapieresistenz. Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit refraktärem oder rezidiertem MCL beträgt ab Diagnosestellung bisher nur ein bis zwei Jahre.

In der EU ist neben Ibrutinib nur Temsirolimus explizit zur Behandlung eines rezidierten oder refraktären MCL zugelassen. Temsirolimus wurde basierend auf den Daten einer Phase III-Studie im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie zur intravenösen Anwendung als Monotherapie bei rezidierten und/oder refraktären MCL-Patienten zugelassen. Temsirolimus zeigt gegenüber einer patientenindividuellen Therapie einen Vorteil im progressionsfreien Überleben, aber keinen Unterschied im Gesamtüberleben und es ist mit einer hohen Toxizität verbunden (Grad 3/4 Nebenwirkungen traten bei 89 % der Patienten auf).

Zusammengefasst gibt es derzeit für rezidierte/refraktäre MCL-Patienten, die nicht mehr für eine Stammzelltransplantation oder erneute Chemo-Immuntherapien in Frage kommen, nur unzureichend effektive und verträgliche Therapieoptionen. Dies konstatiert schließlich auch der G-BA, da er eine Patienten-individuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib zur Behandlung des rezidierten/refraktären MCL definiert hat.

Den Behandlungsbedarf nach effektiveren und besser verträglichen Therapien soll Ibrutinib als der erste auf dem Markt befindliche Vertreter von Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren decken. Ibrutinib hat unter anderem eine Zulassung zur Therapie des rezidierten oder refraktären MCL. Als oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über eine höhere Effektivität und bessere Verträglichkeit gegenüber den sogenannten *Pathway*-Inhibitoren wie Temsirolimus.

### **Anwendungsgebiet C (MW)**

Der therapeutische Bedarf ergibt sich in erster Linie aus der begrenzten Anzahl explizit für die Erkrankung Morbus Waldenström zugelassener Medikamente sowie den mit ihnen verbundenen Nebenwirkungen. Neben den explizit für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassenen Wirkstoffen Chlorambucil und Prednison/Prednisolon stehen zusätzlich nur Wirkstoffe mit einer allgemeinen Zulassung für das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) zur Verfügung. Diese sind im Rahmen ihrer Zulassung nicht explizit in der Indikation des Morbus Waldenström getestet worden. Damit ist die Anzahl grundsätzlich zugelassener Wirkstoffe sehr limitiert.

Von den als Monotherapie in der Erstlinien-Behandlung eingesetzten Substanzen Chlorambucil, Fludarabin und Rituximab weist alleinig Chlorambucil eine Zulassung auf. Allerdings ist es im direkten Vergleich Fludarabin unterlegen.

Die in den DGHO-Leitlinien empfohlene Behandlung einer Monotherapie mit Rituximab ist in diesem Anwendungsgebiet nicht zugelassen und zudem mit einer Erhöhung der IgM-Werte assoziiert. Für Patienten in späteren Linien gibt es keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit der eingesetzten Monotherapien.

Keine der derzeit verfügbaren Substanzen bietet eine zufriedenstellende Wirksamkeit oder verlängert das Überleben. Darüber hinaus treten bei Anwendung der genannten Substanzen patientenrelevante Nebenwirkungen, wie z. B. Myelosuppressionen und periphere Neuropathien auf. Das grundsätzliche Problem der verfügbaren Therapien - insbesondere der zytostatischen Therapieoptionen - ist, dass sie mit jeder erneuten Behandlung an Wirksamkeit verlieren und die Knochenmarksreserven sowie die Fähigkeit zur Wiederherstellung einer normalen Immunabwehr weiter erschöpfen. Dies führt immer wieder zu Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien, die zusätzliche, unterstützende Maßnahmen erforderlich machen. Oftmals wird deshalb keine Therapie verschrieben und der Patient nur einer Beobachtung unterzogen.

Darüber hinaus ist die Gabe von Chemotherapien mit einer langfristigen Entstehung von bösartigen Zweiterkrankungen assoziiert, was bei der Wahl der Therapie zu berücksichtigen ist. So betrug die kumulative sechs-Jahresinzidenz an Zweitmalignomen für das zur Morbus Waldenström-Therapie zugelassene Chlorambucil insgesamt 20,6 %. Die Vermeidung dieser therapieassoziierten Spätfolgen ist insbesondere vor dem Hintergrund des indolenten Verlaufs des Morbus Waldenström mit fünf-Jahresüberlebensraten von 36 % in der Hochrisikogruppe und 87 % in der Niedrigrisikogruppe klinisch von besonderer Relevanz. Dies wird durch Ergebnisse der Analysen der SEER-Datenbank bestätigt. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Morbus Waldenström im Vergleich zur Normalbevölkerung ein um 49 % erhöhtes Risiko für das Auftreten von Zweittumoren haben und darüber hinaus für die analysierten Zweitmalignome (Kolorektal-Karzinom, Melanom, NHL und das DLBCL) ein schlechteres Gesamtüberleben aufweisen als Kontrollpatienten mit diesen Malignomen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine aktuelle Analyse von deutschen Krankenkassendaten zeigt ebenfalls eine sehr hohe Prävalenz von Zweittumoren. Dort wurden bei 62 % aller Patienten mit Morbus Waldenström weitere onkologische Diagnosen kodiert.

Bei Patienten mit gutem oder eingeschränktem Allgemeinzustand soll nach Empfehlung der ESMO-Leitlinie die Behandlung im Rahmen klinischer Studien geprüft werden. Dies unterstreicht, dass die bisher verfügbaren therapeutischen Optionen zur Versorgung von Patienten mit Morbus Waldenström inadäquat sind.

Insgesamt ergibt sich der therapeutische Bedarf an weiteren Substanzen mit neuem Wirkmechanismus aus der begrenzten Anzahl explizit für Morbus Waldenström zugelassener Medikamente, durch die mangelnde Wirksamkeit der vorhandenen therapeutischen Optionen und durch die mit der Chemotherapie assoziierten Akut- und Langzeit-Toxizität.

Dieser Bedarf soll durch eine Therapie mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib gedeckt werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CLL	5.000 (2.200 - 7.800)
	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	250 (200 - 300)
	Erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie Chemotherapie	3.569 (1.503 - 5.635)
	Erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie keine Chemotherapie	1.181 (497 - 1.865)
B	MCL	1.924 (1.146 - 2.296)
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom	
C	MW	711 (425 - 998)
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit MW die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind	29 (17 - 40)
	Vorbehandelte Patienten mit MW	683 (408 - 958)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet			Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	G-BA Population			
A	CLL	1a	Erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie Chemotherapie	Beträchtlich	3.569 (1.503 - 5.635)
		1b	Erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie keine Chemotherapie	Erheblich	1.181 (497 - 1.865)
		2	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Erheblich	250 (200 - 300)
B	MCL		Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom	Beträchtlich	1.924 (1.146 - 2.296)
C	MW		Nicht-vorbehandelte Patienten mit MW die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind	Nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung beträchtlich	29 (17 - 40)
			Vorbehandelte Patienten mit MW	Nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung beträchtlich	683 (408 - 958)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	JTK/Patient	JTK/Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	CLL	5.000 (2.200 - 7.800)	85.035,48 €	425.177.400,00 € (187.078.056,00 €- 663.276.744,00 €)
	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind (Teilpopulation 2)	250 (200 - 300)		21.258.870,00 € (17.007.096,00 €- 25.510.644,00 €)
	Erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie Chemotherapie (Teilpopulation 1a)	3.569 (1.503 - 5.635)		303.491.628,10 € (127.808.326,40 €- 479.174.929,80 €)
	Erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie keine Chemotherapie (Teilpopulation 1b)	1.181 (497 - 1.865)		100.426.901,80 € (42.262.633,56 €- 158.591.170,20 €)
B	MCL	1.924 (1.146 - 2.296)	112.991,44 €	217.395.530,50 € (129.488.190,20 €- 259.428.346,20 €)
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	JTK/Patient	JTK/Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	MW	711 (425 - 998)	85.035,48 €	60.460.226,28 € (36.140.079,00 €- 84.865.409,04 €)
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit MW die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind	29 (17 - 40)		2.466.028,92 € ( 1.445.603,16 €- 3.401.419,20 €)
	Vorbehandelte Patienten mit MW	683 (408 - 958)		58.079.232,84 € (34.694.475,84 €- 81.463.989,84 €)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
703.033.156,70 €(352.706.325,10 €- 1.007.570.499,00 €)

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	CLL	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	85.035,48 €	21.258.870,00 € (17.007.096,00 €- 25.510.644,00 €)
		Erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie Chemotherapie	85.035,48 €	303.491.628,10 € (127.808.326,40 €- 479.174.929,80 €)
		Erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie keine Chemotherapie	85.035,48 €	100.426.901,80 € (42.262.633,56 €- 158.591.170,20 €)
B	MCL	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom	112.991,44 €	217.395.530,50 € (129.488.190,20 €- 259.428.346,20 €)
C	MW	Nicht-vorbehandelte Patienten mit MW die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind	85.035,48 €	2.466.028,92 € (1.445.603,16 €- 3.401.419,20 €)
		Vorbehandelte Patienten mit MW	85.035,48 €	58.589.445,72 € (34.694.475,84 €- 81.463.989,84 €)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-20 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-19.

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
703.033.156,70 €(352.706.325,10 €- 1.007.570.499,00 €)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	CLL	Anwendungsgebiet 1 – Teilpopulation 1a			
		BR	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	28.541,40 € + Zusatzkosten 3.111,16 € <b>= 31.652,56 €</b>	3.569 x 28.541,40 € = 101.864.256,60 €  + Zusatzkosten 11.103.730,04 € <b>= 112.967.986,60 €</b>
		R-CHOP	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	22.559,82 € + Zusatzkosten 3.843,82 € <b>= 26.403,64 €</b>	3.569 x 22.559,82 € = 80.515.997,58 €  + Zusatzkosten 13.718.593,58 € <b>= 94.34.591,16 €</b>
		Chlorambucil + Rituximab	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	22.639,08 € + Zusatzkosten 1.679,44 € <b>= 24.318,52 €</b>	3.569 x 22.639,08 € = 80.798.896,52 €  + Zusatzkosten 5.993.921,36 € <b>= 86.792.797,88 €</b>
		FCR	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	26.680,12 € + Zusatzkosten 4.826,50 € <b>= 31.506,62 €</b>	3.569 x 26.680,12 € = 95.221.348,28 €  + Zusatzkosten 17.225.778,50 € <b>= 112.447.126,80 €</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro	Jahres-therapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Idelalisib + Rituximab	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	93.799,74 €  + Zusatzkosten 2.252,12 €  <b>= 96.051,86 €</b>	3.569 x 93.799,74 € = 334.771.272,06 €  + Zusatzkosten 8.037.816,28 €  <b>= 342.809.088,34 €</b>
Anwendungsgebiet 1 – Teilpopulation 1b					
		Idelalisib + Rituximab	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	93.799,74 €  + Zusatzkosten 2.252,12 €  <b>= 96.051,86 €</b>	1.181 x 93.799,74 € = 110.777.492,94 €  + Zusatzkosten 2.659.753,72 €  <b>= 113.437.246,66 €</b>
		Ofatumumab	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	67.325,32 €  + Zusatzkosten 2.764,53 €  <b>= 70.089,85 €</b>	1.181 x 67.325,32 € = 79.511.202,92 €  + Zusatzkosten 3.264.909,93 €  <b>= 82.776.112,85 €</b>
		BSC	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Anwendungsgebiet 2					
		Idelalisib + Rituximab	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	93.799,74 €  + Zusatzkosten 2.252,12 €  <b>= 96.051,86 €</b>	250 x 93.799,74 € = 23.449.935,00 €  + Zusatzkosten 563.030,00 €  <b>= 24.012.965,00 €</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro	Jahres-therapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		BSC	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
B	MCL	R-FCM	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	33.107,40 €  + Zusatzkosten 5.254,00 € <b>= 38.361,40 €</b>	1.924 x 33.107,40 € = 63.698.637,60 €  + Zusatzkosten 10.108.696,00 € <b>= 73.807.333,60 €</b>
		Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	187.274,12 €  + Zusatzkosten 8.988,32 € <b>= 196.262,44 €</b>	1.924 x 187.274,12 € = 360.315.406,90 € + Zusatzkosten 17.293.527,68 € <b>= 377.608.934,60 €</b>
C	MW	Chlorambucil Monotherapie (kontinuierlich)	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	1.956,40 €  + Zusatzkosten 466,67 € <b>= 2.423,07 €</b>	711 x 1.956,40 €= 1.391.000,40 €  + Zusatzkosten 331.802,37 € <b>= 1.714.981,77 €</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro	Jahres-therapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Chlorambucil Monotherapie (intermittierend)	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	1.013,40 €  + Zusatzkosten 466,67 €  <b>= 1.480,07 €</b>	711 x 1.013,40 € = 720.527,40 €  + Zusatzkosten 331.802,37 €  <b>= 1.052.329,77 €</b>
		R-FCM	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	27.853,40 €  + Zusatzkosten 5.254,00 €  <b>= 33.107,40 €</b>	683 x 27.853,40 € = 19.023.872,20 €  + Zusatzkosten 3.588.482,00 €  <b>= 22.612.354,20 €</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Mit Bezug auf die aktuelle Fachinformation von IMBRUVICA® ergeben sich folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat. Folgende Indikationen sind zugelassen: Zur Behandlung erwachsener Patienten mit a) rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), b) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei Nicht-Eignung einer Chemo-Immuntherapie, c) Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie, bei Nicht-Eignung einer Chemo-Immuntherapie. Die empfohlene einmal tägliche Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström und der chronischen lymphatischen Leukämie beträgt 420 mg (drei Kapseln), und des Mantelzell-Lymphoms 560 mg (vier Kapseln).

IMBRUVICA® soll einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Kapseln weder öffnen, verkleinern noch zerkauen. IMBRUVICA® nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft einnehmen.

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition. Die Dosis von IMBRUVICA® bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen und/oder starken CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich (eine Kapsel) reduzieren oder bis zu sieben Tage unterbrechen.

Bei Nicht-Einnahme einer Dosis zur vorgesehenen Zeit, Nachholen so bald wie möglich am selben Tag. Fortsetzung des üblichen Einnahmeschemas am nächsten Tag. Keine zusätzliche Einnahme zusätzlicher Kapseln, einnehmen am Folgetag, um versäumte Dosis nachzuholen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Toxizität (hämatologisch und nicht hämatologisch) Unterbrechung der Therapie abhängig u. a. vom Schweregrad. Detaillierte indikationsspezifische Dosisanpassungen einschließlich klinischer Konditionen zur Therapiewiederaufnahme sind der Fachinformation zu entnehmen. Bei leichten bis mäßige Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung; Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatininspiegelüberprüfungen. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen engmaschige Toxizitätsanzeichenüberwachung. Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung Empfehlungen für niedrigeren Dosierungen beachten, einschließlich Beachtung von Toxizitätsanzeichen. Nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung anwenden.

Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen beachten. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, Vitamin-E-Präparaten vermeiden. Besondere Sorgfalt bei Therapie mit Antikoagulantien. Therapieunterbrechung bei chirurgischen Eingriffen beachten. Erwägen einer Therapieunterbrechung bei Leukostase; Maßnahmen wie Überwachung, Hydratation, Leukopherese erwägen. Überwachung hinsichtlich Infektionsmanifestation, monatliche Blutbildkontrolle auf Zytopenien. Regelmäßige kardiale Untersuchungen auf Vorhofflimmern, auch bei auftretender kardialer Symptomatik. Alternativbehandlungen erwägen bei Vorhofflimmern und Antikoagulantientherapie. Risikoabwägung bei Patienten mit verkürztem QT-Intervall. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft. Unterbrechung während Stillzeit.