

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: 23.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zusammenfassung der in der Europäischen Union zugelassenen Arzneimittel für die Erstlinientherapie der CLL .....	9
Tabelle 1-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 2 (adjustierter indirekter Vergleich PCYC-1115/1116-CA Gesamtpopulation vs. CLL11 und COMPLEMENT 1).....	15
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie PCYC-1115-CA (Population 3).....	20
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom P450
D	Tag
d. h.	Das heißt
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
HR	<i>Hazard Ratio</i> (Sterberisiko)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	<i>Independent Review Committee</i>
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
M	Männlich
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Mg	Milligramm
N	Anzahl
n. e.	Nicht erreicht
Nr.	Nummer
OR	<i>Odds Ratio</i> (Chancenverhältnis)
ORR	<i>Overall Response Rate</i> (Gesamtansprechrage)
OS	<i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)
p	<i>Probability</i>
PFS	<i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (Randomisierte kontrollierte Studie)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
s.	Siehe
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
W	Weiblich
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. Ina Rudolph
<b>Position:</b>	Director Health Economics, Market Access & Reimbursement
<b>Adresse:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland
<b>Telefon:</b>	02137-9557156
<b>Fax:</b>	02137-955931
<b>E-Mail:</b>	Janssen_HEMAR@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

Tyrosinkinase-Inhibitoren sind neuartige Wirkstoffe, die bisher vor allem bei Tumorerkrankungen zum Einsatz kommen. Im engeren Sinne werden darunter chemische Substanzen verstanden, die meistens sogenannte *Designer Drugs* sind, die speziell für die Hemmung von bestimmten Tyrosinkinasen entworfen und optimiert wurden.

Seit etwa den 1990er Jahren ist bekannt, dass dysregulierte Tyrosinkinasen häufig eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Tumorerkrankungen spielen. So wurde das Konzept entwickelt, diese Tyrosinkinasen spezifisch mit Inhibitoren zu hemmen, um die Tumorerkrankung damit zu behandeln. Es hat sich bereits bei anderen chronischen Leukämien und auch bei malignen Lymphomen gezeigt, dass so, sehr erfolgreich, direkt an der Ursache der Erkrankung angesetzt werden kann.

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 oral verfügbarer, selektiver 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. Derzeit ist Ibrutinib der einzige zur klinischen Anwendung zugelassene Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

### Pharmakologische Abgrenzung von Ibrutinib

Die nachfolgende Tabelle enthält die in der Europäischen Union zugelassenen Therapieregime für Patienten mit noch unbehandelter CLL.

Tabelle 1-5: Zusammenfassung der in der Europäischen Union zugelassenen Arzneimittel für die Erstlinientherapie der CLL

Arzneimittel/ Zulassungsjahr	Indikation
Ibrutinib 2014	Zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind
Ibrutinib Seit 2016	Als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
Idelalisib + Rituximab 2014	In Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit (CLL) 17p-Deletion oder einer TP53- Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind
Idelalisib + Rituximab 2016	Zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde
Ofatumumab mit Chlorambucil oder Bendamustin 2014	In Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin für die Behandlung von Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind.
Obinutuzumab mit Chlorambucil 2014	In Kombination mit Chlorambucil bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind
Rituximab 2010	CLL (In Kombination mit Chemotherapie für die Behandlung von Patienten mit bisher unbehandelter und rezidivierender/refraktärer chronisch lymphatischer Leukämie)
Bendamustin 2008	Primärtherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist
Cyclophosphamid 1959	CLL

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittel/ Zulassungsjahr	Indikation
Chlorambucil 1957	CLL
Fludarabin 1994	CLL

**Idelalisib**

Ibrutinib und Idelalisib gehören beide zur Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Ibrutinib ist ein oral verfügbarer Inhibitor der BTK. Idelalisib ist ein oraler Inhibitor der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) Delta. Während die BTK vorrangig in B-Zellen aktiv ist, wird die PI3K nicht nur in B-Zellen, sondern auch in anderen Immunzellen (T- und NK-Zellen) exprimiert. Die Unterschiede im Nebenwirkungsprofil beider Substanzen lassen sich möglicherweise durch die unterschiedliche Wirkweise beider Substanzen erklären. Ein weiterer Unterschied zu Idelalisib ist die orale Gabe von Ibrutinib als Monotherapie. Idelalisib muss in Europa in Kombination mit einer Rituximab-Infusionslösung verabreicht werden, wohingegen Ibrutinib in bestimmten Indikationen als Mono- oder als Kombinationstherapie gegeben werden kann. Bei Ibrutinib ist im Gegensatz zu Idelalisib bei der Applikation also auch kein Arzt- oder Krankenhausbesuch notwendig.

**Rituximab**

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper (IgG-1-kappa Immunglobulin) gegen das Oberflächenantigen CD20. Dieses Oberflächenantigen wird hauptsächlich von B-Lymphozyten exprimiert und ist auf gut- und bösartigen Lymphozyten nachweisbar.

**Ofatumumab**

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

**Obinutuzumab**

Bei Obinutuzumab 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 Kohlenhydratanteile 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.

Alle weiteren zugelassenen Substanzen zur Therapie der CLL sind bezogen auf den Wirkmechanismus nicht mit Ibrutinib vergleichbar. Hierbei handelt es sich um zytostatisch/zytotoxisch eher unspezifisch auf eine Tumorzelle wirksame Chemotherapeutika. Aus diesem Grund besteht weiterer Bedarf an neuen Substanzen, die die malignen B-Zellen sehr spezifisch und hoch wirksam hemmen und dabei über ein gutes Nebenwirkungsprofil verfügen.

### 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 1-6 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 1-6: 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® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	26.05.2016	A
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 1-7 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 1-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.	21.10.2014
IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).	21.10.2014
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

#### 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 1-8 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 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	1. FCR geeignet	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
	2. FCR nicht geeignet	Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus
	3. Chemo-Immuntherapie nicht geeignet	Best-Supportive-Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*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 25.11.2015 fand eine Beratung beim G-BA zu dem bei der Europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA) eingereichten Zulassungstext von Ibrutinib statt (Vorgangsnummer 2015-B-137 Ibrutinib). Dieses Beratungsgespräch diente der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie von Patienten mit CLL. In diesem Beratungsgespräch wurden für Anwendungsgebiet A die oben aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt.

## 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®) als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen*. Diese wurden in den dem Dossier zugrunde liegenden Studien weiter operationalisiert.

### **Population 1**

Bei Population 1 handelt es sich laut G-BA um nicht vorbehandelte CLL-Patienten, die für eine FCR-Therapie geeignet sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde FCR festgesetzt.

Für die Population 1 ist die Evidenzgenerierung noch nicht abgeschlossen. Derzeit läuft noch eine Studie, in der Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegen FCR verglichen wird. Da auch eine systematische Literaturrecherche keine der Zielpopulation zuzuordnende Studie lieferte, können weder direkte noch adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt werden. Eine abschließende Bewertung kann daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfolgen.

Die Zulassung für die Population 1 erfolgte auf der Basis der Studie PCYC-1115-CA. Die EMA erteilte eine Zulassung für die Population 1, obwohl die Studie bei FCR-ungeeigneten Patienten durchgeführt wurde. Die EMA stellt in ihrem *Assessment Report* fest, dass die deutlich besseren Ergebnisse, einschließlich des Gesamtüberlebens und der Ansprechrate gegenüber Chlorambucil, die grundsätzlich eine gute interne Konsistenz aufweisen, als klinisch relevant gelten. Sie stellt ferner fest, dass die Größe des Effekts in dieser Studie, was auch von früheren Ergebnissen bei der Behandlung von Patienten mit Deletion 17p unterstützt wird, ebenfalls auf eine klinisch relevante Wirkung bei fitten Patienten, die für verschiedene Chemo-Immuntherapien in Frage kommen, hinweist. Dies wird durch die relativ gute Verträglichkeit von Ibrutinib als Monotherapie unterstützt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die EMA führt weiter aus, dass aus dem positiven Nutzen/Risikoprofil bei nicht vorbehandelten Patienten geschlossen werden kann, dass auch bei Patienten, die für FCR geeignet sind, die Verwendung von Ibrutinib die Wirksamkeit der nachfolgenden Therapien nicht beeinflusst. Auch wenn die relative Wirksamkeit im Vergleich zu Chemo-Immuntherapien der Erstlinie derzeit nicht bekannt ist, so zeigen nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, dass eine Monotherapie mit Ibrutinib eine vernünftige Alternative, unabhängig von Fitness-Status und Zytogenetik, unter den Erstlinienoptionen für Patienten mit CLL zu sein scheint.

Für Population 1 läuft zurzeit noch eine Studie, bei der die Kombination von Ibrutinib mit Rituximab gegenüber FCR verglichen wird. Zum jetzigen Zeitpunkt können deshalb noch keine Daten im direkten Vergleich zu FCR vorgelegt werden. Da eine systematische Literaturrecherche ebenfalls keine der Zielpopulation zuzuordnende Studie lieferte, kann zum jetzigen Zeitpunkt auch kein indirekter Vergleich vorgelegt werden. In einer Netzwerk-Meta-Analyse der *Cochrane Collaboration Group* wird Ibrutinib bisher nicht berücksichtigt, da diese vor Publikation der Studienergebnisse der PCYC-1115-CA durchgeführt wurde. Zurzeit wird diese Netzwerkmetaanalyse aktualisiert und um Ibrutinib ergänzt.

Eine abschließende Bewertung der **Population 1** kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht erfolgen.

### **Population 2**

Die Bewertung für die **Population 2** erfolgt auf der Basis der Studie PCYC-1115/1116-CA. Dabei wird die gesamte Studienpopulation herangezogen.

Population 2 umfasst Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR, jedoch für andere Chemo-Immuntherapien geeignet sind. Als zVT wurde eine Chemo-Immuntherapie festgesetzt. Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) werden hier verschiedene Chemotherapien in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper empfohlen:

- Ofatumumab + Bendamustin
- Ofatumumab + Chlorambucil
- Obinutuzumab + Chlorambucil
- Rituximab + Bendamustin
- Rituximab + Chlorambuci

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die randomisierte kontrollierte Phase III-Studie PCYC-1115/1116-CA testete die Wirkung von Ibrutinib gegen Chlorambucil. 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*.

Da keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der festgelegten zVT existieren, erfolgt die Bewertung dieser Teilpopulation auf Basis adjustierter indirekter Vergleiche mit den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1, in dem Ibrutinib (PCYC-1115/1116-CA) über den Brückenkomparator Chlorambucil gegenüber den folgenden von der zVT umfassten chemoimmuntherapeutischen Interventionen verglichen wird:

- Obinutuzumab + Chlorambucil (CLL11)
- Rituximab + Chlorambucil (CLL11)
- Ofatumumab + Chlorambucil (COMPLEMENT 1)

Der vorgelegte indirekte Vergleich wurde nach der Bucher-Methodik adjustiert, die nach IQWiG Methodenpapier eine valide Methodik darstellt.

Der indirekte Vergleich wird für den ersten Datenschnitt (18,4 Monate) der Studie PCYC1115/1116-CA für die Endpunkte Mortalität, Morbidität (PFS) und Nebenwirkungen (DAE) dargestellt. Für den von der amerikanischen Behörde *Food & Drug Administration* (FDA) beauftragten zweiten Datenschnitt (28,1 Monate) liegen aufgrund der spezifischen Anforderung lediglich Daten zum Gesamtüberleben vor, die im indirekten Vergleich verwendet wurden.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 2 (adjustierter indirekter Vergleich PCYC-1115/1116-CA Gesamtpopulation vs. CLL11 und COMPLEMENT 1).

Endpunkt		Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)	Zusatznutzen
<b>Mortalität (Gesamtüberleben)</b>			
<b>PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11</b>			
<b>Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil</b>			
Adjustierter Indirekter Vergleich	18 Monate	HR: 0,4; 95 %-KI: (0,1; 1,6)	<b>beträchtlich</b>
Adjustierter Indirekter Vergleich	28 Monate, ITT	HR: 1,08; 95 %-KI: (0,42; 2,76)	
Adjustierter Indirekter Vergleich	28 Monate, CO-Korrektur RPSFT	HR: 0,63; 95 %-KI: (0,23; 1,72) <sup>a</sup>	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)	Zusatznutzen	
<b>Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	18 Monate	<b>HR: 0,25; 95 %-KI: (0,06; 0,97)</b>		
Adjustierter Indirekter Vergleich	28 Monate, ITT	HR: 0,67; 95 %-KI: (0,27; 1,64)		
Adjustierter Indirekter Vergleich	28 Monate, CO-Korrektur RPSFT	HR: 0,49; 95 %-KI: (0,18; 1,33) <sup>a</sup>		
<b>PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1</b>				
<b>Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	18 Monate	<b>HR: 0,18; 95 %-KI: (0,05; 0,67)</b>		
Adjustierter Indirekter Vergleich	28 Monate, ITT	HR: 0,48; 95 %-KI: (0,21; 1,15)		
Adjustierter Indirekter Vergleich	28 Monate, CO-Korrektur RPSFT	<b>HR: 0,33; 95 %-KI: (0,12; 0,88)<sup>a</sup></b>		
<b>Morbidität (PFS)</b>				
<b>PCYC-1115-CA vs. CLL11</b>				
<b>Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich		HR: 0,85; 95 %-KI: (0,43; 1,67)	beträchtlich	
<b>Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich		<b>HR: 0,35; 95 %-KI: (0,18; 0,67)</b>		
<b>PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1</b>				
<b>Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich		<b>HR: 0,28; 95 %-KI: (0,15; 0,51)</b>		
<b>Nebenwirkungen</b>				
<b>PCYC-1115-CA vs. CLL11</b>				
<b>Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	Jegliches UE CTC-Grad $\geq 3$	OR: 0,7; 95 %-KI: (0,35; 1,37)	Kein Schaden	
<b>Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	Jegliches UE CTC-Grad $\geq 3$	OR: 1,48; 95 %-KI: (0,75; 2,89)		
<b>PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1</b>				
<b>Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	Jegliches UE CTC-Grad $\geq 3$	OR: 1,39; 95 %-KI: (0,75; 2,58)		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)	Zusatznutzen	
<b>PCYC-1115-CA vs. CLL11</b>				
<b>Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	Therapieabbruch aufgrund v. UE	<b>OR: 0,32; 95 %-KI: (0,12; 0,85)</b>	<b>beträchtlich</b>	
<b>Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	Therapieabbruch aufgrund v. UE	OR: 0,67 ; 95 %-KI: (0,24; 1,87)		
<b>PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1</b>				
<b>Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	Therapieabbruch aufgrund v. UE	<b>OR: 0,32 ; 95 %-KI: (0,13; 0,79)</b>	<b>beträchtlich</b>	
<b>PCYC-1115-CA vs. CLL11</b>				
<b>Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	Therapieabbruch	<b>OR: 0,21 ; 95 %-KI: (0,09; 0,46)</b>		
<b>Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	Therapieabbruch	<b>OR: 0,35 ; 95 %-KI: (0,15; 0,81)</b>	<b>beträchtlich</b>	
<b>PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1</b>				
<b>Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil</b>				
Adjustierter Indirekter Vergleich	Therapieabbruch	<b>OR: 0,16 ; 95 %-KI: (0,08; 0,33)</b>		
<p>a: Der Berechnung liegt das durch RPSFT ohne Recensoring berechnete HR zugrunde. Rai Status, Lactat-Dehydrogenase (LDH) Konzentration und Histologie (CLL vs. SLL) als Kovariablen im Cox Regressionsmodell. Siehe von Janssen in Auftrag gegebene <i>Cross-over</i> Korrekturen (Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Volltexte\03_Staburo GmbH_2016)</p> <p>CO: <i>Cross-over</i>; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RPSFT: <i>Rank-Preserving Structural Failure Time</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

**Mortalität**

Die indirekten Vergleiche ergaben für den Endpunkt Gesamtüberleben zum ersten Datenschnitt jeweils einen Vorteil für die Behandlung mit Ibrutinib im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Chlorambucil. Gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil reduzierte sich **das Risiko zu Versterben um 60 %** (nicht signifikant), gegenüber Rituximab + Chlorambucil **um 75 %** (signifikant) und gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil **um 82 %** (signifikant). Zu diesem Zeitpunkt waren 25 % der Patienten (n = 33) aus dem Chlorambucil-Arm in den Interventions-Arm mit Ibrutinib gewechselt. Durch diesen erlaubten Behandlungswechsel ist der Effekt zuungunsten von Ibrutinib verzerrt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach 28 Monaten *Follow-up* der Studie PCYC-1115/1116-CA war nur gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mehr messbar. Gegenüber Rituximab + Chlorambucil reduzierte sich zu diesem Zeitpunkt **das Risiko zu Versterben um 33 %** (nicht signifikant) und gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil **um 52 %** (nicht signifikant). **Zu diesem Zeitpunkt hatten allerdings 40,6 % der Studienteilnehmer aus dem Chlorambucil-Arm in den Ibrutinib-Arm gewechselt**, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrt waren. So führte eine *Cross-over*-Korrektur für die Studie PCYC-1115/1116-CA anhand von RPSFT für den indirekten Vergleich von Ofatumumab + Chlorambucil zu einer signifikanten Risikoreduktion **um 67 %**.

Für die Nutzendimension Mortalität ergibt sich aufgrund der moderaten Verlängerung der Lebensdauer für die Population 2 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ergab der adjustierte indirekte Vergleich einen numerischen Vorteil für Teilnehmer der PCYC-1115-CA (18,4 Monate medianes *Follow-up*) im Ibrutinib-Arm gegenüber Studienteilnehmern unter der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil (Risikoreduktion 15 %). Gegenüber einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil reduzierte sich das **Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod um 65 %** (signifikant) und gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab + Chlorambucil **um 72 %** (signifikant).

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit ein progressionsfreies Leben führen zu können für die Population 2 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### Nebenwirkungen

Im Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA traten genauso häufig UE mit einem CTC-Grad  $\geq 3$  auf wie unter Obinutuzumab + Chlorambucil, Rituximab + Chlorambucil und Ofatumumab + Chlorambucil. In den indirekten Vergleichen konnte nicht für die unterschiedlichen Expositionszeiten der Therapien adjustiert werden. Bei Ibrutinib betrug die mittlere Expositionszeit 17,4 Monate (im Chlorambucil-Arm 7,1 Monate). Bei den Chlorambucil-haltigen Therapien im indirekten Vergleich dürfte die mittlere Expositionszeit ebenfalls bei maximal 7 Monaten gelegen haben. Eine Adjustierung der Inzidenzraten der Unerwünschten Ereignisse hätte das Ergebnis zu Gunsten von Ibrutinib verändert. In jedem Fall lässt sich aber festhalten, **dass die lebensverlängernde Wirkung von Ibrutinib nicht mit zusätzlichen UE CTC-Grad  $\geq 3$  verbunden war.**

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für Studienteilnehmer, die Ibrutinib bekamen, bestand gegenüber allen drei Vergleichstherapien eine statistisch signifikant geringere Chance, die Studie aus jeglichem Grund (UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent*) abubrechen. Im Vergleich zu Obinutuzumab + Chlorambucil und Ofatumumab+ Chlorambucil bestand auch eine **geringere Chance, die Studie aufgrund eines UE abubrechen.**

Für die Nutzendimension Nebenwirkungen ergibt sich für Population 2 aufgrund der bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

**Population 3**

Für Population 3, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, wurde vom G-BA *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Die Bewertung dieser Population erfolgt mittels PCYC-1115-CA. Dabei werden jeweils die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation und der Subpopulation von Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Studienteilnehmern, definiert als Teilnehmer  $\geq 75$  Jahre mit Niereninsuffizienz oder Teilnehmer  $\geq 80$  Jahre, dargestellt („no go“-Population“). Bei diesem Personenkreis ist davon auszugehen, dass eine Kombinationstherapie bestehend aus Chemotherapie und Immuntherapie zu belastend ist. Um diese Patienten nicht unbehandelt zu lassen, werden hier bevorzugt Monotherapien im Sinne einer BSC eingesetzt. Innerhalb dieser Patientenpopulation stellt deshalb Chlorambucil eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Bei der Auswertung werden die Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation betrachtet, sofern in den durchgeführten Interaktionstests kein Hinweis für eine Effektmodifikation vorlag. Bei Vorliegen einer Interaktion wird zur Nutzenableitung das Ergebnis der Teilpopulation herangezogen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie PCYC-1115-CA (Population 3)

Endpunkt		Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 3)		Zusatznutzen
<b>Mortalität (Gesamtüberleben)</b>				
<b>Gesamtpopulation</b>				<b>beträchtlich</b>
ITT	18 Monate	<b>HR: 0,16; 95 %-KI: (0,048; 0,56); p = 0,001</b>		
ITT	28 Monate	<b>HR: 0,44; 95 %-KI: (0,21; 0,92); p = 0,024<sup>a</sup></b>		
Zensierung bei CO	28 Monate	<b>HR: 0,33; 95 %-KI: (0,15; 0,71); p = 0,0031<sup>a</sup></b>		
CO-Korrektur RPSFT	28 Monate	<b>HR: 0,296; 95 %-KI: (0,12; 0,72); p = 0,0070<sup>b</sup></b>		
<b>Morbidität (PFS)</b>				
<b>Gesamtpopulation</b>				<b>erheblich</b>
IRC	Median: n. e. vs. 18,9 Monate		<b>HR: 0,16; 95 %-KI: (0,091; 0,28); p &lt; 0,0001</b>	
<b>Morbidität (Gesamtansprechen)</b>				
<b>„no go“-Population</b>				<b>beträchtlich</b>
IRC	Häufigkeit: 90,0 % vs. 29,3 %		<b>OR: 24,72; 95 %-KI: (6,21; 98,35); p &lt; 0,0001</b>	
<b>Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)</b>				
Symptom	Verbesserung ≥ 1 Grad HR (95 %-KI); p-Wert		Verschlechterung ≥ 1 Grad HR (95 %-KI); p-Wert	
<b>„no go“-Population</b>				
Nachtschweiß	<b>5,057 (1,30; 19,62); 0,019</b>		n. b.	
<b>Morbidität (EORTC Symptomskalen)</b>				
Skala	Anstieg 10 P. (Verschlechterung) HR (95 %-KI); p-Wert		Senkung 10 P. (Verbesserung) HR (95 %-KI); p-Wert	
<b>Gesamtpopulation</b>				
Fatigue	<b>0,67 (0,49; 0,92); 0,012</b>		1,29 (0,94; 1,76); 0,12 (Siehe „no go“-Population)	
Übelkeit und Erbrechen	<b>0,54 (0,38; 0,77); 0,0006</b> (S. „no go“-Population)		0,73 (0,39; 1,39) 0,34	
Schmerz	1,053 (0,77; 1,44) 0,74		1,092 (0,72; 1,65) 0,679	
Dyspnoe	0,75 (0,51; 1,091) 0,13		1,15 (0,76; 1,72) 0,51	
<b>gering</b>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 3)		Zusatznutzen
Insomnie	0,97 (0,68; 1,39) 0,87	0,89 (0,62; 1,28) 0,55	
Appetitlosigkeit	<b>0,66 (0,46; 0,93) 0,018</b>	1,14 (0,71; 1,82) 0,60	
Obstipation	0,81 (0,54; 1,22) 0,32	0,93 (0,56; 1,54) 0,78	
Diarrhö	<b>1,49 (1,039; 2,15) 0,030</b>	0,87 (0,41; 1,85) 0,72	
Finanzielle Schwierigkeiten	1,13 (0,74; 1,71) 0,57	0,99 (0,56; 1,75) 0,97	
<b>„no go“-Population</b>			
Fatigue	<b>0,58 (0,34; 0,99); 0,048</b> (Siehe Gesamtpopulation)	<b>1,90 (1,06; 3,40); 0,030</b>	
Übelkeit und Erbrechen	0,76 (0,41; 1,42); 0,39	0,62 (0,18; 2,22); 0,47 (Siehe Gesamtpopulation)	
<b>Morbidität (EQ-5D-5L)</b>			
<b>Gesamtpopulation</b>			
<b>EQ-5D-5L</b>	<b>Verbesserung 7 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 7 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>beträchtlich</b>
VAS	1,15 (0,83; 1,59) 0,39	0,77 (0,56; 1,057) 0,11	
Utility Score	1,31 (0,93; 1,84) 0,12	0,798 (0,58; 1,093) 0,16	
<b>EQ-5D-5L</b>	<b>Verbesserung 12 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 12 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	
<b>Gesamtpopulation</b>			
VAS	1,14 (0,78; 1,66); 0,51	<b>0,65(0,44; 0,95); 0,026</b>	
<b>Morbidität (Hämatologische Verbesserung)</b>			
<b>Gesamtpopulation</b>			
<b>Hämatologische Verbesserung</b>	<b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>		<b>beträchtlich</b>
ANC	<b>3,21 (1,76; 5,85); &lt; 0,0001</b>		
Hämoglobin	<b>2,162 (1,374; 3,403); 0,0006</b>		
Thrombozyten	<b>2,261 (1,238; 4,127); 0,0079</b>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 3)		Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)</b>			
<b>Gesamtpopulation</b>			
FACIT-Fatigue	<b>Verbesserung 3 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 3 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Nicht belegt</b>
	1,08 (0,79; 1,48); 0,637 (s. „no go“-Population)	0,75 (0,56; 1,01); 0,058	
<b>Teilpopulation</b>			
FACIT-Fatigue	<b>Verbesserung 3 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 3 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Nicht belegt</b>
	1,63 (0,92; 2,87); 0,092	<b>0,58 (0,34; 0,98); 0,041</b> (siehe Gesamtpopulation)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)</b>			
<b>Skala</b>	<b>Verbesserung 10 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 10 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>beträchtlich</b>
<b>Gesamtpopulation</b>			
allgemeiner Gesundheitszustand	1,21 (0,87; 1,68); 0,26 (s. „no go“-Population)	0,77 (0,56; 1,056) 0,104	
Rollenfunktion	0,92 (0,63; 1,33) 0,65	0,94 (0,69; 1,27) 0,68	
emotionales Befinden	1,18 (0,79; 1,77) 0,42	0,73 (0,51; 1,053) 0,093	
physische Funktion	1,073 (0,74; 1,56) 0,72	0,86 (0,62; 1,20) 0,38	
kognitive Funktion	0,88 (0,60; 1,29) 0,52	0,86 (0,63; 1,18) 0,35	
soziale Funktion	1,020 (0,67; 1,55) 0,93	0,77 (0,57; 1,055) 0,10	
<b>„no go“-Population</b>			
allgemeiner Gesundheitszustand	1,76 (0,96; 3,21); 0,068	0,61 (0,35; 1,082); 0,092 (Siehe Gesamtpopulation)	
<b>Skala</b>	<b>Verbesserung 20 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	<b>Verschlechterung 20 P. HR (95 %-KI); p-Wert</b>	
<b>Gesamtpopulation</b>			
Allgemeiner Gesundheitszustand	1,30 (0,85; 1,99); 0,23	<b>0,65 (0,43; 0,98); 0,038</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 3)	Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Gesamtpopulation</b>		<b>erheblich</b>
UE	<b>HR (95 %-KI); p-Wert</b>	
jegliches UE	1,24 (0,95; 1,61) 0,11	
jegliches SUE	1,12 (0,71; 1,76) 0,64	
UE, die zum Therapieabbruch führten	<b>0,26 (0,13; 0,52) 0,0002</b>	
UE, die zum Tod führten	0,63 (0,14; 2,84) 0,55	
jegliches UE Grad 3+4	0,99 (0,71; 1,39); 0,96	
jegliches UE ≥ Grad 3	0,97 (0,70; 1,35); 0,86	
<p>a: Entnommen aus Supplement Overall Analysis Report PCYC-1115/1116-CA (Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Volltexte\59_Pharmacyclics LLC_2016)</p> <p>b: Der Berechnung liegt das durch RPSFT ohne Recensoring berechnete HR zugrunde. Rai Status, Lactat-Dehydrogenase (LDH) Konzentration und Histologie (CLL vs. SLL) als Kovariablen im Cox Regressionsmodell. Siehe von Janssen in Auftrag gegebene <i>Cross-over</i> Korrekturen (Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Volltexte\03_Staburo GmbH_2016)</p> <p>ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; RPSFT: <i>Rank-Preserving Structural Failure Time</i>; n. b.: nicht berechenbar, n. e.: nicht erreicht; KI <i>Konfidenzintervall</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; PFS: <i>Progressionsfreies Überleben</i>; SUE: <i>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i>; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>; VAS: <i>visuelle Analogskala</i>; vs.: <i>versus</i></p>		

**Mortalität**

Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigte für alle Studienteilnehmer des Ibrutinib-Behandlungsarms einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Teilnehmern, die eine Chlorambucil-Monotherapie erhalten hatten. Im Interventions-Arm traten dabei bis zum Zeitpunkt der ersten 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 Chlorambucil mit einer **Verringerung des Sterberisikos um 84 %** verbunden.



Der statistisch signifikante Vorteil von Ibrutinib blieb bei der Analyse des Gesamtüberlebens zu einem späteren Datenschnitt (medianes *Follow-up* 28,1 Monate) erhalten. Unabhängig davon, dass zum Zeitpunkt der zweiten Analyse 40,6 % der Teilnehmer aus dem Chlorambucil-Behandlungsarm in den Interventionsarm gewechselt waren, konnte für die Behandlung mit Ibrutinib ein klinisch relevanter Nutzen nachgewiesen werden. Zu diesem Zeitpunkt lag die **Verringerung des Sterberisikos bei 56 %**. Wurden Teilnehmer des Chlorambucil-Arms, die in den Ibrutinib-Arm wechselten, zum Zeitpunkt des Cross overs zensiert, betrug die **Verringerung des Sterberisikos 67 %**. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine Korrektur des *Cross-overs* durch eine RPSFT-Analyse (70 %) und durch eine IPCW-Analyse (69 %).

Die über die Analysen hinweg konsistenten Ergebnisse zeigen, dass eine Therapie mit Ibrutinib mit einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer um bis zu 70 % verbunden ist, woraus sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten lässt.

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Bezogen auf den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (IRC-erhoben) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie in der Gesamtstudienpopulation. Das Risiko für das Eintreten von **Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie statistisch signifikant um 84 % reduziert**. Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde dabei für die Ibrutinib-Population das mediane PFS nicht erreicht, wohingegen unter den Chlorambucil-Studienteilnehmern ein medianes PFS von 18,9 Monaten beobachtet wurde.

### ***Ansprechen***

Bezogen auf den Endpunkt Gesamtansprechen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Chlorambucil in der Teilpopulation. Die **Gesamtansprechrates war im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe statistisch signifikant 25fach erhöht**.

### ***Krankheitsbezogene Symptome***

In der Teilpopulation **verbesserten sich die Patienten im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant früher hinsichtlich ihres Symptoms Nachtschweiß um 1 Grad**. Bei den anderen Symptomen waren beide Behandlungen in Bezug auf die krankheitsbezogenen Symptome vergleichbar.

### ***EQ-5D-5L***

In der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1115-CA trat im Ibrutinib-Arm eine **Verschlechterung des Gesundheitszustandes signifikant später** (VAS MCID 12) auf als im Chlorambucil-Arm.

### ***EORTC QLQ-C30 Symptomskalen***

Für das Symptom *Fatigue* lag für die **Zeit bis zur Verschlechterung in der Gesamtpopulation und für die Zeit bis zur Verbesserung in der Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms** vor. Zwischen den Teilnehmern der beiden Therapiearme konnte auch ein klinisch relevanter Unterschied bei den Mittelwerten dokumentiert werden.

Patienten der Gesamtpopulation im **Ibrutinib-Arm litten signifikant später an dem Symptom Appetitlosigkeit**, allerdings trat bei Ihnen früher das Symptom Diarrhö auf.

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich für die Population 3 damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### **Lebensqualität**

#### ***FACIT-Fatigue***

Anhand des Fragebogens FACIT-Fatigue konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer bis zur Verschlechterung zugunsten von Ibrutinib in der „no go“-Population festgestellt werden. Wegen der fehlenden Interaktion werden die nicht-signifikanten Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen. Die Therapie mit Ibrutinib führte trotz der Lebensverlängerung nicht häufiger zu dem Symptom *Fatigue*.

#### ***EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen***

Für Teilnehmer des Ibrutinib-Arms war in der Gesamtpopulation der Studie die **Zeit bis zur Verschlechterung ihres Gesamtgesundheitszustandes (Global Health Scale MCID 20)** signifikant länger.

Für die Nutzendimension *gesundheitsbezogene Lebensqualität* ergibt sich für die Population 3 damit Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### **Nebenwirkungen**

Unter Betrachtung der unterschiedlichen Behandlungszeiten der Patienten konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen für *schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse* festgestellt werden.

Bei den **unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder größer zeigte sich ein Vorteil** bei den Teilnehmern des Ibrutinib-Arms bei den Inzidenzdichten. Die **Zeit bis zum Auftreten dieser Ereignisse** unterschied sich allerdings nicht.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den *Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse* zeigte sich sowohl bei der Zeit bis zum Auftreten dieser Ereignisse als auch bei der Inzidenzdichte dieser Ereignisse ein Vorteil zugunsten der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms.

Für die Nutzendimension Nebenwirkungen ergibt sich für die Population 3 damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	1 FCR geeignet	Nein. Nicht belegt
	2 FCR nicht geeignet	Ja. Beträchtlich (Anhaltspunkt)
	3 Chemo-Immuntherapie nicht geeignet	Ja. Beträchtlich (Hinweis)
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)

Für Teilpopulation 1 liegt zurzeit noch keine direkte Evidenz aus klinischen Studien vor. Die Vorlage indirekter Evidenz über einen adjustierten Vergleich ist zurzeit auch nicht möglich, da im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche keine vergleichende Studie von Chlorambucil mit FCR identifiziert werden konnte. Ein indirekter Vergleich im Rahmen einer Netzwerkmetaanalyse wird zurzeit von der Cochrane Collaboration Group erarbeitet und steht gegebenenfalls für die Stellungnahme zur Verfügung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die EMA weist darauf hin, dass die mit der Zulassungsstudie vorgelegte Evidenz auch auf eine klinisch relevante Wirkung bei fitten Patienten, die für verschiedene Chemo-Immuntherapien in Frage kommen, hinweist. Dies wird durch die relativ gute Verträglichkeit von Ibrutinib als Monotherapie unterstützt. Die EMA führt weiter aus, dass aus dem positiven Nutzen/Risikoprofil bei nicht vorbehandelten Patienten geschlossen werden kann, dass auch bei Patienten, die für FCR geeignet sind, die Verwendung von Ibrutinib die Wirksamkeit der nachfolgenden Therapien nicht beeinflusst. Die vorgelegten nicht-adjustierten indirekten Vergleiche zeigen, dass eine Monotherapie mit Ibrutinib eine vernünftige Alternative, unabhängig **von Fitness-Status und Zytogenetik**, unter den Erstlinienoptionen für Patienten mit CLL zu sein scheint. Damit soll Ibrutinib auch Patienten zur Verfügung stehen, die aufgrund ihrer zytogenetischen Konstellation (Deletion 11q, IGHV Status) oder ihres Alters nicht von einer Therapie mit FCR oder einer anderen Chemo-Immuntherapie profitieren.

In Teilpopulation 1 kann zum jetzigen Zeitpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

Für das Anwendungsgebiet der nicht-vorbehandelten Patienten mit CLL, bei denen keine Deletion 17p vorliegt und die nicht für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) (Population 2 + 3) in Frage kommen, führte eine Behandlung mit Ibrutinib im Vergleich zu den Kontrolltherapien zu einer therapierelevanten Reduktion des **Mortalitätsrisikos**. Dieser Effekt lag unter dem wahren Effekt, da in der aufgeführten Studie die Möglichkeit eines *Cross-overs* vom Chlorambucil-Arm zum Ibrutinib-Arm von den Patienten wahrgenommen wurde. In der Studie PCYC-1115/1116-CA konnte auf Basis einer ITT-Analyse der erhebliche Mortalitätsvorteil von Ibrutinib gegenüber Chlorambucil dargelegt werden. Darüber hinaus konnte über adjustierte indirekte Vergleiche die Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Rituximab oder Ofatumumab jeweils in Kombination mit Chlorambucil gezeigt werden. Über mehrere präspezifizierte *Cross-over*-Korrekturen konnte der jeweilige wahre Effekt auf die Mortalität abgeschätzt werden.

Darüber hinaus zeigte sich auch beim **progressionsfreien Überleben** eine deutliche Überlegenheit im adjustierten indirekten Vergleich von Ibrutinib gegenüber den Kontrolltherapien mit Obinutuzumab, Rituximab oder Ofatumumab jeweils in Kombination mit Chlorambucil oder im direkten Vergleich mit einer Monotherapie mit Chlorambucil.

Ein Einfluss von Ibrutinib auf Symptome und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte im direkten Vergleich für Population 3 ermittelt werden. Dabei zeigte sich, dass Ibrutinib zu **Vorteilen bei den Symptomen Nachtschweiß, Fatigue, Appetitlosigkeit und dem Gesundheitszustand** insgesamt führte. Lediglich bei dem Symptom Diarrhö gab es Nachteile. Auch bei der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein Vorteil beim Gesamtgesundheitszustand**.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den **unerwünschten Ereignissen** zeigten sich unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den *Unerwünschten Ereignissen* zeigten sich konsistente Ergebnisse zu den Symptomskalen des EORTC. Insbesondere traten unter einer Therapie mit Ibrutinib ***Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse* signifikant später auf** als unter einer Therapie mit Obinutuzumab oder Ofatumumab jeweils in Kombination mit Chlorambucil oder unter einer Monotherapie mit Chlorambucil.

Zusammenfassend lässt sich insbesondere feststellen, dass gegenüber einer Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil weniger Therapieabbrüche auftraten, gegenüber einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil das Gesamtüberleben verlängert war und gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab sowohl das Gesamtüberleben als auch die Therapieadhärenz verbessert war. Gegenüber Chlorambucil zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben, eine verbesserte Morbidität und Lebensqualität sowie ein verbessertes Nebenwirkungsprofil.

Die Therapie mit Ibrutinib führt zu einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. Insbesondere führte sie in der Population 2 und 3 zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und in Population 3 zu einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Für die Population 2 ergibt sich ein Anhaltspunkt und für Population 3 ein Hinweis auf ein **beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 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® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

*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**, besteht mit den bislang etablierten Therapien ein ungedeckter Bedarf für zielgerichtete Therapien, die auch bei Vorhandensein prognostisch ungünstigen genetischen Faktoren (z.B. IGHV-Mutationsstatus, del 11q-) gut wirksam sind. Unabhängig vom genetischen Risiko ist eine Chemo-Immuntherapie mit einer hohen Toxizität, Morbidität und einer therapieassoziierten Letalität von bis zu 5 % verbunden. Dem zu Folge besteht für alle Patienten, insbesondere den älteren und komorbiden Patienten, ein hoher therapeutischer Bedarf für eine Therapie, die neben einer hohen Wirksamkeit eine gute Verträglichkeit aufweist.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Der oben skizzierte therapeutische Bedarf therapienaiver Patienten mit einer CLL kann durch den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib gedeckt werden. Durch Ibrutinib wird in erster Linie das Gesamtüberleben der Patienten bei gleichzeitig einhergehender guter Verträglichkeit der Therapie verbessert.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ibrutinib greift mit einem völlig neuen Wirkmechanismus in die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Erkrankung ein. Er ist der erste Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase, der zielgerichtet angreift und so eine neue Option für die Versorgung von CLL-Patienten darstellt. Als oral einzunehmendes kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisherigen Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung, wie auch den intravenös zu applizierenden Immuntherapien bestehend aus Antikörpern.

Durch die gute Verträglichkeit und die hohe Wirksamkeit, bereits als Einzelsubstanz, hat Ibrutinib heute schon einen hohen Stellenwert in der Therapie von vorbehandelten Patienten mit einer CLL. Therapienaive Patienten können nun ebenfalls von den Vorteilen einer Ibrutinib Therapie profitieren, womit der oben skizzierte therapeutische Bedarf bei den therapienaiven Patienten gedeckt werden kann.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 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 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung	Kurzbezeichnung	
A	CLL Patienten, die bisher keine Therapie erhalten haben(ohne Deletion 17p oder TP53)	2.842
	FCR geeignet	1.812
	FCR nicht geeignet	812
	Chemo-Immuntherapie nicht geeignet	219
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: 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			
A	CLL	FCR geeignet	Nicht belegt	1.812
		FCR nicht geeignet	Beträchtlich	812
		Chemo-Immuntherapie nicht geeignet	Beträchtlich	219
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 1-14 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 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	CLL	84.557,87 €	240.228.908,70 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
240.228.908,70 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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	FCR geeignet	<b>84.557,87 €</b>	153.134.302,60 €
		FCR nicht geeignet	<b>84.557,87 €</b>	68.660.990,44 €
		Chemo-Immuntherapie nicht geeignet	<b>84.557,87 €</b>	18.518.173,53 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
240.228.908,70 €

Geben Sie in Tabelle 1-18 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)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Ibrutinib/ IMBRUVICA®	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie	<b>84.557,87 €</b>	<b>240.228.908,70 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab	Patienten die für eine Therapie mit FCR geeignet sind	24.964,49 €+ 426,75 € <b>(Zusatzkosten) = 25.391,24 €</b>	45.210.691,39 €+ 772.844,25 € <b>(Zusatzkosten) = 45.983.535,64 €</b>
Bendamustin + Ofatumumab	Patienten, die nicht für Therapie mit FCR, aber eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet sind	44.625,72 €+ 1.925,26 € <b>(Zusatzkosten) = 46.550,98 €</b>	36.236.084,64 €+ 1.563.311,12 € <b>(Zusatzkosten) = 37.799.395,76 €</b>
Ofatumumab + Chlorambucil		39.192,13 €+ 931,26 € <b>(Zusatzkosten) = 40.123,39 €</b>	31.824.009,56 €+ 756.183,12 € <b>(Zusatzkosten) = 32.580.192,68 €</b>
Obinutuzumab + Chlorambucil		31.122,19 €+ 640,27 € <b>(Zusatzkosten) = 31.762,46 €</b>	25.271.218,28 €+ 519.899,24 € <b>(Zusatzkosten) = 25.791.117,52 €</b>
Bendamustin + Rituximab		28.707,30 €+ 1.398,75 € <b>(Zusatzkosten) = 30.106,05 €</b>	23.310.327,60 €+ 1.135.785,00 € <b>(Zusatzkosten) = 24.446.112,60 €</b>
Rituximab + Chlorambucil		23.053,13 €+ 426,75 € <b>(Zusatzkosten) = 23.479,88 €</b>	18.719.141,56 €+ 346.521,00 € <b>(Zusatzkosten) = 19.065.935,56 €</b>
BSC		Patienten, die noch keine vorangegangene Therapie erhalten haben und die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	Patientenindividuell unterschiedlich
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:

Gewährleistung eines funktionsfähigen Pharmakovigilanzsystems durch den Zulassungsinhaber JANSSEN-CILAG, International NV, einschließlich Anpassungen des Risikomanagement-Plans und deren Umsetzungen. Berücksichtigung der Fachinformationsangaben von IMBRUVICA® erforderlich.

Therapiedauerfortsetzung bis Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit. Therapieinitiierung und Überwachung durch Arzt mit onkologischer Therapieerfahrung. Einnahme einmal täglich zur gleichen Zeit mit ausreichend Wasser im Ganzen. Nicht zusammen mit Grapefruit- oder Bitterorangensaft; kontraindiziert bei Wirkstoff- oder Bestandteilüberempfindlichkeiten sowie Präparaten mit Johanniskraut. Einmal tägliche Dosierung 420 mg (3 Kapseln).

Dosisanpassungen sind zu beachten: Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren infolge erhöhter Ibrutinib-Expositionen. Bei Toxizitäten (hämatologisch und nicht hämatologisch) Unterbrechung bzw. Beendigung der Therapie mit IMBRUVICA® abhängig vom Schweregrad. Detaillierte Dosismodifikationen sowie klinische Konditionen zur Therapiewiederaufnahme s. Fachinformation. Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen erfordern Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatininspiegelüberprüfungen. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen engmaschige Toxizitätsanzeichenüberwachung. Dosisanpassungen bei leichter bzw. mäßiger Leberfunktionsstörung beachten sowie Toxizitätsanzeichen.

Keine Anwendungsempfehlung bei schwerer Leberfunktionsstörung. Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen beachten. Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig einnehmen, Nahrungsergänzungsmittel vermeiden wie Fischöl, Vitamin-E-Präparaten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Bei CYP3A4-Induktoren achten auf mangelnde Wirksamkeit von IBRUVICA®. Überwachung auf Anzeichen von nicht-melanozytärem Hautkrebs.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beachten. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft; Unterbrechung während Stillzeit.