

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ibrutinib (IMBRUVICA®)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

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>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit einer Zulassung im Indikationsgebiet CLL.....	10
Tabelle 2-4: ATC-Code und Wirkmechanismus der Substanzen mit einer Zulassung im Indikationsgebiet CLL.....	12
Tabelle 2-5: Unterschiede im Wirkmechanismus .....	15
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	17

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Darstellung des B-Zell-Rezeptorsignalweges und Aktivierung von BTK nach Antigen-Bindung an den B-Zell-Rezeptor.....	8
Abbildung 2: Chemische Struktur von Ibrutinib.....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxine
AMP	Adenosinmonophosphat
Ara	Arabinosyl
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	B-Cell-Receptor (B-Zell-Rezeptor)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	Circa
CAS	Chemical Abstracts Service
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplement-abhängige Zytostatika
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CTP	Cytosintriphosphat
DLBCL	Diffus-großzelliges-B-Zell-Lymphom
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
FL	Follikuläres Lymphom
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
Ig	Immunglobulin
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MCL	Mantelzell-Lymphom
mg	Milligramm
m-TOR	Mammalian Target of Rapamycin
NF-KB	Nuclear-Factor-Kappa-B
nM	Nanomol
o. a.	Oben aufgeführt
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

RNS	Ribonukleinsäure
ROS	Reactive Oxygen Species
Sog.	Sogenannt
u. a.	Unter anderem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
z. B.	Zum Beispiel
µM	Mikromol

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ibrutinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>IMBRUVICA®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE27</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>Zulassungsnummer</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>
10271757	EU/1/14/945/001	140 mg	90 Stück
10271763	EU/1/14/945/002	140 mg	120 Stück (N3)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### **Zusammenfassung**

Tyrosinkinase sind an der Pathogenese vieler maligner Erkrankungen, wie auch der CLL, beteiligt. Bei der CLL ist die dysregulierte Bruton-Tyrosinkinase (BTK) Ursache für die Erkrankung. Durch eine erhöhte Aktivität der BTK kommt es zur Überlebensstimulation der Tumorzellen. Ibrutinib bewirkt durch die BTK-Hemmung, dass der programmierte Zelltod in den Tumorzellen eingeleitet wird. Darüber hinaus führt Ibrutinib dazu, dass sich die Lymphozyten wieder in ihrem ursprünglichen lymphatischen Gewebe ansiedeln. Durch Ibrutinib ergibt sich ein neuer Therapieansatz, mit dem sich die Tumorerkrankung zielgerichtet behandeln lässt.

#### **B-Zell-Rezeptor-Signalweg normaler und maligner Zellen und Funktion der Bruton-Tyrosinkinase**

B-Lymphozyten gehören zu den weißen Blutkörperchen, den sog. Leukozyten. Sie sind als einzige Zellen in der Lage, Antikörper zu bilden und stellen gemeinsam mit den T-Lymphozyten den entscheidenden Bestandteil des adaptiven Immunsystems dar. Während die T-Lymphozyten an der zellvermittelten Immunantwort beteiligt sind, sind die B-Zellen aufgrund ihrer Bildung von Antikörpern für die humorale Immunantwort zuständig. Wenn B-Zellen durch körperfremde Antigene aktiviert werden, können sie sich zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen oder zu Gedächtniszellen differenzieren.

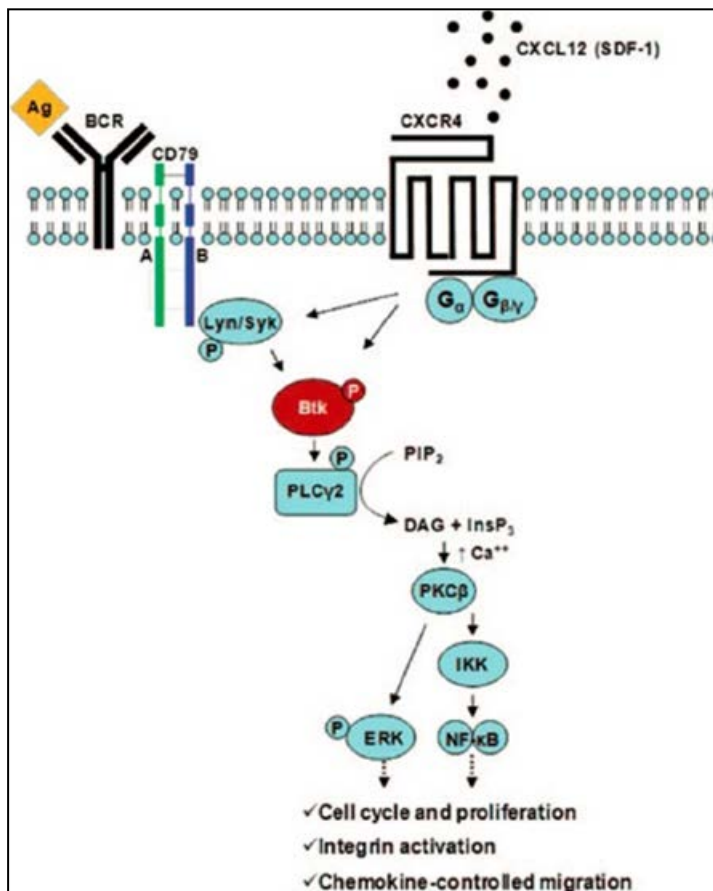
B-Lymphozyten exprimieren auf ihrer Zelloberfläche eine Vielzahl verschiedener Proteinstrukturen, die unterschiedliche Funktionalitäten erfüllen. Eine dieser Strukturen ist der sog. B-Zell-Rezeptor (BCR), der den Ausgangspunkt für den BCR-Signalweg darstellt.

Bei der B-Zell-Entwicklung ist die Bildung eines funktionierenden BCR (die membrangebundene Form des Antikörpers) von entscheidender Bedeutung. Nur mit diesem Antigenrezeptor sind die reifen B-Zellen später in der Lage, fremde Antigene zu erkennen und diese durch die Bildung von entsprechenden Antikörpern zu eliminieren.

Der BCR-Signalweg ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome, wie der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL), dem Mantelzell-Lymphom (MCL), dem folliculären Lymphom (FL) oder dem Diffus-großzelligen-B-Zell-Lymphom (DLBCL) beteiligt [1].



Bei der CLL sind die Tumorzellen im Vergleich zu normalen B-Zellen durch ein verändertes BCR-Signalverhalten und eine tonische Aktivierung antiapoptotischer Signale charakterisiert. Betrachtet man die Genexpressionsmuster von CLL-Zellen, so lassen sich Gemeinsamkeiten mit reifen Antigen-aktivierten B-Zellen erkennen, weshalb von einer Beteiligung des BCR an der Pathogenese der CLL ausgegangen werden kann. Exprimiert ein CLL-Klon ZAP-70, wird das Signal des BCR sogar verstärkt [2] und die Migration zu chemokinreichen Regionen und die Reaktion auf Überlebensstimuli aus der Mikroumgebung der CLL-Zelle verstärkt [3]. Die ebenfalls in CLL-Zellen erhöhte Aktivität der BTK und des BTK-Signalweges führen zu einer Überlebensstimulation der Tumorzellen [4].



Quelle: [1]

Abbildung 1: Darstellung des B-Zell-Rezeptorsignalweges und Aktivierung von BTK nach Antigen-Bindung an den B-Zell-Rezeptor

## Die Inhibition der BTK durch Ibrutinib

Ibrutinib ist ein oral verfügbarer selektiver Inhibitor der BTK. Chemisch handelt es sich um einen *Small Molecule*-Tyrosinkinase-Inhibitor, der ein Molekulargewicht von 440,50 g/mol aufweist. Die chemische Bezeichnung für diesen lautet 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]-2-propen-1-ol und ist der CAS Register Nummer 936563-96-1 zugeordnet. Ibrutinib bindet kovalent und irreversibel an einen Cystinrest (Cys-481) und inhibiert die enzymatische Aktivität der BTK bereits bei einer Konzentration von 0,5 nM zu 50 % [5, 6].

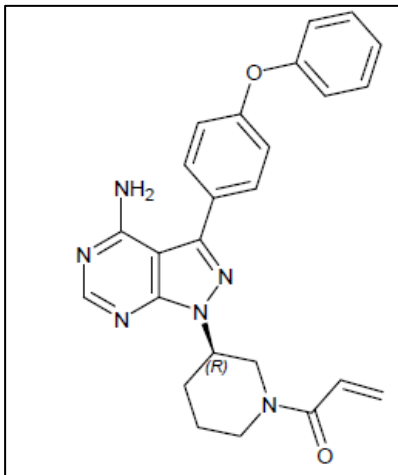


Abbildung 2: Chemische Struktur von Ibrutinib

Der Wirkmechanismus von **Ibrutinib** (IMBRUVICA®) besteht in der Hemmung der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). BTK ist ein für die Vermittlung des B-Zell-Rezeptor-Signals essentielles intrazelluläres Protein.

Die antineoplastische Wirkung lässt sich wie folgt zusammenfassen:

- B-Zell-**Apoptose** durch Inhibierung der BCR vermittelten Aktivierung von NF-κB [4],
- Hemmung der Chemokin-kontrollierten Migration und **Homing** (Rückkehr immunkompetenter Lymphozyten in Lymphknoten oder Milz) der B-Zellen. Hierdurch wird die Retention der B-Zellen in Lymphknoten und Knochenmark verhindert sowie auch die Rückkehr der B-Zellen aus der Peripherie über die Blut-oder Lymphbahnen zurück in diese Gewebe [7],
- Hemmung des Integrin-vermittelnden Adhäsionsprozess der B-Zelle in der Mikroumgebung der B-Zelle. Hierdurch wird ein **Ausschwemmen** von B-Lymphozyten in das periphere Blut (Lymphozytose) ausgelöst. Durch die Integrine, die als Adhäsionsmoleküle fungieren, wird die Zellwanderung reguliert und die Ansammlung von Immunzellen in Tumorverbänden ermöglicht [8].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mittels BTK-Hemmung überwindet Ibrutinib die BCR- und Chemokin-gesteuerte Retention von malignen B-Zellen in dem für sie günstigen Mikromilieu und kann dadurch die Pathogenese einer Reihe von bösartigen Erkrankungen des B-Zell-Komplexes unterbrechen [9].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Deutschland sind die folgenden Substanzen für die Behandlung der nicht vorbehandelten CLL zugelassen.

Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit einer Zulassung im Indikationsgebiet CLL

Substanz	für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
<b>Bendamustin</b> [10]	[...] Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von sechs Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
<b>Chlorambucil</b> [11]	[...] Chlorambucil kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Kortikosteroiden gegeben werden. <u>Chronisch lymphatische Leukämie:</u> Als Monotherapie wird Chlorambucil als Einmaldosis alle 14 Tage gegeben. [...] In Kombination mit Prednison beträgt die anfängliche Dosierung an Chlorambucil 5 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1 bis 3, der Behandlungszyklus wird alle 14 Tage wiederholt. [...] <u>Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome:</u> In Kombination mit Prednison wird Chlorambucil als Einmaldosis alle 14 Tage gegeben.
<b>Cyclophosphamid</b> [12]	[...] in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie[...] angezeigt bei Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) – Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
<b>Fludarabinphosphat</b> [13]	Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichend Knochenmarkreserven. Die First-Line-Behandlung mit Fludarabin sollte nur eingeleitet werden bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung im RAI-Stadium III/IV (Binet-Stadium C) oder bei Patienten im RAI-Stadium I/II (Binet-Stadium A/B), wenn krankheitsbezogene Symptome oder Hinweise auf eine progressive Erkrankung vorliegen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
<b>Idelalisib</b> [14]	<p>Zydelig® wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben [...], oder</li> <li>•zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde</li> </ul> <p>Zydelig® wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.</p>
<b>Obinutuzumab</b> [15]	<p>Gazyvaro® in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.</p>
<b>Ofatumumab</b> [16]	<p>[...] ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind.</p>
<b>Prednisolon</b> [17]	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie</p>
<b>Prednison</b> [18]	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie</p>
<b>Rituximab</b> [19, 20]	<p>[...] ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera® behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera® in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.</p>

Darüber hinaus gibt es weitere Substanzen, die nicht explizit für die CLL, sondern allgemein für die Behandlung von NHL zugelassen sind. Dies sind Doxorubicin [21], Vinblastin [22] und Vincristin [23] (vgl. auch Niederschrift des G-BA zur zVT-Beratung in der Erstlinienbehandlung der CLL) [24].

Die Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen werden im folgenden Abschnitt dargestellt. Zu beachten ist, dass nicht alle Wirkstoffe, obwohl sie zugelassen sind, für eine Therapie der nicht vorbehandelten CLL in Leitlinien empfohlen werden.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: ATC-Code und Wirkmechanismus der Substanzen mit einer Zulassung im Indikationsgebiet CLL

ATC-Code	Substanz	Wirkstoffklasse	Wirkmechanismus
<b>Zielgerichtete Therapie</b>			
<b>L01XE27</b>	Ibrutinib [25]	Zytostatikum, Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor	BTK-Inhibitor
<b>L01XX47</b>	Idelalisib [14]	Zytostatikum, Tyrosinkinase-Inhibitor	PI3K $\delta$ -Inhibitor
<b>Klassische Zytostatika</b>			
<i>Alkylantien</i>			
<b>L01AA01</b>	Cyclophosphamid [12]	Zytostatikum, Alkylantien, Stickstofflost-Analogen	Alkylierung von Nucleinsäuren
<b>L01AA02</b>	Chlorambucil [11]	Zytostatikum, Alkylantien	Alkylierung von Nucleinsäuren
<b>L01AA09</b>	Bendamustin [10]	Zytostatikum, Alkylantien	Alkylierung von Nucleinsäuren
<i>Antimetabolite</i>			
<b>L01BB05</b>	Fludarabinphosphat [13]	Purinanalogon	Antimetabolit
<i>Monoklonale Antikörper</i>			
<b>L01XC02</b>	Rituximab [19, 20]	Zytostatikum, monoklonaler Antikörper	Anti-CD-20-Antikörper
<b>L01XC15</b>	Obinutuzumab [15]	Zytostatikum, monoklonaler Antikörper	Anti-CD-20-Antikörper
<b>L01XC10</b>	Ofatumumab [16]	Zytostatikum, monoklonaler Antikörper	Anti-CD-20-Antikörper
<b>Kortikosteroide</b>			
<b>H02AB06</b>	Prednisolon [17]	Glukokortikoid	Immunsupprimierung, Immunmodulierung
<b>H02AB07</b>	Prednison [18]	Glukokortikoid	Immunsupprimierung, Immunmodulierung

Im Rahmen der klassischen Arzneimittelerapie zur Behandlung der CLL werden vorrangig Zytostatika, monoklonale Antikörper sowie auch Kortikosteroide eingesetzt. Bei neueren Therapieansätzen kommen zielgerichtete Substanzen, wie Ibrutinib und Idelalisib in Betracht, die unterschiedliche, aber jeweils eine definierte molekulare Zielstruktur in den Tumorzellen angreifen [26].

Zytostatika lassen sich anhand ihrer chemischen Struktureigenschaften und der damit assoziierten zellwachstumshemmenden Wirkung und Nebenwirkungen in verschiedene Substanzklassen eingliedern. Im Gegensatz zu zielgerichteten Substanzen wirken Zytostatika auf alle sich teilenden Zellen ein.

## **Klassische Zytostatika**

### ***Alkylantien***

Alkylierende Substanzen wirken grundsätzlich dadurch, dass sie eine feste Bindung mit der DNA und/oder bestimmten Eiweißen im Zellkern eingehen und dadurch das Erbmateriale verändern bzw. zerstören (wie z.B. durch Strangbrüche) und in der Folge dessen Vervielfältigung verhindern. Die Teilung der Zellen wird somit blockiert [27].

Durch alkylierende Substanzen wie Bendamustin (Levact<sup>®</sup>), Chlorambucil (Leukeran<sup>®</sup>) und Cyclophosphamid (Endoxan<sup>®</sup>), findet eine chemische Verknüpfung innerhalb des DNS-Stranges oder zwischen den einzelnen DNS-Strängen statt. Damit wird die Replikation der DNS sowie die Zellproliferation gehemmt und die Bildung neuer maligner Zellen verhindert.

### ***Antimetabolit***

Auch das Purinanalogen Fludarabinphosphat (Fludarabin Medac<sup>®</sup>) wirkt auf die DNS, RNS und Proteinsynthese ein, die zur Hemmung des Zellwachstums beitragen, wobei die DNS-Synthesehemmung als dominierender Faktor hervorzuheben ist [13].

### ***Monoklonale Antikörper***

Monoklonale Antikörper wirken im Gegensatz zu den o.a. Substanzklassen der Zytostatika nicht primär auf die Zellteilung bzw. das Zellwachstum ein.

Die zur CLL Therapie eingesetzten Antikörper Rituximab (MabThera<sup>®</sup>), Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>) und Ofatumumab (Arzerra<sup>®</sup>) binden an das Antigen-CD20 auf den B-Lymphozyten. Durch die Bindung des Antikörpers an das Antigen werden die CD20-positiven B-Lymphozyten sowohl direkt als auch indirekt, durch Effektor-Zellen des Immunsystems, angegriffen und zerstört [15, 16, 19, 20].

### **Kortikosteroide**

Darüber hinaus werden auch die Kortikosteroide Prednisolon (Decortin H<sup>®</sup>) und Prednison (Decortin<sup>®</sup>) zur systemischen Therapie eingesetzt. Kortikosteroide zählen zu den so genannten Steroidhormonen, die natürlicherweise in der Nebennierenrinde aus Cholesterin gebildet werden. Für die Chemotherapie im Rahmen der Krebsbehandlung werden primär die wachstumshemmenden und zellvernichtenden Eigenschaften der Kortikosteroide ausgenutzt [17, 18].

### Zielgerichtete Therapie

Zu den neueren Therapieansätzen, den sog. *targeted therapies*, zählen die Arzneimittel Ibrutinib und Idelalisib, die im Gegensatz zu klassischen Zytostatika zielgerichtet fungieren.

**Ibrutinib** (IMBRUVICA®) 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 als eine neue Option für die Versorgung von CLL-Patienten verfügbar ist. 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 [25].

**Idelalisib** (Zydelig®) ist ein antineoplastisches Agens, das die Phosphatidylinositol-3-kinase p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ) inhibiert. Die PI3K $\delta$  ist in B-Zell-Erkrankungen hyperaktiv und spielt eine zentrale Rolle in mehreren Signaltransduktionswegen, die die Proliferation, das Überleben, das sogenannte *Homing* und die Retention maligner Zellen in lymphoiden Geweben und dem Knochenmark beeinflussen [14].

### *Chemische und pharmakologische Abgrenzung von Ibrutinib in der Indikation CLL*

Aufgrund der oben dargestellten Wirkmechanismen wird ersichtlich, dass es sich bei Ibrutinib um einen neuen Wirkmechanismus handelt. Insofern ist Ibrutinib mit den bisher bestehenden Wirkstoffen in der Indikation der CLL als nicht vergleichbar anzusehen. Auch die European Medicines Agency (EMA) hat eine Beurteilung zur Vergleichbarkeit mit bereits auf dem Markt befindlichen patentgeschützten Arzneimitteln für Seltene Leiden (sog. *Orphan Drugs*) vorgenommen und ist dabei zu dem Entschluss gekommen, dass Ibrutinib als nicht vergleichbar mit Ofatumumab (Arzerra®) und Obinutuzumab (Gazyvaro®) hinsichtlich Wirkmechanismus und Molekülstruktur betrachtet werden kann [9]. Einzig der Wirkstoff Idelalisib gehört in die gleiche Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Während Ibrutinib ein oral verfügbarer Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) ist, wirkt Idelalisib als oraler Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Delta. Die delta-Isoform der PI3K ist auf Zellen hämatopoetischen Ursprungs beschränkt, in denen sie für die Proliferation und das Überleben von B-Lymphozyten eine wichtige Funktion erfüllt [28].

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die bestehenden Unterschiede der Wirkmechanismen von Ibrutinib und Idelalisib.

Tabelle 2-5: Unterschiede im Wirkmechanismus

<b>Ibrutinib</b>	<b>Idelalisib</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibrutinib ist ein kovalenter Inhibitor der BTK, die eine entscheidende Kinase in dem Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors für das Überleben von Tumorzellen und deren Proliferation darstellt.</li> <li>Ibrutinib bindet irreversibel und kovalent an ein Cystinrest und inhibiert die enzymatische Aktivität der BTK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zielgerichteter, hochgradig selektiver oraler Inhibitor der PI3K<math>\delta</math></li> </ul>
<b>BTK</b>	<b>PI3K Delta</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>BTK wird hauptsächlich in B-Zellen exprimiert</li> <li>wichtiges Signalmolekül für den Signalweg des B-Zell-Antigen- und des Zytokin-Rezeptors</li> <li>der B-Zell-Rezeptor-Signalweg ist in die Pathogenese unterschiedlicher B-Zell-Malignitäten involviert, u.a. CLL und MCL</li> <li>die wesentliche Funktion der BTK besteht in der Aktivierung von Signalwegen für den B-Zell-Transport, der Chemotaxis sowie des Adhäsionsprozesses</li> <li>die BTK Inhibierung führt zu einer Blockade des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, induziert die Apoptose und blockiert den Adhäsionsprozess</li> <li>zentrale Rolle in der B-Zell-Formation (Bindung an A-Gammaglobulin)</li> <li>selektive Bindung maligner B-Zellen an BTK ist von Vorteil, <i>Off-Target</i>-Effekte von PI3K sind nicht bekannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PI3K wird in B-Zellen und anderen Immunzellen (T- und NK-Zellen) exprimiert</li> <li>entscheidend für die Aktivierung, Proliferation und das Überleben von B-Lymphozyten</li> <li>spielt eine entscheidende Rolle im <i>Homing</i> und der Retention von B-Zellen in lymphoiden Geweben</li> <li>zeigt Hyperaktivität in einer Reihe entarteter B-Zellen und führt zu deren Proliferation und Überleben sowie zur Migration lymphoiden Gewebes</li> <li>ist ebenfalls ein Bestandteil des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, jedoch von nachrangiger Natur als die BTK</li> </ul>

Die Unterschiede im Nebenwirkungsprofil beider Substanzen lassen sich möglicherweise durch die unterschiedliche Wirkweise beider Substanzen erklären. Ein weiterer Unterschied ist, dass die Wirksamkeit für Ibrutinib bereits als Einzelsubstanz belegt ist, während Idelalisib immer nur in Kombination getestet worden ist. In Europa ist die Kombination von Idelalisib mit Rituximab für die Behandlung der CLL obligat, wohingegen Ibrutinib in der Erstlinie als Einzelsubstanz gegeben werden kann.



## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
IMBRUVICA <sup>®</sup> ist als Einzelsubstanz indiziert zur Therapie nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	ja	26.05.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von IMBRUVICA<sup>®</sup> entnommen. Angaben zur Zulassungserteilung und des *Orphan Drug Status* wurden der Internetseite der *European Medical Agency* (EMA) entnommen (<http://www.ema.europa.eu/>).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 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.*

Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (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 (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	03.07.2015

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die in Tabelle 2-7 gemachten Angaben wurden dem Fachinformationstext für IMBRUVICA® [25] sowie den Zulassungsunterlagen [29-31] entnommen.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

#### **Für Abschnitt 2.1**

Die Informationen wurden dem Fachinformationstext für IMBRUVICA® entnommen [25], da dieser die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben enthält.

Die wesentlichen Angaben zu Wirkstoffen und Wirkmechanismen wurden Reviews und klinischen Studien [2-8, 28] sowie Fachinformationen entnommen [10-23, 32].

Die Fachinformationen wurden der Datenquelle: <http://www.fachinfo.de/> mit dem jeweiligen Suchbegriff der Wirkstoffe entnommen.

Angaben zur anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation sind auf der Seite des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) frei zugänglich nachzulesen. Datenquelle: [http://www.wido.de/amtl\\_atc-code.html](http://www.wido.de/amtl_atc-code.html), als Suchbegriff wurde der jeweilige Wirkstoffname verwendet [33].

Für den Vergleich und die Differenzierung der Wirkweisen von Ibrutinib mit anderen Wirkstoffen wurde als Quelle das beim CHMP eingereichte Gutachten verwendet [9].

Die Angaben zu verfügbaren und vergleichbaren Therapien sind in den gültigen Leitlinien nachzulesen, welche öffentlich zugänglich sind. Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> [34], Suchbegriff: (CLL [Title/Abstract] AND therapy [Title/Abstract]).

#### **Für Abschnitt 2.2**

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden der Fachinformation für IMBRUVICA® entnommen [25].

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Burger J. A. & Buggy J. J. 2013. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765). *Leukemia & lymphoma* 54: 2385-2391.
2. Chen L., Huynh L., Apgar J., Tang L., Rassenti L., Weiss A. & Kipps T. J. 2008. ZAP-70 enhances IgM signaling independent of its kinase activity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 111(5): 2685-2692.
3. Richardson S. J. Matthews C., Catherwood M. A., Alexander H. D., Carey B. S., Farrugia J., Gardiner A., Mould S., Oscier D., Copplestone J. A. & Prentice A. G. 2006. ZAP-70 expression is associated with enhanced ability to respond to migratory and survival signals in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 107(9): 3584-3592.
4. Herman S. E., Gordon A. L., Hertlein E., Ramanunni A., Zhang X., Jaglowski S., Flynn J., Jones J., Blum K. A., Buggy J. J., Hamdy A., Johnson A. J. & Byrd J. C. 2011. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood* 117: 6287-6296.
5. Honigberg L. A., Smith A. M., Sirisawad M., Verner E., Louny D., Chang B., Li S., Pan Z., Thamm D. H., Miller R. A. & Buggy J. J. 2010. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 13075-13080.
6. Advani R. H., Buggy J. J., Sharman J. P., Smith S. M., Boyd T. E., Grant B., Kolibaba K. S., Furman R. R., Rodriguez S., Chang B. Y., Sukbuntherng J., Izumi R., Hamdy A., Hedrick E. & Fowler N. H. 2013. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 31: 88-94.
7. Ponader S., Chen S. S., Buggy J. J., Balakrishnan K., Gandhi V., Wierda W. G., Keating M. J., O'Brien S., Chiorazzi N. & Burger J. A. 2012. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 119: 1182-1189.

8. de Rooij M. F., Kuil A., Geest C. R., Eldering E., Chang B. Y., Buggy J. J., Pals S. T. & Spaargaren M. 2012. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 119: 2590-2594.
9. European Medicines Agency. 2014. IMBRUVICA: Aktualisiertes Gutachten hinsichtlich Vergleichbarkeit mit Torisel (Temsirolimus), Arzerra (Ofatumumab) und Gazyvaro (Obinutuzumab).
10. Astellas Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml.
11. Aspen Pharma Trading Ltd. 2016. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten.
12. Baxter Oncology GmbH. 2015. Fachinformation Endoxan®.
13. TEVA GmbH. 2016. Fachinformation Fludarabinphosphat-GRY® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung.
14. Gilead Sciences GmbH. 2016. Fachinformation Zydelig® 100 mg und 150 mg Filmtabletten.
15. Roche Registration Limited. 2015. Fachinformation Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat.
16. Novartis Europharm Limited. 2015. Fachinformation Arzerra® 100 mg und 1.000 mg Konzentrat.
17. Merck Serono GmbH. 2014. Fachinformation Decortin® H Tabletten.
18. Merck Serono GmbH. 2015. Fachinformation Decortin® Tabletten.
19. Roche Registration Limited. 2015. Fachinformation MabThera SC.
20. Roche Registration Limited. 2014. Fachinformation MabThera® i.v. 100 mg und 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
21. TEVA GmbH. 2016. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid TEVA® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
22. TEVA GmbH. 2016. Fachinformation Vinblastinsulfat TEVA® 1 mg/ml.
23. TEVA GmbH. 2016. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2015-B-137. Ibrutinib zur Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Janssen-Cilag International NV. 2016. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.
26. Berger D. P., Duyster J., Engelhardt R., Henß H. & Mertelsmann R. 2014. Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie, ecomed Medizin.
27. Tallen G. & Dobke J. 2015. Zytostatika-Substanzgruppen.  
[http://www.kinderkrebsinfo.de/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/pohkinderkrebsinfochemotherapie/zytostatika\\_informationen/zytostatika\\_substanzgruppen/index\\_ger.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/pohkinderkrebsinfochemotherapie/zytostatika_informationen/zytostatika_substanzgruppen/index_ger.html)
28. Lapalombella R., Gowda A., Joshi T., Mehter N., Cheney C., Lehman A., Chen C. S., Johnson A. J., Caligiuri M. A., Tridandapani S., Muthusamy N. & Byrd J. C. 2009. The humanized CD40 antibody SGN-40 demonstrates pre-clinical activity that is enhanced by lenalidomide in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 144(6): 848-855.
29. European Commission Health & Consumers Directorate-General. 2014. Adoption of Commission Implementing Decision granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "IMBRUVICA - Ibrutinib", an orphan medicinal product for human use. Brussels.
30. Europese Commissie Secretariaat Generaal. 2015. Uitvoeringsbesluit Van De Commissie van 3.7.2015 tot wijziging van de bij Besluit C(2014)7873(final) verleende vergunning voor het in de handel brengen van het weesgeneesmiddel voor menselijk gebruik "IMBRUVICA - Ibrutinib". Brussels.
31. European Commission. 2014. Commission Implementing Decision of 21.10.2014 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "IMBRUVICA - Ibrutinib", an orphan medicinal product for human use. Brussels.
32. TEVA GmbH. 2014. Fachinformation Mitoxantron TEVA® 2 mg/ml Injektionslösung.
33. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. 2016. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016.
34. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. PubMed.gov.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>