

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: 22.09.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	14
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	16
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
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: Wirkstoffe mit einer Zulassung im Indikationsgebiet CLL.....	9
Tabelle 1-6: Unterschiede im Wirkmechanismus	13
Tabelle 1-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 1-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15
Tabelle 1-9: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse für die BR-Population	19
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).....	29
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BR	Bendamustin-Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CO	<i>Cross-over</i>
CTC	<i>Common Terminology Criteria</i>
CYP	Cytochrom P450
DNS	Desoxyribonukleinsäure
€	Euro
FL	Follikuläres Lymphom
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IRC	<i>Independent Review Committee</i>
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MCL	Mantelzell-Lymphom
MW	Morbus Waldenström
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
o. a.	Oben angegeben
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	<i>Probability</i>
PFS	<i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RD	<i>Risk Difference</i> (Risikodifferenz)
RNS	Ribonukleinsäure
RR	<i>Relative Risk</i> (Relatives Risiko)
s.	Siehe
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
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

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

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

Name:	Dr. Ina Rudolph
Position:	Director Health Economics, Market Access & Reimbursement
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland
Telefon:	02137-955 871
Fax:	02137-955 931
E-Mail:	Janssen_HEMAR@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	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

Wirkstoff:	Ibrutinib
Handelsname:	IMBRUVICA®
ATC-Code:	L01XE21

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 und die speziell für die Hemmung von bestimmten Tyrosinkinasen entworfen beziehungsweise 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

In Deutschland sind neben Ibrutinib die in der folgenden Tabelle aufgeführten Substanzen für die Therapie der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zugelassen.

Tabelle 1-5: Wirkstoffe mit einer Zulassung im Indikationsgebiet CLL

Substanz	für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
Bendamustin	[...] 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.
Chlorambucil	[...] 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 ² 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.
Cyclophosphamid	[...] 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).
Fludarabinphosphat	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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Substanz	für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
Idelalisib	<p>Zydelig[®] wird in Kombination mit einem anti-CD20 monoklonalen Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben [...], oder • als Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation in Patienten, die für andere Therapien nicht in Betracht kommen <p>Zydelig[®] wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.</p>
Ofatumumab	<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> <p>[...] ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind.</p>
Prednisolon	Hämatologie/Onkologie: [...] Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie
Prednison	Hämatologie/Onkologie: [...] Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie
Rituximab	<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. Aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind dort die folgenden Wirkstoffe verordnungsfähig: Doxorubicin, Vinblastin, Vincristin und Trofosamid.

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 DNS 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.

Durch alkylierende Substanzen wie Bendamustin (Levact[®]), Chlorambucil (Leukeran[®]) und Cyclophosphamid (Endoxan[®]) 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 Purinanalogon Fludarabinphosphat (Fludarabin Medac[®]) wirkt auf die DNS, RNS und Proteinbiosynthese ein, was zur Hemmung des Zellwachstums beiträgt, wobei die DNS-Synthesehemmung als dominierender Faktor hervorzuheben ist.

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[®]) und Ofatumumab (Arzerra[®]) 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.

Kortikosteroide

Darüber hinaus werden auch die Kortikosteroide Prednisolon (Decortin H[®]) und Prednison (Decortin[®]) zur systemischen Therapie eingesetzt. Kortikosteroide zählen zu den sogenannten 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.

Zielgerichtete Therapie

Zu den neueren Therapieansätzen, den sogenannten *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 wie weiter oben bereits dargelegt 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.

Idelalisib (Zydelig®) ist ein antineoplastisches Agens, das die Phosphatidylinositol-3-kinase p110 δ (PI3K δ) inhibiert. Die PI3K δ 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.

Chemische und pharmakologische Abgrenzung von Ibrutinib in der Indikation CLL

Aufgrund der oben dargestellten Wirkmechanismen wird ersichtlich, dass es sich bei der Wirkweise von Ibrutinib um einen neuen Mechanismus handelt. Insofern ist Ibrutinib mit bisher etablierten bestehenden Wirkstoffen in der Indikation CLL als nicht vergleichbar anzusehen. Einzig der Wirkstoff Idelalisib gehört auch in die Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren und ist damit vergleichbar. Während Ibrutinib ein oral verfügbarer Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) ist, wirkt Idelalisib als oraler Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Delta. Die Expression der 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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Unterschiede im Wirkmechanismus

Ibrutinib	Idelalisib
<ul style="list-style-type: none"> • 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. • Ibrutinib bindet irreversibel und kovalent an ein Cysteinrest und inhibiert die enzymatische Aktivität der BTK. 	<ul style="list-style-type: none"> • zielgerichteter, hochgradig selektiver oraler Inhibitor der PI3Kδ
BTK	PI3K Delta
<ul style="list-style-type: none"> • BTK wird hauptsächlich in B-Zellen exprimiert • wichtiges Signalmolekül für den Signalweg des B-Zell-Antigen- und des Zytokin-Rezeptors • der B-Zell-Rezeptor-Signalweg ist in die Pathogenese unterschiedlicher B-Zell-Malignitäten involviert, u.a. CLL und MCL • die wesentliche Funktion der BTK besteht in der Aktivierung von Signalwegen für den B-Zell-Transport, der Chemotaxis sowie des Adhäsionsprozesses • die BTK Inhibierung führt zu einer Blockade des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, induziert die Apoptose und blockiert den Adhäsionsprozess • zentrale Rolle in der B-Zell-Formation (Bindung an A-Gammaglobulin) • selektive Bindung maligner B-Zellen an BTK ist von Vorteil, <i>Off-Target</i>-Effekte von PI3K sind nicht bekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • PI3K wird in B-Zellen und anderen Immunzellen (T- und NK-Zellen) exprimiert • entscheidend für die Aktivierung, Proliferation und das Überleben von B-Lymphozyten • spielt eine entscheidende Rolle im <i>Homing</i> und der Retention von B-Zellen in lymphoiden Geweben • zeigt Hyperaktivität in einer Reihe entarteter B-Zellen und führt zur deren Proliferation und Überleben sowie zur Migration lymphoiden Gewebes • ist ebenfalls ein Bestandteil des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, jedoch von nachrangiger Natur als die BTK

Die Unterschiede im Nebenwirkungsprofil beider Substanzen lassen sich möglicherweise durch die unterschiedlichen Wirkweisen erklären. In Europa ist die *Kombination* von Idelalisib mit Rituximab für die Behandlung der CLL obligat, wohingegen Ibrutinib in der Rezidivtherapie sowohl als *Einzelsubstanz als auch in Kombination* mit Bendamustin + Rituximab (BR) gegeben werden kann. Ein weiterer Unterschied ist somit, dass die Wirksamkeit von Ibrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl als Einzelsubstanz als auch als Kombinationstherapie mit BR belegt ist, während sie bei Idelalisib in der CLL-Therapie immer das Ergebnis einer Kombinationstherapie ist.

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 1-7 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 1-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
IMBRUVICA [®] als Einzelsubstanz* oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.	25.08.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. *Die Zulassung als Einzelsubstanz wurde bereits am 21.10.2014 erteilt und die Nutzenbewertung in den Verfahren 2014-11-01-D-141 und 2016-02-01-D-212 vorgenommen		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	26.05.2016
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	21.10.2014
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz 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
*Die Nutzenbewertung zu MW als Orphan Drug wurde vom G-BA eingestellt und in dem sich überschneidenden Verfahren 2016-02-01-D-212 als Volldossier vorgenommen.	

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 1-9 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 1-9: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbehandelte CLL-Patienten, Chemotherapie-geeignet	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

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)

Am 13.07.2016 wurde vom G-BA für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie in Tabelle 1-9 beschrieben festgelegt (Vorgangsnummer 2016-B-063).

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)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) in Kombination mit Bendamustin + Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, erfolgt in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen*. Diese wurden in den dem Dossier zugrunde liegenden Studien weiter operationalisiert (Abschnitt 4.3.1.3).

Bei der zu bewertenden Patientenpopulation handelt es sich um vorbehandelte CLL-Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt, festgesetzt.

Die Zulassung für die Kombinationstherapie erfolgte auf der Basis der Studie CLL3001. Die randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie CLL3001 testete die Wirksamkeit von Ibrutinib + BR gegenüber Placebo + BR. Betrachtet wurden patientenrelevante Endpunkte in den Endpunktkategorien *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen*. Primärer Endpunkt war das *progressionsfreie Überleben*. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren *Gesamtüberleben, Ansprechen, krankheitsbezogene Symptome, hämatologische Verbesserung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen*.

Im Rahmen einer patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes kommen grundsätzlich die Therapieregime Bendamustin + Rituximab, Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) und Chlorambucil + Rituximab (Clb+R) in Frage. Dabei nimmt eine Therapie mit BR mit nahezu 70 % den Hauptanteil bei vorbehandelten Patienten mit CLL ein. Insofern ist BR der geeignetste Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der G-BA hat in seiner Niederschrift zur zVT darauf hingewiesen, dass anhand von *Baseline*-Charakteristika der in der Studie CLL3001 untersuchten Patienten dargelegt werden soll, warum BR für diese Population unter patienten-individuellen Gesichtspunkten die Therapie der Wahl darstellt. Um sicherzustellen, dass BR für die Patienten die Therapie der Wahl darstellt, wurden aus der Studie CLL3001 die Ergebnisse einer Teilpopulation, die anhand der beiden Stratifikationsvariablen „Purinanaloga-refraktär“ und „> 1 Vortherapie“ (also mindestens zwei Vortherapien) gebildet wurde, dargestellt. Diese Teilpopulation

- kam nicht mehr für eine weitere Therapie mit Fludarabin in Frage
- sollte nach mindestens zwei Vortherapien nunmehr eine Therapie mit BR erhalten.

Nur durch die Wahl dieser stratifizierten Zuschnittskriterien war zudem sichergestellt, dass die Randomisierung aufrechterhalten wurde.

In einer systematischen Literaturrecherche wurde zudem nach Studien gesucht, die für indirekte Vergleiche gegenüber der zVT „patientenindividuelle Chemotherapie“ oder den von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Kombinationstherapien (FCR, Clb+R) über den Brückenkomparator BR geeignet gewesen wären. Es konnten keine Studien identifiziert werden, in denen BR mit patientenindividueller, optimierter Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes oder mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab oder mit Chlorambucil + Rituximab verglichen wurde. Die einzig identifizierte Studie, in welcher BR mit Fludarabin + Rituximab verglichen wird, wurde aufgrund von Abweichungen in den Patientenpopulationen sowie Therapieregimen nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen.

Der Zusatznutzen der Kombinationstherapie wird deshalb maßgeblich aus der zugeschnitten Population abgeleitet. In der Zusammenfassung sind nur die Ergebnisse des ersten Datenschnitts erwähnt, da nur für diesen Datenschnitt Ergebnisse zu allen Endpunkten vorliegen und der erlaubte Behandlungswechsel (*Cross-Over*), der zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hat, weniger ausgeprägt war. Die ermittelten Effektmaße gelten für alle Patienten in der Zielpopulation, die für eine Therapie mit BR in Frage kommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse für die BR-Population

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Mortalität (Gesamtüberleben)			
ITT Zensierung bei CO ^a	HR: 0,396; 95 %-KI: (0,179; 0,876); p = 0,0179 HR: 0,359; 95 %-KI: (0,162; 0,799); p = 0,0089		beträchtlich
Morbidität (PFS)			
IRC	Median: n. e. vs. 8,6 Monate HR: 0,243; 95 %-KI: (0,139; 0,424); p < 0,0001		erheblich
Morbidität (Gesamtansprechen)			
IRC	Häufigkeit: 73,6 % vs. 37,7 % OR: 4,596 95 %-KI: (2,013; 10493); p = 0,0003 RR: 1,95; 95 %-KI: (1,33; 2,86); p = 0,0002 RD: 0,3585; 95 %-KI: (0,182; 0,5349); p < 0,0001		erheblich
Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)			
Symptom	Verbesserung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	kein Zusatznutzen
Gewichtsverlust	0,448 (0,142; 1,414); 0,1709 0,222 (0,042; 1,177); 0,0771	n. b. n. b.	
Fatigue	1,576 (0,732; 3,392); 0,2447 1,192 (0,657; 2,164); 0,5638	n. b. n. b.	
Anorexie	0,549 (0,184; 1,638); 0,2823 0,300 (0,075; 1,201); 0,0889	n. b. n. b.	
Nachtschweiß	0,927 (0,432; 1,990); 0,8456 1,326 (0,713; 2,465); 0,3727	n. b. n. b.	
Bauchschmerzen	0,869 (0,307; 2,457); 0,7914 0,834 (0,296; 2,348); 0,7315	n. b. n. b.	
Fieber	1,864 (0,512; 6,790); 0,3450 0,0 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. n. b.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen	
Morbidität (EORTC Symptomskalen)				
Skala	Abnahme (Verbesserung) 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Anstieg (Verschlechterung) 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	kein Zusatznutzen	
Fatigue	1,000 (0,466; 2,144); 1,0000 0,995 (0,572; 1,733); 0,9870	1,261 (0,583; 2,728); 0,5557 1,190 (0,720; 1,968); 0,4977		
Übelkeit und Erbrechen	2,052 (0,698; 6,031); 0,1915 1,934 (0,715; 5,231); 0,1937	1,723 (0,792; 3,751); 0,1704 1,562 (0,865; 2,824); 0,1395		
Schmerz	0,924 (0,423; 2,019); 0,8419 0,969 (0,525; 1,788); 0,9206	0,737 (0,342; 1,587); 0,4355 0,813 (0,460; 1,435); 0,4744		
Dyspnoe	0,841 (0,372; 1,903); 0,6774 0,933 (0,476; 1,831); 0,8411	1,662 (0,738; 3,746) 0,2201 1,574 (0,811; 3,053); 0,1801		
Insomnie	0,860 (0,401; 1,843); 0,6978 0,967 (0,566; 1,651); 0,9022	1,477 (0,619; 3,528) 0,3795 1,439 (0,681; 3,041); 0,3409		
Appetitlosigkeit	0,760 (0,328; 1,761); 0,5223 0,865 (0,426; 1,755); 0,6873	1,477 (0,619; 3,528) 0,3795 1,439 (0,681; 3,041); 0,3409		
Obstipation	0,570 (0,222; 1,461); 0,2419 0,632 (0,273; 1,461); 0,2832	1,859 (0,753; 4,592); 0,1787 1,682 (0,763; 3,707); 0,1973		
Diarrhoe	2,233 (0,707; 7,049); 0,1709 2,094 (0,715; 6,129); 0,1774	0,706 (0,311; 1,604); 0,4060 0,780 (0,396; 1,536); 0,4728		
Finanzielle Schwierigkeiten	1,402 (0,625; 3,143); 0,4127 1,324 (0,686; 2,555); 0,4029	0,399 (0,168; 0,945); 0,0368 0,468 (0,225; 0,972); 0,0416		
Morbidität (EQ-5D-5L)				
EQ-5D-5L	Anstieg (Verbesserung) 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Abnahme (Verschlechterung) 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert		kein Zusatznutzen
VAS	1,366 (0,629; 2,965); 0,4309 1,183 (0,718; 1,950); 0,5083	0,685 (0,319; 1,472); 0,3321 0,803 (0,467; 1,381); 0,4279		
Utility Score	1,361 (0,630; 2,940); 0,4336 1,237 (0,745; 2,056); 0,4111	0,634 (0,294; 1,365); 0,2441 0,740 (0,436; 1,256); 0,2649		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Morbidität (Hämatologische Verbesserung)			
Hämatologische Verbesserung	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert		kein Zusatznutzen
Jegliche Verbesserung	2,506 (1,058; 5,935); 0,0368 2,038 (0,981; 4,233); 0,0563		
Hämoglobin	2,019 (0,766; 5,320); 0,1551 1,731 (0,726; 4,127); 0,2161		
Thrombozyten	2,293 (0,790; 6,656); 0,1270 1,946 (0,729; 5,194); 0,1835		
Transfusionen	OR (95 %-KI); p-Wert		
Jegliche Transfusion	0,519 (0,228; 1,180); 0,1176		
Vollblut	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399		
Erythrozytenkonzentrat	0,457 (0,196; 1,067); 0,0704		
Frischplasma	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764		
Andere	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)			
FACIT-Fatigue	Anstieg (Verbesserung) 4 Punkte	Abnahme (Verschlechterung) 4 Punkte	kein Zusatznutzen
	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
	1,473 (0,679; 3,195); 0,3266 1,138 (0,687; 1,883); 0,6162	1,079 (0,503; 2,311); 0,8459 1,168 (0,675; 2,024); 0,5787	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)			
Skala	Anstieg (Verbesserung) 10 Punkte	Abnahme (Verschlechterung) 10 Punkte	gering
	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
allgemeiner Gesundheitszustand	1,079 (0,503; 2,311); 0,8459 1,129 (0,655; 1,915); 0,6536	0,845 (0,378; 1,890); 0,6818 0,894 (0,464; 1,721); 0,7370	
Rollenfunktion	1,000 (80,464; 2,156); 1,000 1,000 (0,561; 1,783); 1,000	1,703 (0,789; 3,673); 0,1749 1,462 (0,840; 2,564); 0,1791	
emotionales Befinden	1,270 (0,580; 2,780); 0,5499 1,223 (0,662; 2,260); 0,5206	0,916 (0,402; 2,084); 0,8339 0,970 (0,490; 1,921); 0,9310	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
physische Funktion	0,854 (0,392; 1,861); 0,6913 0,905 (0,494; 1,658); 0,7457	0,793 (0,367; 1,716); 0,5557 0,853 (0,474; 1,533); 0,5946	gering
kognitive Funktion	1,087 (0,489; 2,416); 0,8386 1,057 (0,555; 2,013); 0,8669	1,000 (0,464; 2,156); 1,000 1,090 (0,611; 1,944); 0,7706	
soziale Funktion	1,261 (0,583; 2,728); 0,5557 1,219 (0,678; 2,190); 0,5080	0,416 (0,188; 0,923); 0,0311 0,536 (0,288; 0,966); 0,0487	
Nebenwirkungen			
UE	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert		kein Schaden
jegliches UE	0,481 (0,042; 5,470); 0,5550 1,154 (0,750; 1,776); 0,5157		
jegliches SUE	2,306 (1,045; 5,088); 0,0386 0,986 (0,584; 1,665); 0,9593		
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,531 (0,191; 1,479); 0,2262 0,402 (0,157; 1,035); 0,0589		
UE, die zum Tod führten	0,760 (0,260; 2,221); 0,6165 0,494 (0,181; 1,350); 0,1692		
jegliches UE \geq Grad 3	0,573 (0,174; 1,883); 0,3589 0,674 (0,441; 1,030); 0,0680		
a: Zensierung von Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms bei <i>Cross-over</i> in den BR + Ibrutinib-Arm CO: <i>Cross-over</i> ; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; n. b.: nicht berechenbar, n. e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus			

Mortalität

Sowohl zum ersten als auch zum zweiten Datenschnitt konnte für die BR-Teilpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Teilnehmer unter einer Ibrutinib + BR Kombinationstherapie beobachtet werden. Teilnehmer, die Ibrutinib in Kombination mit BR erhalten hatten, zeigten zum ersten Datenschnitt **ein um 60 % signifikant reduziertes Risiko zu Versterben**. Bei der zweiten Auswertung betrug das mediane Gesamtüberleben im BR + Placebo-Arm 34,5 Monate, wohingegen im BR + Ibrutinib-Arm der Median noch nicht erreicht war. Zu beachten ist hier, dass **trotz der Verzerrung zuungunsten von BR + Ibrutinib**, die durch *Cross-over* Ereignisse zustande kam, ein signifikanter Überlebensvorteil im BR + Ibrutinib-Arm zu verzeichnen ist.

Für die Nutzendimension *Mortalität* ergibt sich für die BR-Population damit ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für die Teilnehmer des BR + Placebo-Arms wurde in der BR-Population zum ersten Datenschnitt im Median nach 8,6 Monaten eine Krankheitsprogression festgestellt (IRC (*Independent Review Committee*)-Auswertung). Im Interventionsarm war das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht. Das Risiko, eine Progression zu erfahren, **reduzierte sich unter der Kombinationstherapie zum ersten Datenschnitt signifikant um 76 % und zum zweiten Datenschnitt signifikant um 81 %.**

Ansprechen

Für die BR-Population wurde beim Endpunkt *Gesamtansprechen* ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie erkennbar. **Die Gesamtansprechrates betrug zum ersten Datenschnitt 73 % im Vergleich zu Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms, die eine Gesamtansprechrates von 37,7 % aufwiesen.**

Krankheitsbezogene Symptome

Bei Teilnehmern der BR-Population konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Häufigkeit und die Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome zwischen den beiden Studienarmen beobachtet werden.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Minimal Clinically Important Difference (MCID)

Für die BR-Population wurde zum ersten Datenschnitt für die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten bei einer MCID (*minimal clinically important difference*) von zehn Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ermittelt. Die Zeit bis zum Anstieg war für Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie länger als für Teilnehmer der Kontrollgruppe. Insgesamt zeigten 20,8 % der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie und 39,6 % der Studienteilnehmer unter BR + Placebo-Therapie einen Anstieg. Für alle weiteren Symptomskalen wurden zwischen den Therapiearmen vergleichbare Daten für die Häufigkeit eines Anstiegs (Verschlechterung) oder einer Abnahme (Verbesserung) bzw. für die Zeit bis zum Anstieg oder Abnahme ermittelt.

Die Relevanzschwellen von 15 oder 20 Punkten zeigten vergleichbare Ergebnisse zu der MCID von zehn Punkten.

Mittelwertdifferenzen

In der BR-Population konnte zwischen den Studienarmen für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied ermittelt werden.

EQ-5D-5L

Minimal Clinically Important Difference (MCID)

Für die BR-Population sind die Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) und des *Utility Scores* unabhängig von der angesetzten Schwelle zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Mittelwertdifferenzen

Die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D-5L für die Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Behandlung waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Studienteilnehmer des Kontrollarms. Des Weiteren wurde bezogen auf den *Utility Score* in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet.

Hämatologische Verbesserung

Bei Studienteilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms war zum ersten Datenschnitt häufiger eine Verbesserung des Hämoglobinwertes (39,6 %) festzustellen als bei Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms (20,8 %). Des Weiteren zeigte sich bei Studienteilnehmern mit Zytopenie unter BR + Ibrutinib-Therapie häufiger eine Verbesserung der Thrombozytenzahlen (37,5 %) gegenüber der *Baseline* als bei den Studienteilnehmern, die BR + Placebo erhalten hatten (9,4 %). Zudem trat eine anhaltende Verbesserung der Thrombozytenzahlen im BR + Ibrutinib-Arm deutlicher schneller auf als bei Teilnehmern, die eine Behandlung mit BR + Placebo erhielten.

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

Lebensqualität

FACIT-Fatigue

Minimal Clinically Important Difference

Für die BR-Population sind die Ergebnisse des FACIT-Fatigue für eine MCID von drei, vier und sechs Punkten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Mittelwertdifferenzen

Bei der BR-Population lag keines der ermittelten Konfidenzintervalle der SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle. Die Analyse der Veränderungen der Punktwerte auf der FACIT-Fatigue-Skala anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie CLL3001.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Minimal Clinically Important Difference

Für die BR-Population wurde zum ersten Datenschnitt bei einer MCID von zehn und 15 Punkten ein statistisch signifikanter Vorteil für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms festgestellt. Eine Verschlechterung der sozialen Funktion zeigte sich für 50,9 % der Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Placebo, wohingegen nur für 30,2 % der Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms eine relevante Verschlechterung messbar war. Gleichzeitig trat die klinische relevante Verschlechterung der sozialen Funktion bei Teilnehmern des BR + Placebo deutlich früher auf als im BR + Ibrutinib-Arm.

Mittelwertdifferenzen

Die Lebensqualität war für die BR-Population zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Es wurde weder für den allgemeinen Gesundheitszustand noch für andere Funktionskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ermittelt.

Für die Nutzendimension ***Lebensqualität*** ergibt sich für die BR-Population damit ein Hinweis auf einen ***geringen Zusatznutzen***.

Nebenwirkungen

In der BR-Population der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet (erster Datenschnitt: 96,2 vs. 98,1 %). Studienteilnehmer der BR-Population, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten. Das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abubrechen, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches zum Tod führt, oder ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von mindestens Grad drei zu erleiden, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Der Zeitpunkt, zu dem Nebenwirkungen auftraten, war zwischen den Therapiearmen nicht unterschiedlich.

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die in mindestens einem Studienarm bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer aufgetreten waren, wurde für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse Bronchitis und Sinusitis beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Placebo-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer Anämie festgestellt. Zudem war die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie bei Teilnehmern, die BR + Placebo erhielten, statistisch signifikant kürzer als bei Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse mit einem CTC (*Common Terminology Criteria*)-Grad von mindestens drei unterschieden sich weder zum ersten noch zum zweiten Datenschnitt signifikant zwischen den beiden Studienarmen der BR-Population. Ferner wurden bei den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die in mindestens einem Studienarm bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer auftraten, keine Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt.

Für die Nutzendimension **Nebenwirkungen** ergibt sich für die BR-Population damit **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden**.

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbehandelte CLL-Patienten, Chemotherapie-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)

Für das Anwendungsgebiet der vorbehandelten Patienten mit CLL, die für eine Chemotherapie geeignet sind, führte eine Behandlung mit Ibrutinib + BR im Vergleich zu der Kontrolltherapie Placebo + BR zu einer signifikanten und therapierelevanten Reduktion des **Mortalitätsrisikos**. Dieser Effekt lag **unter dem wahren Effekt, da in der aufgeführten Studie die Möglichkeit eines Cross-overs** vom Kontrollarm in den Interventionsarm von den Patienten wahrgenommen wurde. Dadurch kommt es zu einer Unterschätzung des Effekts von Ibrutinib. In der Studie CLL3001 konnte auf Basis einer ITT-Analyse in der BR-Population der mindestens beträchtliche Mortalitätsvorteil von Ibrutinib + BR gegenüber Placebo + BR dargelegt werden.

Darüber hinaus zeigte sich auch beim **progressionsfreien Überleben eine erhebliche Überlegenheit der Kombinationstherapie** mit Ibrutinib gegenüber der Kontrolltherapie.

Trotz der zusätzlichen Gabe von Ibrutinib zu der BR-Therapie konnte generell **kein negativer Einfluss der Kombinationstherapie auf Symptome und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität** für die BR-Population im direkten Vergleich ermittelt werden. Vielmehr zeigte sich, dass die zusätzliche Gabe von Ibrutinib zu **Vorteilen bei der sozialen Funktion** führte.

Bei den **unerwünschten Ereignissen** zeigt sich unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die unerwünschten Ereignisse waren konsistent mit den Ergebnissen zu den Symptomskalen des EORTC.

In der **Gesamtschau** führte die Kombinationstherapie mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit BR, die als repräsentativ für die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird, zu einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten, großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. Insbesondere führte sie in der BR-Population zu einer Verlängerung der Überlebensdauer und zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Für die Zulassungspopulation ergibt sich ein Hinweis auf einen **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)

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

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)

Der **therapeutische Bedarf** bei vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ergibt sich in erster Linie aus der **begrenzten Anzahl therapeutischer Möglichkeiten**, die zudem aufgrund ihrer **Nebenwirkungen** nicht für alle Patienten infrage kommen und für die es bisher **keinen Nachweis für eine Verlängerung des Überlebens** der Patienten gibt.

Bei den neueren Substanzen wie Ibrutinib und Idelalisib + Rituximab wurde bisher bei vorbehandelten Patienten wegen fehlender direkter Vergleichsstudien mit einer Chemo-Immuntherapie aus formalen Gründen der Zusatznutzen nicht anerkannt. Allerdings haben die positiven Daten aus klinischen Studien zur Monotherapie mit Ibrutinib dazu beigetragen, dass Ibrutinib bei vorbehandelten Patienten empfohlen und eingesetzt wird. Diese Daten haben eine signifikante Verlängerung des Überlebens bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil gezeigt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für diese unheilbare Krankheit weiterhin ein **hoher Bedarf an lebensverlängernden und verträglichen Therapien** besteht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Der oben skizzierte therapeutische Bedarf vorbehandelter Patienten mit einer CLL soll durch den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie gedeckt werden.

Zurzeit hat die Kombination von BR bei vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, den Hauptanteil an den zugelassenen Therapien. Aufgrund der begrenzten Datenlage für vorbehandelte Patienten insgesamt ist ein Überlebensvorteil, der durch diese Therapie erreicht wird, noch nicht nachgewiesen worden. Unabhängig davon, ob die alleinige Gabe von BR bereits eine lebensverlängernde Wirkung besitzt, soll der Nachweis eines Überlebensvorteils nunmehr durch die Hinzunahme von Ibrutinib zu BR gegenüber der alleinigen Gabe von BR gezeigt werden. Dabei soll die Lebensverlängerung nicht mit einer erhöhten Toxizität assoziiert sein.

Der G-BA hat den Zusatznutzen von Ibrutinib als Monotherapie in der oben beschriebenen Zielpopulation aus formalen Gründen wegen fehlender direkt vergleichender Studie nicht anerkannt. Für die (neu zugelassene) Kombinationstherapie mit BR liegt eine direkt vergleichende Studie gegenüber einer Chemo-Immuntherapie (BR) vor. Mittels dieser Studie soll der Nachweis erbracht werden, dass ***Ibrutinib mit seiner überlebensverlängernden Wirkung zur Deckung des therapeutischen Bedarfs beitragen kann.*** Mit der Anerkennung des Zusatznutzens können vorbehandelte Patienten dann von den Vorteilen einer Ibrutinib + BR-Kombinationstherapie profitieren.

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	Vorbehandelte CLL-Patienten, Chemotherapie-geeignet	1.500 bis 5.600
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vorbehandelte CLL-Patienten, Chemotherapiegeeignet	Chemotherapiegeeignet	Beträchtlich	1.500 bis 5.600

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 ^a	Kurzbezeichnung		
A	Vorbehandelte CLL-Patienten, Chemotherapiegeeignet	114.251,86 €	171.377.790,00 € bis 639.810.416,00 €

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
171.377.790,00 € bis 639.810.416,00 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vorbehandelte CLL-Patienten, Chemotherapie-geeignet	Chemotherapie-geeignet	114.251,86 €	171.377.790,00 € bis 639.810.416,00 €

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)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
171.377.790,00 € bis 639.810.416,00 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Vorbehandelte CLL-Patienten, Chemotherapiegeeignet	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	24.537,74 € + 3.342,75 € (Zusatzkosten) = 27.880,49 €	41.820.735,00 € bis 156.130.744,00 €
		Rituximab + Chlorambucil		22.626,38 € + 426,75 € (Zusatzkosten) = 23.053,13 €	34.579.695,00 € bis 129.097.528,00 €
		Bendamustin + Rituximab		28.295,26 € + 1.398,75 € (Zusatzkosten) = 29.694,01 €	44.541.015,00 € bis 166.286.456,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrungen onkologischer Arzneimittel einzuleiten und zu überwachen. Zugelassene Indikationen: Als Einzelsubstanz bei erwachsener Patienten mit a) rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell- Lymphom (MCL), b) mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) c) Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie, bei Nicht-Eignung einer Chemo-Immuntherapie, d) als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei CLL bei mindestens einer Vortherapie. Die empfohlene einmal tägliche Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström und der chronischen lymphatischen Leukämie beträgt 420 mg (drei Kapseln), des Mantelzell-Lymphoms 560 mg (4 Kapseln). Fortsetzung der Behandlung bis Krankheitsprogression.

IMBRUVICA[®] ist einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit einzunehmen. Kapseln im Ganzen mit Wasser schlucken. Kapseln weder öffnen, zerkleinern noch zerkauen. Nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft einnehmen. Bei Vergessen einer Dosis die Einnahme so bald wie möglich am selben Tag nachzuholen. Fortsetzung des Einnahmeschemas am nächsten Tag. Keine zusätzlichen Kapseln am Folgetag, um versäumte Dosis nachzuholen.

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition: Dosis von IMBRUVICA[®] bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen bzw. starken CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich reduzieren bzw. bis zu sieben Tage unterbrechen.

Bei Toxizitäten (hämatologisch, nicht hämatologisch): Unterbrechung der Therapie abhängig u. a. vom Schweregrad. Detaillierte indikationsspezifische Dosisanpassungen einschließlich klinischer Konditionen zur Therapiewiederaufnahme siehe Fachinformation. Keine Dosisanpassung bei leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen; Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatinin überprüfen. Engmaschige Toxizitätsanzeichenüberwachung bei schweren Nierenfunktionsstörungen. Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung Empfehlungen für niedrigere Dosierungen beachten, einschließlich Toxizitätsanzeichen. Nicht empfohlen bei schwerer Leberfunktionsstörung. Keine Daten zur Behandlung bei Vorliegen schwerer Herzerkrankungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen beachten. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA® einnehmen. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, Vitamin-E-Präparate vermeiden. Besondere Sorgfalt bei Therapie mit Antikoagulantien. Therapieunterbrechung bei chirurgischen Eingriffen beachten. Erwägen einer Unterbrechung bei Leukostase und Maßnahmen wie Hydratation, Leukopherese. Überwachung auf Infektionszeichen, Fieber, Neutropenien. Monatliche Blutbildkontrolle auf Zytopenien. Regelmäßige kardiale Untersuchungen auf Vorhofflimmern, auch bei auftretender kardialer Symptomatik. Alternativbehandlungen erwägen bei Vorhofflimmern und Antikoagulantien-Therapie. Risikoabwägung bei Patienten mit verkürztem QT-Intervall. Überwachung auf Tumorlysesyndrom, nicht-melanozytärem Hautkrebs, indikative Symptome für interstitielle Lungenerkrankungen, entsprechende Maßnahmen falls erforderlich. Arzneimittelinteraktionen gemäß Fachinformation beachten. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit und bis zu 3 Monaten nach Therapieende. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft. Unterbrechung während der Stillzeit.