

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: 22.09.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit einer Zulassung im Indikationsgebiet CLL.....	9
Tabelle 2-4: ATC-Code und Wirkmechanismus der Substanzen mit einer Zulassung im Indikationsgebiet CLL.....	11
Tabelle 2-5: Unterschiede im Wirkmechanismus	14
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Darstellung des B-Zell-Rezeptorsignalweges und Aktivierung von BTK nach Antigen-Bindung an den B-Zell-Rezeptor.....	7
Abbildung 2: Chemische Struktur von Ibrutinib.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR	B-Cell-Receptor (B-Zell-Rezeptor)
BR	Bendamustin-Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CAS	Chemical Abstracts Service
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
DLBCL	Diffus-großzelliges-B-Zell-Lymphom
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
FL	Follikuläres Lymphom
Ig	Immunglobulin
m ²	Quadratmeter
MCL	Mantelzell-Lymphom
mg	Milligramm
MW	Morbus Waldenström
nM	Nanomol
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
sog.	Sogenannt
vgl.	Vergleiche
WiDO	Wissenschaftlichen Instituts der AOK
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Wirkstoff:	Ibrutinib
Handelsname:	IMBRUVICA®
ATC-Code:	L01XE27

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
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 chronisch lymphatischen Leukämie (CLL), beteiligt. Bei der CLL ist die dysregulierte Bruton-Tyrosinkinase (BTK) eine 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

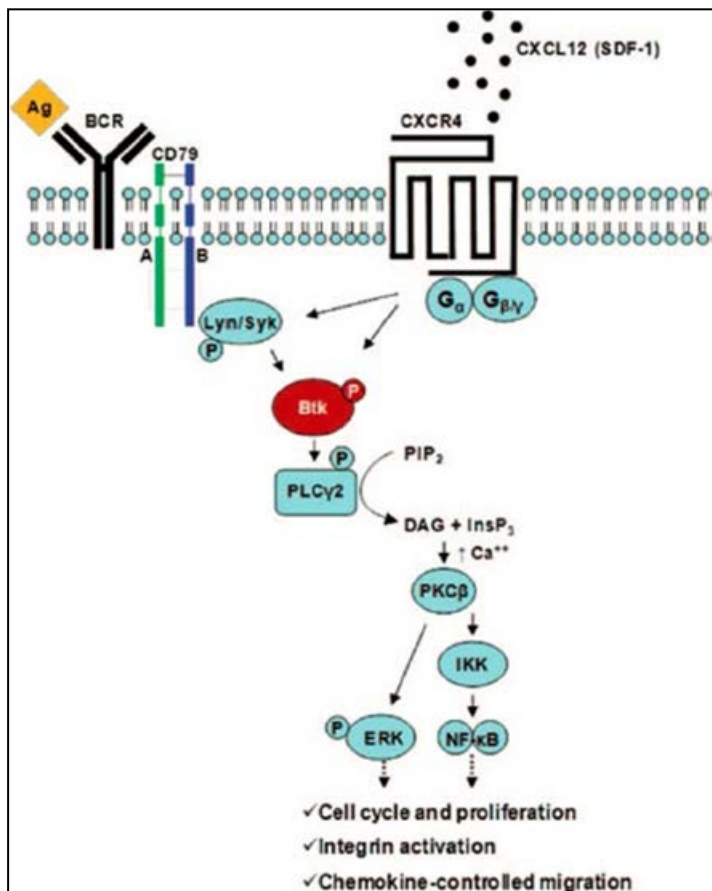
B-Lymphozyten gehören zu den weißen Blutkörperchen, den sog. Leukozyten. Sie sind als einzige Zellen in der Lage, Antikörper zu bilden und stellen gemeinsam mit den T-Lymphozyten den entscheidenden Bestandteil des adaptiven Immunsystems dar. Während die T-Lymphozyten an der zellvermittelten Immunantwort 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 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 membran-gebundene Form des Antikörpers) von entscheidender Bedeutung. Nur mit diesem Antigenrezeptor sind reife 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 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. Bei Betrachtung der Genexpressionsmuster von CLL-Zellen, 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-piperidiny]-2-propen-1-eins und ist der Chemical Abstracts Service (CAS) Register Nummer 936563-96-1 zugeordnet. Ibrutinib bindet kovalent und irreversibel an einen Cysteinrest (Cys-481) und inhibiert die enzymatische Aktivität der BTK bereits bei einer Konzentration von 0,5 nM zu 50 % [5, 6].

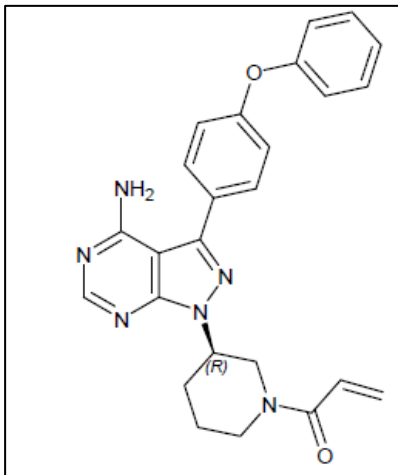


Abbildung 2: Chemische Struktur von Ibrutinib

Der Wirkmechanismus von **Ibrutinib** (IMBRUVICA®) besteht in der Hemmung der 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-vermittelten Adhäsionsprozesses 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 Therapie der vorbehandelten CLL zugelassen.

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

Substanz	für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
Bendamustin [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.
Chlorambucil [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 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 [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)
Fludarabinphosphat [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
Idelalisib [14]	<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 follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.</p>
Ofatumumab [15]	<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 [16]	Hämatologie/Onkologie: [...] Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie
Prednison [17]	Hämatologie/Onkologie: [...] Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie
Rituximab [18, 19]	<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 [20], Vinblastin [21] und Vincristin [22], Cytarabin, Mitoxantron, Methotrexat, Trofosamid (nach Versagen der Standardtherapie) und Pixantron (vgl. auch Niederschrift des G-BA zur zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)-Beratung CLL) [23-26].

Die Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

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

ATC-Code	Substanz	Wirkstoffklasse	Wirkmechanismus
Zielgerichtete Therapie			
L01XE27	Ibrutinib [27]	Zytostatikum, Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor	BTK-Inhibitor
L01XX47	Idelalisib [14]	Zytostatikum, Tyrosinkinase-Inhibitor	PI3K δ -Inhibitor
Klassische Zytostatika			
<i>Alkylantien</i>			
L01AA01	Cyclophosphamid [12]	Zytostatikum, Alkylantien, Stickstofflost-Analogen	Alkylierung von Nucleinsäuren
L01AA02	Chlorambucil [11]	Zytostatikum, Alkylantien	Alkylierung von Nucleinsäuren
L01AA09	Bendamustin [10]	Zytostatikum, Alkylantien	Alkylierung von Nucleinsäuren
<i>Antimetabolite</i>			
L01BB05	Fludarabinphosphat [13]	Purinanalogon	Antimetabolit
<i>Monoklonale Antikörper</i>			
L01XC02	Rituximab [18, 19]	Zytostatikum, monoklonaler Antikörper	Anti-CD20-Antikörper
L01XC10	Ofatumumab [15]	Zytostatikum, monoklonaler Antikörper	Anti-CD20-Antikörper
Kortikosteroide			
H02AB06	Prednisolon [16]	Glukokortikoid	Immunsupprimierung, Immunmodulierung
H02AB07	Prednison [17]	Glukokortikoid	Immunsupprimierung, Immunmodulierung

Im Rahmen der klassischen Arzneimitteltherapie 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 [28].

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 [29].

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 Purinanalogen Fludarabinphosphat (Fludarabin Medac[®]) 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[®]) 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 [15, 18, 19].

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 [16, 17].

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 [27].

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 [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 bisher etablierten bestehenden Wirkstoffen in der Indikation der CLL als nicht vergleichbar anzusehen. Auch bei den neueren bereits auf dem Markt befindlichen patentgeschützten Arzneimitteln für Seltene Leiden (sog. *Orphan Drugs*) kommt die *European Medicines Agency* (EMA) zu dem Schluss, dass Ibrutinib als nicht vergleichbar mit Ofatumumab (Arzerra®) und Obinutuzumab (Gazyvaro®) hinsichtlich Wirkmechanismus und Molekülstruktur betrachtet werden kann [9]. Es sei darauf verwiesen, dass beide Substanzen keine Zulassung bei vorbehandelten Patienten mit CLL haben. Einzig der Wirkstoff Idelalisib gehört auch in die Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren und ist damit vergleichbar. Während Ibrutinib ein oral verfügbarer Inhibitor der 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 [30].

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

Tabelle 2-5: 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 Cystinrest 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 unterschiedliche Wirkweise beider Substanzen erklären. Ein weiterer Unterschied ist, dass die Wirksamkeit für Ibrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits als Einzelsubstanz belegt ist, während sie bei Idelalisib in der CLL-Therapie immer das Ergebnis einer Kombinationstherapie ist. 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.

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 ^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.	ja	25.08.2016	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® entnommen. Angaben zur Zulassungserteilung und des *Orphan Drug Status* wurden der Internetseite der 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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
IMBRUVICA® ist als Einzelsubstanz indiziert zur Therapie nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	26.05.2016

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® [27] sowie den Zulassungsunterlagen [31-34] 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 [27], da dieser die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben enthält.

Die wesentlichen Angaben zu Wirkstoffen und Wirkmechanismen wurden Reviews und klinischen Studien [2-8, 30] sowie Fachinformationen entnommen [10-22, 35].

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, als Suchbegriff wurde der jeweilige Wirkstoffname verwendet [36].

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> [37], Suchbegriff: (CLL [Title/Abstract] AND therapy [Title/Abstract]).

Für Abschnitt 2.2

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden der Fachinformation für IMBRUVICA® entnommen [27].

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 JA & Buggy JJ. 2013. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765). *Leuk Lymphoma* 54: 2385-2391.
2. Chen L, Huynh L, Apgar J, Tang L, Rassenti L, Weiss A & Kipps TJ. 2008. ZAP-70 enhances IgM signaling independent of its kinase activity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 111(5): 2685-2692.
3. Richardson SJ, Matthews C, Catherwood MA, Alexander HD, Carey BS, Farrugia J, Gardiner A, Mould S, Oscier D, Copplestone JA & Prentice AG. 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 SE, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, Flynn J, Jones J, Blum KA, Buggy JJ, Hamdy A, Johnson AJ & Byrd JC. 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. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, Kolibaba KS, Furman RR, Rodriguez S, Chang BY, Sukbuntherng J, Izumi R, Hamdy A, Hedrick E & Fowler NH. 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.
6. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Louny D, Chang B, Li S, Pan Z, Thamm DH, Miller RA & Buggy JJ. 2010. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107: 13075-13080.
7. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, Keating MJ, O'Brien S, Chiorazzi N & Burger JA. 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 MF, Kuil A, Geest CR, Eldering E, Chang BY, Buggy JJ, Pals ST & 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 (Temsirrolimus), Arzerra (Ofatumumab) und Gazyvaro (Obinutuzumab).
10. Astellas Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml.
11. Aspen Pharma Trading L. 2016. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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. Novartis Europharm L. 2015. Fachinformation Arzerra® 100 mg und 1.000 mg Konzentrat.
16. Merck Serono GmbH. 2014. Fachinformation Decortin® H Tabletten.
17. Merck Serono GmbH. 2015. Fachinformation Decortin® Tabletten.
18. Roche Registration L. 2016. Fachinformation MabThera® i.v. 100 mg und 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
19. Roche Registration L. 2016. Fachinformation MabThera® SC.
20. Teva GmbH. 2016. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid TEVA® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
21. Teva GmbH. 2016. Fachinformation Vinblastinsulfat TEVA® 1 mg/ml.
22. Teva GmbH. 2016. Fachinformation Vincristinsulfat TEVA® 1 mg/ml.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2015-B-137. Ibrutinib zur Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-080/083
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-032
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-123.
27. Janssen-Cilag International NV. August 2016. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.
28. Berger DP, Duyster J, Engelhardt R, Henß H & Mertelsmann R. 2014. Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, ecomed Medizin.
29. Tallen G & Dobke J 2015. Zytostatika-Substanzgruppen.
http://www.kinderkrebsinfo.de/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/pohkinde_rkrebsinfochemotherapie/zytostatika_informationen/zytostatika_substanzgruppen/index_ger.html
30. Lapalombella R, Gowda A, Joshi T, Mehter N, Cheney C, Lehman A, Chen CS, Johnson AJ, Caligiuri MA, Tridandapani S, Muthusamy N & Byrd JC. 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.

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. European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. 2016. Adoption of Commission Implementing Decision amending the marketing authorisation granted by Decision C(2014)7873(final) for "IMBRUVICA - Ibrutinib", an orphan medicinal product for human use. Brussels.
33. European Commission H & 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.
34. 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.
35. Teva GmbH. 2014. Fachinformation Mitoxantron TEVA® 2 mg/ml Injektionslösung.
36. Wissenschaftliches Institut der AOK. 2016. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. http://www.wido.de/amtl_atc-code.html
37. U. S. National Library of Medicine - National Institutes of Health. PubMed.gov. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>