

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: 30.08.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	22

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	5
Tabelle 1-9: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für Anwendungsgebiet A (Teilpopulation FCR-ungeeignet).....	8
Tabelle 1-10: Übersicht der Studienergebnisse für Anwendungsgebiet B (Morbus Waldenström).....	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BR	Bendamustin und Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	beziehungsweise
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>
EQ 5D VAS:	visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensionen 5 Levels Questionnaire
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region
INV	Prüfarzt ( <i>Investigator</i> )
IRC	unabhängiges Bewertungsgremium ( <i>Independent Review Committee</i> )
KI	Konfidenzintervall
LS	Kleinste-Quadrat ( <i>Least Square Mean</i> )
LS-MW	Kleinste-Quadrat-Mittelwerte ( <i>Least Square Mean</i> )
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen ( <i>Mixed Model Repeated Measures</i> )
MCL	Mantelzell-Lymphom

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mg	Milligramm
MW	Morbus Waldenström
NA	nicht abschätzbar
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	Gesamtansprechen ( <i>Overall Response Rate</i> )
PFS	progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-free Survival</i> )
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PT	<i>Preferred Term</i>
RR	relatives Risiko
SE	Standardfehler ( <i>Standard Error</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
TP53	<i>Tumor Protein p53</i>
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
vs.	<i>versus</i>
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

<b>Name:</b>	Dr. Dorothee Brakmann
<b>Position:</b>	Director Health Economics, Market Access & Reimbursement
<b>Adresse:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 2137 955 -1892
<b>Fax:</b>	+49 2137 955 -931
<b>E-Mail:</b>	Janssen_HEMAR@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

*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 durch Ibrutinib

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 in Deutschland 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)

***Chemische und pharmakologische Abgrenzung von Ibrutinib***

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 bzw. Morbus Waldenström 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.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	Decision date: 02.08.2019  Notification date <sup>b</sup> : 06.08.2019	A
IMBRUVICA® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	Decision date: 02.08.2019  Notification date <sup>b</sup> : 06.08.2019	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Mit dem „notification date“ gilt die Zulassung als erteilt		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
IMBRUVICA® 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
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.	Einzelsubstanz: 21.10.2014 Kombination mit BR: 25.08.2016

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A 1	CLL nicht vorbehandelt, FCR geeignet	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
A 2	CLL nicht vorbehandelt, FCR ungeeignet	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder <u>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</u> oder Rituximab
A 3	CLL nicht vorbehandelt, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und/oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet	Ibrutinib
B	Patienten mit Morbus Waldenström	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

#### Anwendungsgebiet A (nicht vorbehandelte CLL)

Am 28. November 2018 fand ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“ statt (Beratungsanforderung 2018-B-211). In diesem hat der G-BA für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) folgendermaßen benannt:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Für Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab infrage kommt:
  - *Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)*
  
- Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:
  - *Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab*  
oder
  
  - *Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab*
  
- Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:
  - *Ibrutinib*

Nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde am 28. Februar 2019 die Zulassung von Ofatumumab (Arzerra®) durch den Zulassungsinhaber Novartis Europharm Limited zurückgezogen. Daher werden abweichend von der im Beratungsgespräch benannten zVT die Kombinationstherapien, die den Wirkstoff Ofatumumab beinhalten, nicht mehr als Teil der zVT berücksichtigt.

**Anwendungsgebiet B (Morbus Waldenström)**

Am 13.03.2019 fand eine Beratung beim G-BA für das von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab umfasste Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström“ statt (Beratungsanforderung 2019-B-012). Als zVT wurde vom G-BA die patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien bestimmt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### **Anwendungsgebiet A (nicht vorbehandelte CLL)**

#### ***Teilpopulation 1 (FCR-geeignete Patienten)***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zVT FCR liegen keine geeigneten Daten vor.

#### ***Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten)***

Die Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der zVT erfolgt auf der Basis der Studie iLLUMINATE, die Ibrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab vergleicht. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der Patienten umfasst, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind.

### **Mortalität**

#### **Gesamtüberleben**

Das mediane *Gesamtüberleben* wird zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Für das *Gesamtüberleben* zeigt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab. Die *Hazard Ratio* beträgt 1,21 (95 %-KI: [0,55; 2,68];  $p = 0,6379$ ).

### **Morbidität**

Im Modul 1 werden lediglich die Ergebnisse zu den Endpunkten *progressionsfreies Überleben* und *EQ-5D VAS* dargestellt.

### Progressionsfreies Überleben

Ergebnisse zum *progressionsfreien Überleben* werden ergänzend dargestellt.

Das mediane *progressionsfreie Überleben (IRC)*, erhoben durch das unabhängige Bewertungsgremium, wird zum 1. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Interventionsarm Ibrutinib + Obinutuzumab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab beträgt das mediane *progressionsfreie Überleben (IRC)* 20,24 Monate (95 %-KI [15,11; 23,82]).

Für das *progressionsfreie Überleben (IRC)* zeigt sich zum 1. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer *Hazard Ratio* von 0,25 (95 %-KI [0,14; 0,46],  $p < 0,0001$ ). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 75 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Das mediane *progressionsfreie Überleben (INV)*, erhoben durch den Prüfarzt, wird zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Interventionsarm Ibrutinib + Obinutuzumab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab beträgt das mediane *progressionsfreie Überleben (INV)* 22,11 Monate (95 %-KI: [18,43; 27,70]).

Für das *progressionsfreie Überleben (INV)* zeigt sich zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer *Hazard Ratio* von 0,26 (95 %-KI [0,15; 0,47],  $p < 0,0001$ ). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 74 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

### EQ-5D VAS

Der mittels der *EQ-5D VAS* erhobene Gesundheitszustand wird für die iLLUMINATE im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM) ausgewertet.

Zum 2. Datenschnitt ist in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten sowohl im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm also auch im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der *VAS* des *EQ-5D* im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -3,73 (95 %-KI [-7,43; -0,03],  $p = 0,0482$ ). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich eine standardisierte mittlere Differenz von -0,34 (95 %-KI [-0,8; 0,00]). Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht klinisch relevant hinsichtlich der Irrelevanzschwelle.

## Sicherheit und Verträglichkeit

Aufgrund des Unterschieds in der medianen Nachbeobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte (40,5 Monate vs. 6,1 Monate) werden die Ergebnisse der zeitadjustierten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse dargestellt.

### Jegliche unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt *jegliche unerwünschte Ereignisse* werden ergänzend dargestellt.

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschten Ereignisse*. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,65 (95 %-KI [0,46; 0,92],  $p = 0,0139$ ).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert somit das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden um 35 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung der *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse*. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,52 (95 %-KI [0,28; 0,97], Wald-Test:  $p = 0,0399$ , Wilcoxon-Test:  $p = 0,0173$ ).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert somit das Risiko ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* zu erleiden um 48 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung der *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,48 (95 %-KI [0,31; 0,73], Wald-Test:  $p = 0,0007$ , Wilcoxon-Test:  $p = 0,0004$ ).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert somit das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zu erleiden um 52 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

### Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,51 (95 %-KI [0,17; 1,50],  $p = 0,2195$ ).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwere Blutungen)

Zum 2. Datenschnitt ist in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 1 Studienteilnehmer (1,4 %) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0 %) ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* aufgetreten. Bei dem Ereignis im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm handelte es sich um eine Ekchymose vom CTCAE- Grad  $\geq 3$ . Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

PT Infusionsreaktionen

In der PT *Infusionsreaktionen*, die als sekundärer Endpunkt präspezifiziert war, tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,43 (95 %-KI [0,24; 0,76],  $p=0,0036$ ).

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der PT *Infusionsreaktionen* zeigt sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten nicht für die zeitadjustierte Auswertung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* (HR = 0,38; 95 %-KI [0,07; 1,96],  $p = 0,2480$ ) oder *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* (HR = 0,64; 95 %-KI [0,11; 3,85],  $p = 0,6290$ ). In der PT *Infusionsreaktionen* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0 %) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 2 Studienteilnehmern (2,8 %) ein Ereignis in der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aufgetreten. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Interventionsarm nicht durchgeführt werden.

Spezifische unerwünschte EreignisseSOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,49 (95 %-KI [0, 29; 0,80],  $p = 0,0049$ ).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*PT Neutropenie*

In der PT *Neutropenie* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,44 (95 %-KI [0,25; 0,76],  $p = 0,0032$ ).

*PT Anämie*

In der PT *Anämie* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf (HR=0,42 95 %-KI [0,18; 0,97],  $p=0,0423$ ).

*SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*

In der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschten Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,43 (95 %-KI [0,26; 0,72],  $p = 0,0012$ ).

*SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf (HR=2,00 95 %-KI [1,07; 3,76],  $p=0,0305$ ).

*SOC Herzerkrankungen*

In der SOC *Herzerkrankungen* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 5,13 (95 %-KI [1,75; 15,06],  $p = 0,0029$ ).

*PT Übelkeit*

In der PT *Übelkeit* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschten Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,25 (95 %-KI [0,10; 0,64],  $p = 0,0038$ ).

***Teilpopulation 3 (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet)***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zVT Ibrutinib liegen keine geeigneten Daten vor.

**Anwendungsgebiet B (Morbus Waldenström)**

Während die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien auf Basis der iNNOVATE nicht möglich ist, lassen die Ergebnisse der Zulassungsstudie es zu, die Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie für eine breite Patientenpopulation darzustellen. Die iNNOVATE zeigt, dass Ibrutinib in Kombination mit Rituximab eine vergleichbare Verträglichkeit wie eine Rituximab-Monotherapie, die in der Vergangenheit aufgrund ihres guten Verträglichkeitsprofils insbesondere für ältere und/oder komorbide Patienten empfohlen wurde, aufweist. Das von der EMA bestätigte positive Nutzen-/Risikoverhältnis von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ergibt sich auch bei einer zeitadjustierten Analyse der unerwünschten Ereignisse, die in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bei unterschiedlichen Behandlungszeiten üblich ist.

Dabei treten auf der oberen Kategorieebene weder für *jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* noch für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Auf Ebene der SOC und PT sind sowohl Vor- als auch Nachteile zu beobachten. Bei der PT *Dyspepsie*, der PT *Vorhofflimmern*, der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, bei der sich Nachteile für Ibrutinib + Rituximab zeigen, handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen von Ibrutinib, die im *European Union Risk Management Plan* von Ibrutinib berücksichtigt sind. Gleichzeitig zeigen sich für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab Vorteile in der PT *Ermüdung*, der SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* mit der PT *Aufflackern der Tumorerkrankung* und der SOC *Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* mit der PT *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion*. Insgesamt ergibt sich mit Blick auf die Vor- und Nachteile ein ausgewogenes Bild bei der Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich mit Placebo + Rituximab.

Die zVT patientenindividuelle Therapie umfasst neben Rituximab überwiegend Chemo-Immuntherapien, die in der Regel eine schlechtere Verträglichkeit als eine Rituximab-Monotherapie aufweisen. Da Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ein vergleichbar gutes

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeitsprofil wie eine Rituximab-Monotherapie aufweist, ergibt sich kein Hinweis darauf, dass sich bei einem Vergleich von Ibrutinib + Rituximab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie ein Schaden in der Sicherheit und Verträglichkeit gegenüber der zVT ergeben hätte.

Darüber hinaus zeigt die iNNOVATE eine hohe Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 34,07 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm war das mediane *progressionsfreie Überleben* noch nicht erreicht. Über die mediane Beobachtungsdauer von 34,07 Monaten war bei 20 % der Studienteilnehmer, die Ibrutinib in Kombination mit Rituximab erhalten hatten, ein Ereignis im Endpunkt *progressionsfreies Überleben* aufgetreten. In dieser Gruppe waren 6,7 % der Patienten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts verstorben.

Insgesamt stellt Ibrutinib in Kombination mit Rituximab eine hoch effektive und relativ gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit Morbus Waldenström dar.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A 1	CLL nicht vorbehandelt, FCR geeignet	Nein
A 2	CLL nicht vorbehandelt, FCR ungeeignet	Ja Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
A 3	CLL nicht vorbehandelt, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und/oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet	Nein
B	Patienten mit Morbus Waldenström	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

**Anwendungsgebiet A (nicht vorbehandelte CLL)*****Teilpopulation 1 (FCR-geeignete Patienten)***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zVT FCR liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

***Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten)*****Mortalität**

Für das *Gesamtüberleben* zeigt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab

In der Kategorie **Mortalität** ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

**Morbidität**

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der progressionsfreien Zeit ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der CLL. Neben dem Ansprechen dient das *progressionsfreie Überleben* als Indikator für die Wirksamkeit einer Therapie und ist ein wichtiges Kriterium für die Fortführung der begonnenen Therapie bzw. den Wechsel zu einer anderen Behandlung.

Hinsichtlich des *progressionsfreien Überlebens* zeigt sich ein deutlicher Wirksamkeitsvorteil von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab. Für das *progressionsfreie Überleben (INV)* ergibt sich für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten zum 2. Datenschnitt für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine deutliche Risikoreduktion um 74 % gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Endpunkte *progressionsfreie Überleben* wird aufgrund seiner klinischen Relevanz ergänzend beschrieben, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten zeigt sich im *EQ-5D VAS* kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** ergibt sich für die Teilpopulation FCR-ungeeignet Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Im Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab zeigt sich, dass Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab deutlich besser verträglich als das Chemo-Immunregime Chlorambucil + Obinutuzumab ist.

Die bessere Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab lässt sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* beobachten. Insbesondere *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* sind per Definition z.B. mit lebensbedrohlichen Situationen oder Krankenhausaufenthalten verbunden.

In der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten führt Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ungefähr zu einer Halbierung des Risikos für das Auftreten eines *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses* bzw. *schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* gegenüber einer Therapie mit Chlorambucil + Obinutuzumab. Dies entspricht einer relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen.

Zusammenfassend liegt für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab basierend auf den Vorteilen bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie **Sicherheit und Verträglichkeit** vor.

### **Gesamtschau**

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zeigt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten eine Risikoreduktion um 48 % für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und um 52 % für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* gegenüber der zVT Chlorambucil + Obinutuzumab. Für die **Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich aufgrund der relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Da sich in den **Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität** zwischen den Studienarmen keine Unterschiede zeigen, liegt für diese Kategorien **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor. Ergebnisse für die **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen für die

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

iLLUMINATE nicht vor, sodass für diese Kategorie **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gibt.

Zusammenfassend ergibt sich für die Teilpopulation 2 der FCR-ungeeigneten Patienten aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-9: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für Anwendungsgebiet A (Teilpopulation FCR-ungeeignet)

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iLLUMINATE – Teilpopulation FCR-ungeeignet (Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)</b>	
<b>Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert *</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens</b>
<b>Mortalität</b>	
<b>Gesamtüberleben 2. Datenschnitt</b>	<b>Kein Zusatznutzen</b>
Median: NA vs. NA Monate HR = 1,21 [0,55; 2,68], p = 0,6379	
<b>Morbidität</b>	
<b>Progressionsfreies Überleben (IRC) 1. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)</b>	<b>Kein Zusatznutzen</b>
Median: N.A. vs. 20,24 Monate HR = 0,25 [0,14; 0,46], p < 0,0001	
<b>Progressionsfreies Überleben (INV) 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)</b>	
Median: N.A. vs. 22,11 Monate HR = 0,26 [0,15; 0,47], p < 0,0001	
<b>Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)</b>	
Median: NA vs. 32,76 Monate HR = 0,05 [0,01; 0,19], p < 0,0001	
<b>Gesamtansprechen (INV) 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)</b>	
91,9 % vs. 81,9 % OR = 2,39 [0,83; 6,90] p = 0,1674	
<b>EQ-5D VAS 2. Datenschnitt</b>	<b>Kein Zusatznutzen</b>
LS-MW (SE): 1,89 (1,29) vs. 5,62 (1,37) Punkte SMD = -0,34 [-0,68; 0,00]	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.	<b>Kein Zusatznutzen</b>
<b>Sicherheit und Verträglichkeit 2. Datenschnitt</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iLLUMINATE – Teilpopulation FCR-ungeeignet (Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert *	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
<b>Jegliche UE</b> (ergänzend dargestellt)	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen, Hinweis</b>
HR = 0,65 [0,46;0,92], p = 0,0139	
<b>Schwerwiegende UE</b>	
HR = 0,52 [0,28; 0,97], Wald-Test: p = 0,0399, Wilcoxon-Test: p = 0,0173	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>	
HR = 0,48 [0,31; 0,73], Wald-Test: p = 0,0007, Wilcoxon-Test: p = 0,0004	
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen</b>	
HR = 0,51 [0,17; 1,50], p = 0,2195	
<b>UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</b>	
HR = NA [NA;NA]	
<b>PT Infusionsreaktionen <sup>a</sup></b>	
<i>Jegliche UE</i> HR = 0,43 [0,24; 0,76]; p = 0,0036	
<i>Schwerwiegende UE</i> HR = 0,64 [0,11; 3,85]; p = 0,6290	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,38 [0,07; 1,96]; p = 0,2480	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> HR = NA [NA; NA] NA	
<b>Spezifische UE</b>	
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,49 [0,29; 0,80]; p = 0,0049  PT <i>Neutropenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,44 [0,25; 0,79]; p = 0,0032	
SOC <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,43 [0,26; 0,72]; p = 0,0012	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iLLUMINATE – Teilpopulation FCR-ungeeignet (Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert*	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Jegliche UE HR=2,00 [1,07; 3,76]; p =0,0305	
SOC Herzerkrankungen Jegliche UE HR = 5,13 [1,75; 15,06]; p = 0,0029	
PT Anämie Jegliche UE HR=0,42 [0,18; 0,97]; p =0,0423	
PT Übelkeit Jegliche UE HR = 0,25 [0,10; 0,64]; p = 0,0038	
<p>* Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die Daten zum 2. Datenschnitt dargestellt. Für den Endpunkt PFS (IRC) werden die Ergebnisse zum 1. Datenschnitts berichtet.</p> <p>a: PT Infusionsreaktion ist als sekundärer Endpunkt präspezifiziert.</p> <p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des <i>EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; INV: Prüfarzt (<i>Investigator</i>); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (<i>Independent Review Committee</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; ORR: Gesamtansprechen (<i>Overall Response Rate</i>); PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>); PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); SMD: standardisierte mittlere Differenz; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: unerwünschte Ereignisse; vs: <i>versus</i></p>	

### Teilpopulation 3 (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zVT Ibrutinib liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

### Anwendungsgebiet B (Morbus Waldenström)

Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab liegt gegenüber der zVT patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht der Studienergebnisse für Anwendungsgebiet B (Morbus Waldenström)

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iNOVATE (Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab)</b>
<b>Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt</b>
<b>Mortalität</b>
<b>Gesamtüberleben 2. Datenschnitt</b>
Median: NA vs. NA Monate HR = 0,57 95 %-KI: [0,19; 1,76]; p = 0,3299
<b>Morbidität</b>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS - IRC) 2. Datenschnitt</b>
Median: NA vs. 20,27 Monate HR = 0,20; 95 %-KI: [0,11; 0,38]; p < 0,0001
<b>Zeit bis zur nachfolgenden Therapie 2. Datenschnitt</b>
Median: NA vs. 18,14 Monate HR = 0,11; 95 %-KI: [0,05; 0,23]; p < 0,0001
<b>Gesamtansprechen 2. Datenschnitt</b>
72,0 % + vs. 32,0 % OR = 5,41; 95 %-KI: [2,62; 11,19]; p < 0,0001
<b>Hämatologische Verbesserung 2. Datenschnitt</b>
73,3 % vs. 41,3 % OR = 5,26; 95 %-KI: [2,40; 11,56]; p < 0,0001
<b>EQ-5D VAS 2. Datenschnitt - Verbesserung/Verschlechterung, MMRM-Analyse</b>
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
<b>FACT-Fatigue 2. Datenschnitt – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 3</b>
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität 2. Datenschnitt</b>
<b>FACT-An 2. Datenschnitt – klinisch bedeutsame Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 7 Punkte in der Gesamtskala, um ≥ 6 Punkte in der Anämie Subskala, um ≥ 3 Punkte in den Subskalen physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden sowie funktionales Wohlbefinden, um ≥ 4 Punkte in der FACT-G Skala und um ≥ 3 Punkte im <i>Total Outcome Index</i> zu jeder post-Baseline Beurteilung vor Beginn der weiterführenden antineoplastischen Therapie oder <i>cross-over</i> zu einer <i>next-line</i> Ibrutinib-Monotherapie.</b>
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
<b>Sicherheit und Verträglichkeit 2. Datenschnitt</b>
Jegliche UE

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iNOVATE (Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab)</b>
<b>Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt</b>
Median: 0,07 vs. 0,03 Monate HR = 0,80; 95 %-KI: [0,57; 1,14]; p = 0,2133
Schwerwiegende UE
Median: 28,62 vs. NA Monate HR = 1,20; 95 %-KI: [0,71; 2,04]; p = 0,4936
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )
Median: 8,77 vs. 8,05 Monate HR = 0,93; 95 %-KI: [0,61; 1,42]; p = 0,7391
UE, die zum Therapieabbruch führen
Median: 44,39 vs. NA Monate HR = 0,51; 95 %-KI: [0,15; 1,74]; p = 0,2852
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)
Median: NA vs. NA Monate HR = 0,63; 95 %-KI: [0,12; 3,22]; p = 0,5808
Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen
PT <i>Dyspepsie</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 11,24; 95 %-KI: [1,46; 86,80]; p = 0,0204
PT <i>Ermüdung</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,42; 95 %-KI: [0,19; 0,92]; p = 0,0292
SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 2,58; 95 %-KI: [1,44; 4,62]; p = 0,0014
PT <i>Vorhofflimmern</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 4,82; 95 %-KI: [1,06; 21,86]; p = 0,0417
SOC <i>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,27; 95 %-KI: [0,15; 0,51]; p < 0,0001  PT <i>Aufflackern der Tumorerkrankung</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,15; 95 %-KI: [0,06; 0,35]; p < 0,0001
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende UE</i> HR = 3,14; 95 %-KI: [1,03; 9,60]; p = 0,0443
SOC <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i>

**Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iNOVATE (Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab)****Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt**

HR = 0,31; 95 %-KI: [0,11; 0,87]; p = 0,0266

*PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*

*Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*

HR = 0,08; 95 %-KI: [0,01; 0,60]; p = 0,0143

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*; FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; HR: *Hazard Ratio*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*); KI: Konfidenzintervall; NA: nicht abschätzbar; PFS: progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*); PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis.

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

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

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

### **Anwendungsgebiet A (nicht vorbehandelte CLL)**

Für die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab kommen alle erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL als Zielpopulation in Betracht.

### **Anwendungsgebiet B (Morbus Waldenström)**

Für die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab kommen alle erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström als Zielpopulation in Betracht.

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

### **Anwendungsgebiet A (nicht vorbehandelte CLL)**

Grundsätzlich bleibt die CLL unheilbar, so dass das therapeutische Ziel eine Langzeitkontrolle der Erkrankung und Überlebenszeitverlängerung ist.

Aufgrund der mit einer CLL einhergehenden Zytopenien und der eingeschränkten Produktion von normalem Immunglobulin ist die CLL eine lebensbedrohliche Erkrankung. Verursacht durch die krankheitsbedingte höhere Anfälligkeit für u.a. Infektionen haben CLL-Patienten sowohl ein hohes Morbiditäts- als auch Mortalitätsrisiko, das im fortgeschrittenen Krankheitsstadium infolge des zunehmenden Knochenmarksbefalls und/oder durch den Einsatz von zytotoxischen Therapien noch weiter zunimmt.

Der Therapiestandard basierte in der Erstlinientherapie grundsätzlich auf einer zytotoxischen Chemotherapie, inklusive alkylierender Substanzen und Purin-Analoga, in Kombination mit

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anti-CD20-Antikörpern. Bei der Behandlung der CLL ist es erforderlich, bei der Auswahl der zugelassenen Chemo-Immuntherapien sorgfältig zwischen Effektivität und Toxizität abzuwägen. So weisen die verfügbaren Chemo-Immuntherapien, die über eine hohe Effektivität verfügen, gleichzeitig eine hohe Toxizität auf.

Für junge Patienten, die keine Begleiterkrankungen und/oder eine Einschränkung der Nierenfunktion haben, stellt die chemo-immuntherapeutische Kombinationstherapie FCR den Therapiestandard dar.

Für ältere Patienten und Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand und/oder Komorbiditäten wurde in der Vergangenheit vor allem Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper empfohlen.

Mit dem Auftreten von Begleiterkrankungen sowie mit zunehmendem Alter vermindert sich die allgemeine Leistungsfähigkeit (Fitness), während die Wahrscheinlichkeit für eine reduzierte Organfunktionen steigt. Daher sind insbesondere für die älter werdende Population der CLL-Patienten Therapiealternativen zu den bisher verwendeten Kombinationen mit zytotoxischen Chemotherapien von hoher Bedeutung. Zudem zeigen Chemo-Immuntherapien laut Onkopedia-Leitlinie bei Patienten mit CLL bei Vorliegen einer der Risikofaktoren 17p-Deletion/TP53-Mutation oder unmutiertem IGHV-Status eine geringere Wirksamkeit.

Der therapeutische Bedarf für Therapieregime, die unabhängig vom genetischen Risiko wirksam sind und eine gute Verträglichkeit aufweisen, kann daher durch die verfügbaren Chemo-Immuntherapien nicht gedeckt werden.

#### Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet A

Ibrutinib ist der erste Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase, der in die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Erkrankung eingreift. Es handelt sich um ein kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase. Aufgrund seiner spezifischen Wirkung ist Ibrutinib besser verträglich und verursacht weniger der typischerweise mit Chemo-Immuntherapien assoziierten Nebenwirkungen, welche insbesondere das Blut- und Lymphsystem betreffen. Ibrutinib stellt daher auch bei älteren und komorbiden Patienten eine sowohl hoch effektive als auch relativ gut verträgliche Therapieoption dar.

Die der Nutzenbewertung vorliegende Studie liefert erste Evidenz dafür, dass Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab sowohl bei Patienten mit mutiertem als auch unmutiertem IGHV-Status gleichermaßen wirksam ist und dem Krankheitsprogress effektiv in allen Risikogruppen entgegenwirkt.

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab kann den therapeutischen Bedarf nach gut verträglichen und erkrankungskontrollierenden CLL-Behandlungen insbesondere bei Patienten, die nicht für FCR geeignet sind, decken.

**Anwendungsgebiet B (Morbus Waldenström)**

Neben den explizit für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassenen Wirkstoffen Ibrutinib, Chlorambucil und Prednison/Prednisolon stehen zusätzlich nur Wirkstoffe mit einer allgemeinen Zulassung für das Non-Hodgkin-Lymphom zur Verfügung, die im Rahmen ihrer Zulassung nicht explizit in der Indikation des Morbus Waldenström getestet worden sind. Für Rituximab-haltige Chemo-Immunregime existiert keine Zulassung für die Behandlung des Morbus Waldenström. Die Anzahl der zugelassenen Therapieoptionen ist damit limitiert.

Bei der Anwendung der chemotherapeutischen Substanzen treten patientenrelevante Nebenwirkungen, wie z. B. Myelosuppressionen und periphere Neuropathien auf. Das grundsätzliche Problem der verfügbaren Therapien, insbesondere der zytostatischen Therapieoptionen ist, dass sie mit jeder erneuten Behandlung an Wirksamkeit verlieren und die Knochenmarksreserven sowie die Fähigkeit zur Wiederherstellung einer normalen Immunabwehr weiter erschöpfen. Dies führt immer wieder zu Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien, die zusätzliche, unterstützende Maßnahmen erforderlich machen.

Insgesamt ergibt sich der therapeutische Bedarf an weiteren Substanzen mit neuem Wirkmechanismus:

- aus der begrenzten Anzahl bzw. eingeschränkten Zulassung explizit für Morbus Waldenström zugelassener Medikamente,
- durch die schlechte Evidenzlage zur Wirksamkeit der bisher verwendeten Therapieregime und
- durch die mit der Chemotherapie assoziierten Akut- und Langzeit-Toxizität.

**Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet B**

Abgesehen von Ibrutinib als Einzelsubstanz, welches seit 2015 für Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, eine Zulassung besitzt, sind lediglich Chlorambucil, Prednison und Prednisolon spezifisch für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen.

Damit standen bisher für die Behandlung von Patienten mit Morbus Waldenström nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Die bereits seit längerer Zeit zugelassenen Wirkstoffe Chlorambucil, Prednison und Prednisolon spielen aufgrund ihrer geringen Wirksamkeit nur eine geringe Rolle in der Versorgung und konnten den Therapiebedarf bisher nicht decken. Für weitere empfohlene Kombinationstherapien steht kaum hochwertige Evidenz zur Verfügung, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieregime zu beurteilen. Stattdessen basieren aktuelle Therapieempfehlungen häufig auf nicht kontrollierten Beobachtungsstudien.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch die Zulassung von Ibrutinib als Einzelsubstanz basiert auf einer relativ kleinen, nicht vergleichenden Phase-II-Studie, in die nur vorbehandelte Patienten eingeschlossen worden waren. Obwohl für nicht vorbehandelte Patienten damals keine Daten für die Therapie mit Ibrutinib vorlagen, wurde die Zulassung ebenfalls für nicht vorbehandelte Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, ausgesprochen.

Für jüngere und fitte Patienten, die keine Vortherapie erhalten haben, stand bisher keine effektive und zugelassene Therapie zur Verfügung.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A 1	CLL nicht vorbehandelt, FCR geeignet	1.865
A 2	CLL nicht vorbehandelt, FCR ungeeignet	835
A 3	CLL nicht vorbehandelt, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und/oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet	485
B	Patienten mit Morbus Waldenström	885

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A 1	CLL nicht vorbehandelt, FCR geeignet	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Kein Zusatznutzen belegt	1.865
A 2	CLL nicht vorbehandelt, FCR ungeeignet	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	835
A 3	CLL nicht vorbehandelt, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und/oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder für die eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist	Kein Zusatznutzen belegt	485
B	Patienten mit Morbus Waldenström	Patienten mit Morbus Waldenström	Kein Zusatznutzen belegt	885
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 1-11 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 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	CLL	106.451,98 €	338.943.104,32 €
B	MW	100.009,54 €	88.508.442,90 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-11.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
427.451.547,22 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A 1	CLL	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	106.451,98 €	198.532.942,70 €
A 2		Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	106.451,98 €	88.887.403,30 €
A 3		Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder für die eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist	106.451,98 €	51.629.210,30 €
B	MW	Patienten mit Morbus Waldenström	100.009,54 €	88.508.442,90 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
427.451.547,22 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A 1	CLL	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	24.886,42 €	46.413.173,30 €
A 2		Bendamustin in Kombination mit Rituximab	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	25.911,52 €	21.636.119,20 €
		Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		20.213,68 €	16.878.422,80 €
		Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab		28.865,48 €	24.102.675,80 €
A 3	Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder für die eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist	77.912,90 €	37.787.756,50 €	
B	MW	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien	Patienten mit Morbus Waldenström	Patientenindividuell unterschiedlich	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMBRUVICA® (Stand August 2019) entnommen und beziehen sich hier auf Anforderungen der Diagnostik für folgende Anwendungsgebiete:

- Indiziert als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)
- Indiziert als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
- Indiziert als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben
- Indiziert als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.
- Indiziert in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW

Die aufgeführten Indikationsgebiete unterscheiden sich bezüglich Dosierung und deren Anpassungen, während die weiteren Anforderungen keine Unterschiede bezüglich der unterschiedlichen Indikationsgebiete aufweisen.

### Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA® kontraindiziert.

**Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals:**

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat.

**Anforderungen an die Dosierung/Einnahme und Behandlungsdauer:**

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms beträgt 560 mg einmal täglich.

Die empfohlene Dosis zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination beträgt 420 mg einmal täglich. Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström beträgt 420 mg einmal täglich.

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

Bei der Anwendung von IMBRUVICA® in Kombination mit Anti-CD20-Therapien wird empfohlen, IMBRUVICA® vor Rituximab oder Obinutuzumab anzuwenden, wenn beides am gleichen Tag gegeben wird.

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

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition. Gleichzeitige Einnahme soll vermieden werden. Falls dennoch erforderlich, bei gleichzeitiger Einnahme Reduzierung von IMBRUVICA® auf 140 mg (starke Inhibitoren) bzw. 280 mg (mäßige Inhibitoren) oder Unterbrechung bis zu 7 Tage.

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. Keine Daten zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen (mit und ohne Thrombozytopenie) beachten. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA® einnehmen. Gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen oder

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Risiko für schwerwiegende Blutungen. Auf Anzeichen und Symptome für Blutungen ist zu achten. 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 Infektionsanzeichen, Fieber, Neutropenien. Bei neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen/Symptomen bei der Differentialdiagnose eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie in Betracht ziehen. 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, Hepatitis-B-Reaktivierung, Hypertonie, indikative Symptome für interstitielle Lungenerkrankungen, entsprechende Maßnahmen falls erforderlich. Arzneimittelinteraktionen gemäß Fachinformation beachten. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit und bis zu 3 Monate nach Therapieende. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft. Unterbrechung während der Stillzeit. Geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.