

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ibrutinib (Imbruvica®)*

Janssen-Cilag GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 24.09.2020

# 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<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht ..... | 29       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....  | 33       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....  | 35       |

## Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....   | 7            |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 7            |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....  | 8            |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....   | 10           |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 11           |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 12           |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 21           |
| Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse ECOG-E1912 und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens .....  | 24           |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 31           |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 32           |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....   | 33           |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                | 33           |

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code  |
| ASK              | Arzneistoffkatalog  |
| BR               | Bendamustin + Rituximab   |
| CLL              | Chronische lymphatische Leukämie  |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria of Adverse Events   |
| FACT-Leu         | Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia  |
| FCR              | Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GCLLSG           | German CLL Study Group  |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| HR               | Hazard Ratio  |
| ICD-10-GM-Code   | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification |
| IGHV             | Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region  |
| IRC              | Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee)   |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| MCL              | Mantelzell-Lymphom  |
| mg               | Milligramm  |
| MW               | Morbus Waldenström  |
| n                | Anzahl gültiger Beobachtungen   |
| N                | Anzahl Patienten in der Analysepopulation   |
| NA               | Nicht abschätzbar   |
| OR               | Odds Ratio  |
| ORR              | Gesamtansprechen (Overall Response Rate)  |
| OS               | Gesamtüberleben   |
| PFS              | Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)  |
| PT               | Bevorzugter Begriff (Preferred Term)  |
| PZN              | Pharmazentralnummer   |
| RD               | Risikodifferenz   |
| RR               | Relatives Risiko  |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|       |   |
|-------|---|
| SD    | Standardabweichung (Standard Deviation) |
| SE    | Standardfehler (Standard Error)         |
| SMD   | Standardisierte mittlere Differenz      |
| SOC   | Systemorganklasse (System Organ Class)  |
| SUE   | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  |
| TOI   | Trial Outcome Index                     |
| TP53  | Tumor Protein p53                       |
| u. a. | Unter anderem                           |
| UE    | Unerwünschtes Ereignis                  |
| vs.   | Versus                                  |
| 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 1-2) 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<br>41470 Neuss<br>Deutschland |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|  |  |
|--|--|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Janssen-Cilag International NV               |
| <b>Anschrift:</b>                              | Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgien |



## 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|  |  |
|--|--|
| <b>Wirkstoff:</b>                      | <b>Ibrutinib</b>   |
| <b>Handelsname:</b>                    | <b>Imbruvica®</b>  |
| <b>ATC-Code:</b>                       | <b>L01XE27</b>   |
| <b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b> | <b>42035</b>   |
| <b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>       | <b>10271757, 10271763, 14332875, 14332881, 14332898, 14332912</b>  |
| <b>ICD-10-GM-Code</b>                  | <p><b>C91.1- Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]</b><br/> Lymphoplasmozytoide Leukämie<br/> Richter-Syndrom<br/> <i>Exkl.:</i> Lymphoplasmozytoides Lymphom (C83.0)</p> <p><b><u>Im Besonderen:</u></b><br/> <b>C91.10: Ohne Angabe einer kompletten Remission</b><br/> Ohne Angabe einer Remission<br/> In partieller Remission</p> <p><b>C91.11: In kompletter Remission</b></p>   |
| <b>Alpha-ID</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• I110308 (Blastenschub einer lymphatischen Leukämie<sup>a</sup>)</li> <li>• I25520 (Chronische lymphatische Leukämie)</li> <li>• I116112 (Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL])</li> <li>• I95957 (Chronische lymphoide Leukämie)</li> <li>• I17640 (Chronische lymphozytäre Leukämie)</li> <li>• I25521 (CLL [Chronische lymphatische Leukämie])</li> <li>• I18939 (Lymphadenose<sup>a</sup>)</li> <li>• I116113 (Lymphoplasmozytoide Leukämie<sup>a</sup>)</li> </ul> |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• I111420 (Richter-Syndrom<sup>a</sup>)</li><li>• I31078 (Chronische lymphatische Leukämie in kompletter Remission)</li><li>• I116114 (Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL] in kompletter Remission)</li><li>• I31076 (Chronische lymphozytäre Leukämie in kompletter Remission)</li><li>• I31079 (CLL [Chronische lymphatische Leukämie] in kompletter Remission)</li><li>• I31077 (Lymphadenose in kompletter Remission<sup>a</sup>)</li><li>• I116115 (Lymphoplasmozytoide Leukämie in kompletter Remission<sup>a</sup>)</li></ul> |
| <p>a: Begriff nicht ausschließlich für die Erkrankung chronische lymphatische Leukämie zutreffend; hier aufgeführt, weil diese Alpha-ID dem spezifischen ICD-10-GM-Code für die chronische lymphatische Leukämie zugeordnet ist.</p> |  |

### 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 1-4 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 1-4: 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 Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) | Decision date: 28.08.2020<br><br>Notification date <sup>b</sup> : 02.09.2020 | A                                       |
| a: Angabe „A“ bis „Z“.<br>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 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation<br/>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® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).  | Einzelsubstanz: 26.05.2016<br><br>Kombination mit Obinutuzumab:<br>Decision date 02.08.2019<br>Notification date <sup>b</sup> : 06.08.2020 |
| 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<br>Kombination mit BR: 25.08.2016   |
| Imbruvica® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW)  | Decision date 02.08.2019<br>Notification date <sup>b</sup> : 06.08.2020  |
| b: Mit dem „notification date“ gilt die Zulassung als erteilt   |  |

#### 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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |  | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>   |
|------------------------|--|--|
| 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<br>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab |
| A 3                    | CLL nicht vorbehandelt, Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet | Ibrutinib  |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

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

Am 8. Juli 2020 fand ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“ statt (Beratungsanforderung 2020-B-109). In diesem hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet folgendermaßen benannt:

**Teilpopulation 1:** Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab

**Teilpopulation 2:** Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

*oder*

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

**Teilpopulation 3:** Für nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:

- Ibrutinib

## 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)*

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

Die Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der zVT erfolgt auf der Basis der Studie ECOG-E1912, die Ibrutinib + Rituximab mit FCR vergleicht.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der Patienten umfasst, die für eine Therapie mit FCR geeignet sind. Der Zusatznutzen wird für die Mortalität anhand des 2. Datenschnittes und für die weitere Endpunkte anhand des 1. Datenschnitts abgeleitet.

### **Mortalität**

#### Gesamtüberleben

Zum 2. Datenschnitt sind in der FCR-geeigneten Teilpopulation im Ibrutinib + Rituximab-Arm insgesamt 0,0 % der Patienten und im FCR-Arm 10,8 % der Patienten verstorben.

Ein Hazard Ratio kann für die Teilpopulation FCR-geeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Ibrutinib-Arm nicht berechnet werden.

Die Beobachtungszeiten für das Gesamtüberleben liegen in den beiden Studienarmen sehr nah beieinander (Interventionsarm: 47,5 Monate vs. Kontrollarm: 42,7 Monate), sodass in diesem Fall das Relative Risiko zur Bewertung herangezogen werden kann.

Für das *Gesamtüberleben* zeigt sich zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR mit einem mithilfe einer Nullzellenkorrektur berechneten Relativen Risiko von 0,03 (95 %-KI [0,00; 0,53],  $p = 0,0167$ ; exakter  $p$ -Wert = 0,0001). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 97 % im Vergleich zu FCR

## **Morbidität**

### Progressionsfreies Überleben

Ergebnisse zum *progressionsfreien Überleben* werden ergänzend dargestellt.

Das mediane *progressionsfreie Überleben* wird im Interventionsarm Ibrutinib + Rituximab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm FCR beträgt das mediane *progressionsfreie Überleben* 57,53 Monate (95 %-KI: [43,99; NA]). Für das *progressionsfreie Überleben* zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR mit einem Hazard Ratio von 0,254 [0,135; 0,477],  $p < 0,0001$ . Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 75 % im Vergleich zu FCR.

### Gesamtansprechen

Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamtansprechen* werden ergänzend dargestellt.

Für den Vergleich des *Gesamtansprechens* zwischen Ibrutinib + Rituximab und FCR ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,99 [0,96; 1,03],  $p = 0,7625$  und damit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### FACT-Leu TOI

Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den *FACT-Leu TOI* vor.

## **Sicherheit und Verträglichkeit**

Die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte beträgt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten zum 1. Datenschnitt 34,1 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 4,76 Monaten im FCR-Arm. Aufgrund des Unterschieds in der medianen Nachbeobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte werden für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit zeitadjustierte Auswertungen der unerwünschten Ereignisse herangezogen.



### Jegliche unerwünschte Ereignisse

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

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Rituximab und FCR bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen*. Das Hazard Ratio beträgt 0,95 (95 %-KI [0,71; 1,28],  $p = 0,7451$ ).

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

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*. Das Hazard Ratio beträgt 0,71 (95 %-KI [0,52; 0,97],  $p = 0,0346$ ).

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab verringert somit das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zu erleiden um 29 % im Vergleich zu FCR.

Das Relative Risiko wird ergänzend dargestellt. Bei der Betrachtung des Relativen Risikos zeigt sich, dass trotz einer siebenfach längeren Beobachtungsdauer im Ibrutinib + Rituximab-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* vorliegt (RR = 0,98 [0,89; 1,08],  $p = 0,7502$ ).

### Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)*. Das Hazard Ratio beträgt 0,22 (95 %-KI [0,05; 0,86],  $p = 0,0301$ ).

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab verringert somit das Risiko ein *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt (alle Komponenten)*, zu erleiden um 78 % im Vergleich zu FCR.

Das Relative Risiko wird ergänzend dargestellt. Bei der Betrachtung des Relativen Risikos zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* (RR = 0,23 [0,06; 0,89],  $p = 0,0337$ ).

### Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)*. Das Hazard Ratio beträgt 0,29 (95 %-KI [0,10; 0,86],  $p = 0,0247$ ).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab verringert somit das Risiko ein *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt (irgendeine Komponente)*, zu erleiden um 71 % im Vergleich zu FCR.

Das Relative Risiko wird ergänzend dargestellt. Bei der Betrachtung des Relativen Risikos zeigt sich, dass trotz einer siebenfach längeren Beobachtungsdauer im Ibrutinib + Rituximab-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* vorliegt (RR = 0,86 [0,39; 1,94], p = 0,7231).

*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwere Blutungen)*

Ein *jedliches unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 2,1 % der Patienten und im FCR-Arm bei 0,0 % der Patienten aufgetreten.

Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

Ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE  $\geq$  Grad 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 0,7 % der Patienten und im FCR-Arm bei 0,0 % der Patienten aufgetreten.

Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

*Spezifische unerwünschte Ereignisse**SOC Untersuchungen*

In der *SOC Untersuchungen* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq$  3)*. Das Hazard Ratio beträgt 0,60 (95 %-KI [0, 43; 0,84], p = 0,0029).

Statistisch signifikante Unterschiede für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq$  3)* zeigen sich innerhalb der *SOC Untersuchungen* ebenfalls auf Ebene einzelner PT.

So liegt bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq$  3)* jeweils für den PT *Neutrophilenzahl erniedrigt* (HR = 0,26 [0,15; 0,44], p < 0,0001), den PT *Lymphozytenzahl erniedrigt* (HR = 0,03 [0,01; 0,08], p < 0,0001), den PT *Leukozytenzahl erniedrigt* (HR = 0,06 [0,02; 0,17], p < 0,0001) und den PT *Thrombozytenzahl vermindert* (HR = 0,11 [0,01; 0,97], p = 0,0468) ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib + Rituximab vor.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im PT *Lymphozytenzahl erhöht* tritt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* auf (HR = 2,16 [1,28; 3,66], p = 0,0040).

**SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

In der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* tritt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen* auf. Das Hazard Ratio beträgt 0,66 [0,46; 0,96], p = 0,0309.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib + Rituximab bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen* tritt innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* ebenfalls für den PT *Hyperglykämie* (HR = 0,50 [0,28; 0,91]; p = 0,0226) und den PT *Appetit vermindert* (HR = 0,37 [0,18; 0,74], p = 0,0051) auf.

Ergänzend ist zu beobachten, dass sich dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten des Interventionsarms Ibrutinib + Rituximab im PT *Hyperglykämie* ebenfalls bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* zeigt. Das Hazard Ratio beträgt 0,15 [0,02; 0,96], p = 0,0450.

**SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

In der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* tritt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen* auf. Das Hazard Ratio beträgt 0,36 [0,17; 0,78], p = 0,0089.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib + Rituximab bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen* tritt innerhalb der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* für den PT *Pollakisurie* auf (HR = 0,18 [0,05; 0,63], p = 0,0073).

**SOC Herzerkrankungen**

In der SOC *Herzerkrankungen* ist in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 7,8 % der Patienten (11 Studienteilnehmer) und im FCR-Arm bei 0,0 % der Patienten (0 Studienteilnehmer) ein Ereignis in der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* aufgetreten.

Zeitadjustierte Analysen können für die Teilpopulation FCR-geeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im mittels Nullzellenkorrektur berechneten Relativen Risiko zeigt sich über die gesamte Studiendauer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, obwohl die Beobachtungsdauer im Ibrutinib + Rituximab-Arm siebenfach länger war als im FCR-Arm (RR = 10,65 [0,64; 177,95] p = 0,0997).

Innerhalb des Zeitraums bis zur letzten Zensierung im FCR-Arm an Tag 273 ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm insgesamt bei 2,8 % der Patienten und bei 0 % der Patienten im FCR-Arm ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* in der SOC *Herzerkrankungen* aufgetreten.

**PT Leukozytose**

Im PT *Leukozytose erhöht* tritt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* auf. Das Hazard Ratio beträgt 8,02 [1,07; 60,28], p = 0,0430.

**PT Febrile Neutropenien**

Im PT *Febrile Neutropenien* tritt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* auf. Das Hazard Ratio beträgt 0,05 [0,01; 0,41], p = 0,0052.

**PT Stomatitis**

Im PT *Stomatitis* tritt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen* auf. Das Hazard Ratio beträgt 3,75 [1,13; 12,46], p = 0,0307.

**PT Epistaxis**

Im PT *Epistaxis* ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 7,8 % der Patienten (11 Studienteilnehmer) und im FCR-Arm bei 0,0 % der Patienten (0 Studienteilnehmer) ein Ereignis in der Kategorie *jegliche unerwünschte Ereignisse* aufgetreten.

Zeitadjustierte Analysen können für die Teilpopulation FCR-geeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im mittels Nullzellenkorrektur berechneten Relativen Risiko für *jegliche unerwünschte Ereignisse* im PT *Epistaxis* zeigt sich über die gesamte Studiendauer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR = 10,65 [0,64; 177,95] p = 0,0997)

Innerhalb des Zeitraums bis zur letzten Zensierung im FCR-Arm an Tag 273 ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm insgesamt bei 4,3 % der Patienten (6 Studienteilnehmer) und im FCR-Arm bei 0 % der Patienten (0 Studienteilnehmer) ein *jegliches unerwünschtes Ereignis* im PT *Epistaxis* aufgetreten.

**PT *Kontusion***

Im PT *Kontusion* tritt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen* auf. Das Hazard Ratio beträgt 4,47 [1,36; 14,70], p = 0,0137.

**PT *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion***

Im PT *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* tritt zum 1. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf. Das Hazard Ratio beträgt 0,43 [0,21; 0,84], p = 0,0145.

**Weitere spezifische Nebenwirkungen**

Bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen* liegen für den PT *Übelkeit* (HR = 0,42 [0,28; 0,62], p < 0,0001), den PT *Obstipation* (HR = 0,33 [0,18; 0,61], p = 0,0005), den PT *Erbrechen* (HR = 0,30 [0,15; 0,58], p = 0,0004), den PT *Dyspnoe* (HR = 0,43 [0,23; 0,81], p = 0,0091), den PT *Infektion der oberen Atemwege* (HR = 0,31 [0,15; 0,63], p = 0,0013) und den PT *Husten* (HR = 0,44 [0,23; 0,83], p = 0,0113) statistisch signifikante Vorteile für Ibrutinib + Rituximab vor.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zVT Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab liegen keine geeigneten Daten vor

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

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

*Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: 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   | Ja<br>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen           |
| A 2  | CLL nicht vorbehandelt, FCR ungeeignet   | nein  |
| A 3  | CLL nicht vorbehandelt, Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet | nein  |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“. |  |   |

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

## Teilpopulation 1 (FCR geeignete Patienten)

### Mortalität

Für das *Gesamtüberleben* zeigt sich zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR mit einem mithilfe einer Nullzellenkorrektur berechneten Relativen Risiko von 0,03 (95 %-KI [0,00; 0,53],  $p = 0,0167$ ; exakter  $p$ -Wert = 0,0001). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 97 % im Vergleich zu FCR

In der Kategorie Mortalität ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab daher **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber FCR.

### Morbidität

Hinsichtlich des *progressionsfreien Überlebens* zeigt sich ein deutlicher Wirksamkeitsvorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der Chemo-Immuntherapie FCR. Für das *progressionsfreie Überleben* ergibt sich für die Teilpopulation FCR-geeignete Patienten zum 2. Datenschnitt für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab eine deutliche Risikoreduktion um 75 % gegenüber FCR.

Das *progressionsfreie Überleben* und das *Gesamtansprechen* werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend beschrieben, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den *FACT-Leu TOI* vor.

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber FCR.

## Sicherheit und Verträglichkeit

Im Vergleich von Ibrutinib + Rituximab und FCR zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein deutlicher Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der Chemo-Immuntherapie FCR.

Dieser Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der Chemo-Immuntherapie FCR zeigt sich in der zeitadjustierten Auswertung der *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )*, der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* sowie der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)*.

Selbst bei der Betrachtung des Relativen Risikos zeigen sich bei der Auswertung aller *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* über die gesamten Beobachtungsdauern keine statistisch signifikanten Unterschiede, obwohl die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse im Ibrutinib + Rituximab-Arm um das Siebenfache länger ist als im Kontrollarm.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* zeigt sich auch bei Betrachtung des Relativen Risikos ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR.

Die Vorteile in den Kategorien *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )*, *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* sowie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* werden durch Unterschiede auf Ebene einzelner SOC und PT nicht infrage gestellt.

Insgesamt führt Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zu einem 29 % geringeren Risiko für das Auftreten eines *schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* und einem 71 % geringeren Risiko für ein *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt (irgendeine Komponente)*, sowie einem 78 % geringen Risiko für ein *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt (alle Komponenten)* gegenüber einer Therapie mit FCR. Dies entspricht einer relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen.

Zusammenfassend liegt für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit vor.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Gesamtschau**

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zeigt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten eine Risikoreduktion um 97 % für das *Gesamtüberleben* gegenüber der zVT FCR.

Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusätzlich zeigen sich für Ibrutinib + Rituximab in der Sicherheit und Verträglichkeit Vorteile, die sich insbesondere in den Oberkategorien *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )*, *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* beobachten lassen. Insgesamt überwiegen für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab die Vorteile in der Verträglichkeit deutlich über die wenigen Nachteile.

Für die **Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich aufgrund der relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Da sich in den **Nutzenkategorien Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, liegt für diese Kategorien **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassend ergibt sich für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse ECOG-E1912 und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

| <b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)</b>  |   |
|---|---|
| <b>Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert <sup>a</sup></b>   | <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens</b> |
| <b>Mortalität</b>   |   |
| <b>Gesamtüberleben</b> 2. Datenschnitt  | <b>Beträchtlicher Zusatznutzen, Hinweis</b>                       |
| 0,0 % vs. 10,8 % (0/141 vs. 7/65)<br>Median: NA vs. NA Monate<br>HR = NA [NA; NA]<br>RR = 0,03 [0,0; 0,53] <sup>b</sup> , p = 0,0167<br>exakter p-Wert = 0,0001 |   |
| <b>Morbidität</b>   |   |
| <b>Progressionsfreies Überleben</b> 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)   | <b>Zusatznutzen nicht belegt</b>                                  |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)</b> |   |
|--|---|
| <b>Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert <sup>a</sup></b>  | <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens</b> |
| 12,1 % vs. 35,4 % (17/141 vs. 23/65)<br>Median: N.A. vs. 57,53 Monate<br>HR = 0,25 [0,14; 0,48], p < 0,0001            |   |
| <b>Gesamtansprechen</b> 1. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)  |   |
| 97,9 % vs. 98,5 % (138/141 vs. 64/65)<br>RR = 0,99 [0,96; 1,03], p = 0,7625  |   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |   |
| Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den <i>FACT-Leu TOI</i> vor.        | <b>Zusatznutzen nicht belegt</b>                                  |
| <b>Sicherheit und Verträglichkeit <sup>c</sup> 1. Datenschnitt</b>   |   |
| <b>Jegliche UE</b> (ergänzend dargestellt)   | <b>Beträchtlicher Zusatznutzen, Anhaltspunkt</b>                  |
| HR = 0,95 [0,71; 1,28], p = 0,7451<br>RR = NA [NA; NA]   |   |
| <b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>   |   |
| HR = 0,71 [0,52; 0,97], p = 0,0346<br>Ergänzend dargestellt: RR = 0,98 [0,89; 1,08], p = 0,7502                        |   |
| <b>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</b>   |   |
| HR = 0,22 [0,05; 0,86], p = 0,0301<br>Ergänzend dargestellt: RR = 0,23 [0,06; 0,89], p = 0,0337                        |   |
| <b>UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)</b>  |   |
| HR = 0,29 [0,10; 0,86], p = 0,0247<br>Ergänzend dargestellt: RR = 0,86 [0,39; 1,94], p = 0,7231                        |   |
| <b>Jegliche UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</b>  |   |
| 2,1 % vs. 0,0 % (3/141 vs. 0/65)<br>HR = NA [NA; NA]   |   |
| <b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</b>  |   |
| 0,7 % vs. 0,0 % (1/141 vs. 0/65)<br>HR = NA [NA; NA]   |   |
| <b>Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen <sup>d</sup></b>   |   |
| 9,2 % vs. 12,3 % (13/141 vs. 8/65)<br>RR = 0,75 [0,33; 1,72], p = 0,4953   |   |
| <b>Spezifische unerwünschte Ereignisse 1. Datenschnitt</b>   |   |
| <b>Spezifische UE</b>  |   |
| SOC Untersuchungen<br>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)<br>HR = 0,60 [0,43; 0,84], p = 0,0029                                |   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)   |  |
|---|--|
| Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens |
| <p>PT Lymphozytenzahl erhöht<br/>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<br/>HR = 2,16 [1,28; 3,66], p = 0,0040</p> <p>PT Neutrophilenzahl erniedrigt<br/>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<br/>HR = 0,26 [0,15; 0,44], p &lt; 0,0001</p> <p>PT Lymphozytenzahl erniedrigt<br/>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<br/>HR = 0,03 [0,01; 0,08], p &lt; 0,0001</p> <p>PT Leukozytenzahl erniedrigt<br/>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<br/>HR = 0,06 [0,02; 0,17], p &lt; 0,0001</p> <p>PT Thrombozytenzahl vermindert<br/>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<br/>HR = 0,11 [0,01; 0,97], p = 0,0468</p> |  |
| <p>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen<br/>Jegliche UE<br/>HR = 0,66 [0,46; 0,96], p = 0,0309</p> <p>PT Appetit vermindert<br/>Jegliche UE<br/>HR = 0,37 [0,18; 0,74], p = 0,0051</p> <p>PT Hyperglykämie<br/>Jegliche UE<br/>HR = 0,50 [0,28; 0,91], p = 0,0226</p> <p>Des Weiteren schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>):<br/>PT Hyperglykämie<br/>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<br/>HR = 0,15 [0,02; 0,96], p = 0,0450</p>   |  |
| <p>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege<br/>Jegliche UE<br/>HR = 0,36 [0,17; 0,78], p = 0,0089</p> <p>PT Pollakisurie<br/>Jegliche UE<br/>HR = 0,18 [0,05; 0,63]; p = 0,0073</p>  |  |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)</b>  |   |
|---|---|
| <b>Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert <sup>a</sup></b>   | <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens</b> |
| SOC Herzerkrankungen<br>Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )<br>7,8 % vs. 0,0 % (11/141 vs. 0/65)<br>HR = NA<br>RR = 10,65 [0,64; 177,95], p = 0,0997 <sup>b</sup> |   |
| PT Leukozytose<br>Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )<br>HR = 8,02 [1,07; 60,28], p = 0,0430  |   |
| PT Febrile Neutropenie<br>Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )<br>HR = 0,05 [0,01; 0,41], p = 0,0052   |   |
| PT Übelkeit<br>Jegliche UE<br>HR = 0,42 [0,28; 0,62], p < 0,0001  |   |
| PT Stomatitis<br>Jegliche UE<br>HR = 3,75 [1,13; 12,46], p = 0,0307   |   |
| PT Obstipation<br>Jegliche UE<br>HR = 0,33 [0,18; 0,61], p = 0,0005   |   |
| PT Erbrechen<br>Jegliche UE<br>HR = 0,30 [0,15; 0,58], p = 0,0004   |   |
| PT Infektion der oberen Atemwege<br>Jegliche UE<br>HR = 0,31 [0,15; 0,63], p = 0,0013   |   |
| PT Husten<br>Jegliche UE<br>HR = 0,44 [0,23; 0,83], p = 0,0113  |   |
| PT Dyspnoe<br>Jegliche UE<br>HR = 0,43 [0,23; 0,81], p = 0,0091   |   |
| PT Epistaxis<br>Jegliche UE<br>7,8 % vs. 0,0 % (11/141 vs. 0/65)<br>HR = NA<br>RR = 10,65 [0,64; 177,95], p = 0,0997 <sup>b</sup>                               |   |
| PT Kontusion<br>Jegliche UE   |   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)</b>  |   |
|---|---|
| <b>Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert <sup>a</sup></b>   | <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens</b> |
| HR = 4,47 [1,36; 14,70], p = 0,0137   |   |
| PT <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i><br>Jegliche UE<br>HR = 0,43 [0,21; 0,84], p = 0,0145  |   |
| <p>a: Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die Daten zum 1. Datenschnitt dargestellt. Für die Endpunkte <i>Gesamtüberleben (OS)</i> und <i>progressionsfreies Überleben (PFS)</i> werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitts berichtet.</p> <p>b: Zur Berechnung von Relativen Risiken mit Nullzellen-Korrektur kam das R Paket <i>meta</i> (Version 4.9.6) zum Einsatz. Wenn exakte p-Werte angegeben sind, wurden diese mit der Barnard-Methode unter Verwendung des R Pakets <i>Barnard</i> (Version 1.8) ermittelt.</p> <p>c: <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> wurden in der ECOG-E1912 nicht systematisch ausgewiesen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2 und (24)).</p> <p>d: Für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen war es nicht möglich Hazard Ratios zu berechnen, da teilweise nach Therapieabschluss im FCR-Arm die Angaben zum jeweiligen Patientenbesuch des erhobenen unerwünschten Ereignisses fehlen. Die medianen Nachbeobachtungszeiten für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Population sind hinreichend ähnlich (Interventionsarm: 37,5 Monate; Kontrollarm: 35,4 Monate), sodass das Relative Risiko dargestellt wird.</p> <p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; 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>; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis UE: unerwünschte Ereignisse; vs: <i>versus</i>.</p> |   |

**Teilpopulation 2 (FCR ungeeignete Patienten)**

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

**Teilpopulation 3 (17p-Deletion / TP53-Mutation oder CIT-ungeeignet)**

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

## 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 Rituximab kommen alle erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL 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)*

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. Weiter scheinen Defekte der zellulären Immunantwort bei Patienten, die mit Purin-Analoga behandelt wurden, einen prädisponierenden Faktor für Infektionen darzustellen.

Der Therapiestandard basierte in der Erstlinientherapie grundsätzlich auf einer zytotoxischen Chemotherapie, inklusive alkylierender Substanzen und Purin-Analoga, in Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern. Bei der Behandlung der CLL ist es erforderlich, bei der Auswahl der zugelassenen Chemo-Immuntherapien sorgfältig zwischen Effektivität und Toxizität

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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, stellte in der Vergangenheit die chemo-immuntherapeutische Kombinationstherapie FCR den Therapiestandard dar. Die CLL 8-Studie der GCLL-Studiengruppe verglich FCR mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid bei unbehandelten, überwiegend jungen und fitten Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL. Im Langzeitverlauf mit einer Nachbeobachtungszeit von fast 6 Jahren konnte allerdings nur für die mit FCR behandelten Patienten, deren CLL eine IGHV-Mutation aufwiesen (günstiger genetischer Prognosefaktor) - also ohnehin eine relativ gute Prognose hatten - eine langanhaltende Krankheitskontrolle nachgewiesen werden. Für die Patienten, die eine CLL mit einem ungünstigen genetischen Risiko aufwiesen (unmutierter IGHV-Status), wurde keine Langzeitkontrolle der CLL erreicht. Die FCR-Therapie ging mit einer ausgeprägten Zytotoxizität einher und Infektionen waren mit 13 % die häufigste Todesursache. In der CLL 8-Studie betrug die Überlebensrate nach 3 Jahren 87 % für FCR-behandelte Patienten.

In der CLL 10-Studie zeigte sich, dass unter Therapie mit FCR im Vergleich zu BR Nebenwirkungen im Allgemeinen und insbesondere bei Patienten über 65 Jahren häufiger auftraten und FCR damit insgesamt weniger gut verträglich war. Nach 3 Jahren zeigte sich in der CLL 10-Studie eine Überlebensrate von 91 % (95 %-KI: [87,0; 94,2]) für Patienten, die mit FCR behandelt wurden.

Für Patienten, die älter sind als 65 Jahre und keine Begleiterkrankungen und keine eingeschränkte Nierenfunktion haben, sollte daher in der Vergangenheit die Chemo-Immuntherapie BR in Erwägung gezogen werden. Allerdings zeigte sich auch für eine Therapie mit BR bei diesen Patienten ein häufiges Auftreten von zytotoxischen Nebenwirkungen.

In der Studie A041202 der ALLIANCE-Studiengruppe zeigte sich für BR, dass das erreichte progressionsfreie Überleben bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status länger war als bei Patienten mit unmutiertem IGHV-Status. So lag das mediane PFS im BR-Arm bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status bei 51 Monaten, während der Median bei Patienten mit unmutiertem IGHV-Status bereits nach 39 Monaten erreicht wurde.

Für Patienten mit Komorbiditäten und/oder eingeschränkter Nierenfunktion wurde in der Vergangenheit die Kombination aus dem Chemotherapeutikum Chlorambucil und einem Anti-CD20-Antikörper empfohlen. Zwar konnte mit der Kombinationstherapie gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie ein längeres krankheitsfreies Überleben erreicht werden, die Hinzunahme eines Anti-CD20-Antikörpers erhöht jedoch auch die therapieassoziierte Toxizität.

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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Deckung des therapeutischen Bedarfs**

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 nicht nur hoch wirksam, sondern auch besser verträglich und verursacht weniger der typischerweise mit Chemo-Immuntherapien assoziierten Nebenwirkungen, welche insbesondere das Blut- und Lymphsystem betreffen.

Für jüngere und fittere Patienten, für die in der Vergangenheit die relativ toxische Chemo-Immuntherapie FCR empfohlen wurde, besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf für Therapien, die unabhängig von genetischen Risikofaktoren eine langfristige Krankheitskontrolle erreichen und gut verträglich sind.

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab stellt insbesondere bei jüngeren Patienten und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine sowohl hoch effektive als auch relativ gut verträgliche Therapieoption dar, die die Überlebenszeit der CLL-erkrankten Patienten gegenüber bestehenden Therapieoptionen verlängern soll.

*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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| <b>Anwendungsgebiet</b>                         |  | <b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b> |
|---|--|---|
| <b>Kodierung<sup>a</sup></b>                    | <b>Kurzbezeichnung</b>   |   |
| A 1   | CLL nicht vorbehandelt, FCR geeignet   | 1.810   |
| A 2   | CLL nicht vorbehandelt, FCR ungeeignet   | 810   |
| A 3   | CLL nicht vorbehandelt, Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet | 420 - 520   |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |  |   |



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Tabelle 1-10: 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   | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | 1.810                           |
| A 2   | CLL nicht vorbehandelt, FCR ungeeignet   | Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt                                       | Zusatznutzen nicht belegt                     | 810                             |
| A 3   | CLL nicht vorbehandelt, Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet | Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist | Zusatznutzen nicht belegt                     | 420 - 520                       |
| 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 pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |   | Jahrestherapiekosten pro Patient<br>in Euro |
|---|---|---|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung   |   |
| A1  | CLL nicht vorbehandelt, FCR<br>geeignet   | 92.767,61 €                                 |
| A2  | CLL nicht vorbehandelt, FCR<br>ungeeignet   | 92.767,61 €                                 |
| A3  | CLL nicht vorbehandelt,<br>Patienten mit 17p-<br>Deletion/TP53-Mutation oder<br>für Chemo-Immuntherapie<br>ungeeignet | 92.767,61 €                                 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |   |   |

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet                                |  | Bezeichnung der Therapie<br>(zweckmäßige Vergleichstherapie)      | Bezeichnung der Population / Patientengruppe  | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|---|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung  |   |   |  |
| A1  | CLL nicht vorbehandelt, FCR geeignet   | Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) | Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt                                       | 24.311,81 €                              |
| A2  | CLL nicht vorbehandelt, FCR ungeeignet   | Bendamustin in Kombination mit Rituximab                          | Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt                                 | 25.258,91 €                              |
|   |  | Chlorambucil in Kombination mit Rituximab                         |   | 19.680,11 €                              |
|   |  | Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab                      |   | 28.147,88 €                              |
| A3  | CLL nicht vorbehandelt, Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation oder für Chemotherapie ungeeignet | Ibrutinib   | Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemotherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist | 73.328,50 €                              |
| 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 September 2020) 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 Rituximab oder 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 oder zur Behandlung des Morbus Waldenström entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination 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 einer Anti-CD20-Therapie wird empfohlen, Imbruvica® vor der Anti-CD20-Therapie 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.

**Besondere Patientengruppen/Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen/Warnhinweise:**

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 Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Risiko für schwere Blutungen. Auf Anzeichen und Symptome für Blutungen ist zu achten. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, Vitamin-E-Präparate vermeiden. Besondere Sorgfalt bei Therapie mit Antikoagulantien.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieunterbrechung bei chirurgischen Eingriffen beachten. Erwägen einer Unterbrechung bei Leukostase und Maßnahmen wie Hydratation, Leukopherese. Überwachung von Krankheitsstatus/Milzgröße nach Absetzen/Unterbrechung der Behandlung im Hinblick auf Milzruptur. Überwachung auf Infektionsanzeichen (bis hin zu Sepsis, neutropenische Sepsis, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen), 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 Überwachung auf Vorhofflimmern, auch bei auftretender kardialer Symptomatik (einschließlich Herzinsuffizienz). Alternativbehandlungen erwägen bei Vorhofflimmern und Antikoagulantien-Therapie. Risikoabwägung bei Patienten mit verkürztem QT-Intervall. Regelmäßige Überwachung auf zerebrovaskuläre Vorfälle (einschließlich transiente ischämische Attacken und ischämische Schlaganfälle), Tumorlysesyndrom, nicht-melanozytärem Hautkrebs, Hepatitis-B-Reaktivierung, Hypertonie, hämophagozytische Lymphohistiozytose (klinische Anzeichen und Symptome für systemische Hyperinflammation), 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.