

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: 18.01.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
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).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse GLOW	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASK	Arzneistoffkatalog
BCL2	B-Zell-Lymphom-2
BR	Bendamustin + Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
INV	Investigator
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
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53	Tumor Protein p53
UE	Unerwünschtes Ereignis
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.

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse 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

Wirkstoff:	Ibrutinib
Handelsname:	Imbruvica®
ATC-Code:	L01EL01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42035
Pharmazentralnummer (PZN)	14332875, 14332881, 14332898, 14332912
ICD-10-GM-Code	C91.1- Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL] Lymphoplasmozytoide Leukämie Richter-Syndrom Exkl.: Lymphoplasmozytoides Lymphom (C83.0) <u>Im Besonderen:</u> C91.10: Ohne Angabe einer kompletten Remission Ohne Angabe einer Remission In partieller Remission C91.11: In kompletter Remission

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID	<ul style="list-style-type: none"> • I110308 (Blastenschub einer lymphatischen Leukämie^a) • I25520 (Chronische lymphatische Leukämie) • I116112 (Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]) • I95957 (Chronische lymphoide Leukämie) • I17640 (Chronische lymphozytäre Leukämie) • I25521 (CLL [Chronische lymphatische Leukämie]) • I18939 (Lymphadenose^a) • I132743 (Lymphatische Neoplasie mit assoziiertem JAK2-Rearrangement, chronische Form^a) • I116113 (Lymphoplasmozytoide Leukämie^a) • I111420 (Richter-Syndrom^a) • I31078 (Chronische lymphatische Leukämie in kompletter Remission) • I116114 (Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL] in kompletter Remission) • I31076 (Chronische lymphozytäre Leukämie in kompletter Remission) • I31079 (CLL [Chronische lymphatische Leukämie] in kompletter Remission) • I31077 (Lymphadenose in kompletter Remission^a) • I116115 (Lymphoplasmozytoide Leukämie in kompletter Remission^a)
<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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Imbruvica® in Kombination mit Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	3. August 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Imbruvica® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).	23.10.2014
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.	07.07.2015
Imbruvica® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).	Einzelsubstanz: 30.05.2016 Kombination mit Obinutuzumab: 06.08.2019 Kombination mit Rituximab: 02.09.2020
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: 23.10.2014 Kombination mit BR: 29.08.2016
Imbruvica® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	06.08.2019

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CLL, nicht vorbehandelt	<ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</u> (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>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.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Am 26. August 2021 fand ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. In diesem hat der G-BA für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie im Folgenden beschrieben benannt (Beratungsanfrage 2021-B-181):

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

- Ibrutinib

oder

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

Als genetische Risikofaktoren wurden vom G-BA im Beratungsgespräch am 26. August 2021 folgende Faktoren angesehen: 17p-Deletion/ Tumor-Suppressor Protein 53 (TP53)-Mutation oder eine unmutierte Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

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)

Da der G-BA innerhalb der zVT-Optionen Einschränkungen nach genetischen Risikofaktoren und FCR-Eignung vornimmt, wird aufgrund des Studienkomparators der Studie GLOW (Chlorambucil + Obinutuzumab) ein Zuschnitt der Gesamtpopulation vorgenommen. Mit den Daten der Studie GLOW ist es möglich durch einen entsprechenden Zuschnitt die relevante Population der FCR-ungeeigneten Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren darzustellen.

Ein Zuschnitt der Studienpopulation geht häufig mit einer Verringerung der Power einher. Das IQWiG stellt in seinem Arbeitspapier Nr. 638 Testprozeduren (Anhebungsregeln) dar, um trotz des Powerverlusts für eine Teilpopulation der Studie tatsächlich existierende Wirksamkeitseffekte adäquat nachzuweisen und belegen zu können. Wie in Modul 4 dargestellt, lässt sich die Anhebungsregel auf die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status in der Studie GLOW anwenden. Damit ist die Aussagekraft der Gesamtstudie auf die relevante Teilpopulation übertragbar.

Relevante Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der Patienten umfasst, die für eine Therapie mit FCR ungeeignet sind und einen mutierten IGHV-Status haben.

Für die Mortalität, Morbidität (PFS IRC, PFS INV) und Sicherheit und Verträglichkeit wird der 4. Datenschnitt und für die Morbidität (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) der 1. Datenschnitt betrachtet.

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern für den Kontroll- und Interventionsarm wird das HR für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zur Prüfung der grundsätzlichen Anwendbarkeit der Anhebungsregel wurde zunächst das Vorliegen der inhaltlichen Voraussetzungen und die klinische Übertragbarkeit auf

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtstudienoberfläche sichergestellt. Anschließend wurden die formalen Voraussetzungen für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel für jeden Endpunkt geprüft. Für die Endpunkte, bei denen die formalen Voraussetzungen hierfür erfüllt sind und deren Ergebnisse inhaltlich interpretierbar sind, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens entsprechend der Anhebungsregel basierend auf dem 15% Signifikanzniveau. Für diese Endpunkte liegen homogene Effektschätzungen für die bewertungsrelevante und nicht-bewertungsrelevante Teilpopulation, sowie ein statistisch signifikanter Effekt in der Gesamtpopulation vor.

Mortalität***Gesamtüberleben***

Zum 4. Datenschnitt sind in der relevanten Teilpopulation nach einer Nachbeobachtungsdauer von 46 Monaten insgesamt ein Todesfall (4,3%) im Ibrutinib + Venetoclax-Arm und fünf Todesfälle (20,8%) im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm aufgetreten.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum 4. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Signifikanzniveau 5% (HR = 0,21 [0,02; 1,77], p = 0,1499). Da für das Gesamtüberleben zum 4. Datenschnitt sowohl die formalen als auch die inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind und die klinische Übertragbarkeit als sachgerecht angesehen werden kann, kann das Signifikanzniveau für die relevante Teilpopulation auf 15% angehoben werden. Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum 4. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation somit ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab. Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 79% gegenüber der zVT Chlorambucil + Obinutuzumab.

Die Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben (OS) ergibt einen mit der Hauptanalyse vergleichbaren Effektschätzer (HR = 0,28 [0,06; 1,30], p = 0,1036). Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Robustheit der Aussage zum Überlebensvorteil durch die Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax.

Morbidität***Progressionsfreies Überleben***

Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben werden ergänzend dargestellt.

Das mediane progressionsfreie Überleben (IRC) wird zum 4. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm Ibrutinib + Venetoclax noch nicht erreicht. Im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab beträgt das mediane progressionsfreie Überleben (IRC) 36,76 Monate (95%-KI [23,95; NA]).

Für das progressionsfreie Überleben (IRC) zeigt sich zum 4. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer Hazard Ratio von 0,13 (95%-KI [0,03; 0,56], p = 0,0065). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax das Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 87 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Das mediane progressionsfreie Überleben (INV) wird zum 4. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm Ibrutinib + Venetoclax noch nicht erreicht. Im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab beträgt das mediane progressionsfreie Überleben (IRC) 31,34 Monate (95%-KI [0,04; 0,70]).

Für das progressionsfreie Überleben (INV) zeigt sich zum 4. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer Hazard Ratio von 0,16 (95%-KI [0,04; 0,70], $p < 0,0155$). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 84% im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

FACIT-Fatigue

Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den Endpunkt FACIT-Fatigue vor.

EQ-5D VAS

Der EQ-5D VAS wird mit der Relevanzschwelle von 15 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verbesserung, Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung, sowie Zeit bis zur bestätigten anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,50 [0,20; 1,23], $p = 0,1298$). Da für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zum 1. Datenschnitt alle Voraussetzungen formal für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind, kann das Signifikanzniveau für die relevante Teilpopulation auf 15% angehoben werden. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt für die Teilpopulation somit ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Bei den anhaltenden und bestätigt anhaltenden Verschlechterungen liegen weder statistisch signifikante Ergebnisse vor, noch sind die Voraussetzungen für die Anhebungsregel erfüllt.

Aufgrund der potenziell informativen Zensurierung und der vorliegenden Einschränkungen bei den Rücklaufquoten sind die Ergebnisse der Teil- sowie der Gesamtpopulation für den Endpunkt EQ-5D VAS nur schwer interpretierbar. Daher ist auch die inhaltliche Übertragbarkeit für den Endpunkt EQ-5D VAS mit Unsicherheit behaftet, weshalb die Anwendung der Anhebungsregel trotz der Erfüllung der formalen Kriterien fraglich ist.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Nach den Hinweisen auf der Website des G-BA sind für den EORTC QLQ-C30 und die EORTC QLQ Einzelitems lediglich die Auswertungen mit dem bisher akzeptierten Schwellenwert von 10 Punkten darzustellen.

Für die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verbesserung, Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung sowie Zeit bis zur bestätigten anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei der Auswertung der Symptomskala Diarrhoe (HR = 3,11 [1,07; 9,00], p = 0,0366).

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei der Auswertung für die Symptomskalen Appetitlosigkeit (HR = 2,87 [0,98; 8,40], p = 0,0548) und Übelkeit und Erbrechen (HR = 2,17 [0,77; 6,12], p = 0,1443). Da für diese Symptomskalen alle Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel formal erfüllt sind, kann das Signifikanzniveau für die relevante Teilpopulation auf 15% angehoben werden.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation somit ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhoe.

In den anhaltenden und bestätigt anhaltenden Verschlechterungen liegen für Diarrhö, Appetitlosigkeit sowie Übelkeit und Erbrechen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor und die Voraussetzungen für die Anhebungsregel sind nicht erfüllt.

Aufgrund der potenziell informativen Zensierung und der vorliegenden Einschränkungen bei den Rücklaufquoten sind die Ergebnisse der Teil- sowie der Gesamtpopulation für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 nur schwer interpretierbar. Daher ist auch die inhaltliche Übertragbarkeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 mit Unsicherheit behaftet, weshalb die Anwendung der Anhebungsregel trotz der Erfüllung der formalen Kriterien fraglich ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen werden mit dem Schwellenwert von 10 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen vor.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte beträgt in der relevanten Teilpopulation zum 4. Datenschnitt 14,8 Monate im Ibrutinib + Venetoclax-Arm und 6,1 Monate im Chlorambucil + Obinutuzumab-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 unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt jegliche unerwünschten Ereignisse werden ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Venetoclax und Chlorambucil + Obinutuzumab bei jeglichen unerwünschten Ereignissen. Das Hazard Ratio beträgt 0,36 (95%-KI [0,19; 0,68]; $p = 0,0017$).

Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax verringert somit das Risiko jeglicher unerwünschten Ereignisse um 64% im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Venetoclax und Chlorambucil + Obinutuzumab bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das Hazard Ratio beträgt 1,40 (95%-KI [0,53; 3,69]; $p = 0,4955$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Venetoclax und Chlorambucil + Obinutuzumab bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3). Das Hazard Ratio beträgt 0,67 (95%-KI [0,35; 1,32]; $p = 0,2465$).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Venetoclax und Chlorambucil + Obinutuzumab bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen. Das Hazard Ratio beträgt 0,55 (95%-KI [0,05; 6,07]; $p = 0,6260$).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwere Blutungen)

Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (schwere Blutungen) ist im Ibrutinib + Venetoclax-Arm bei 2 Patienten und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei keinem Patienten aufgetreten.

Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (schwere Blutungen) im Ibrutinib + Venetoclax-Arm handelte es sich um die PT Hämaturie, Hämoptoe und Ekchymose (je 1 Ereignis).

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

Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen

Für die relevante Teilpopulation zeigt sich, dass bei SMQ Blutungen (unter Ausschluss von Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades im Ibrutinib + Venetoclax-Arm bei 39,1 % der Patienten und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 12,5 % der Patienten Ereignisse aufgetreten sind. Zum 4. Datenschnitt hat in beiden Studienarmen kein Patient die Therapie aufgrund eines Ereignisses bei SMQ Blutungen (unter Ausschluss von Laborbegriffen) abgebrochen.

Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Tumorlysesyndrom

Unter Venetoclax können schwere Nebenwirkungen auftreten, zu denen ein Tumorlysesyndrom gehört. Um die Häufigkeit und Schwere eines Tumorlysesyndroms zu vermindern, wird Ibrutinib vor Venetoclax-Gabe als Lead-In (3 Zyklen) verabreicht. Bei der Beurteilung des Risikos eines TLS zu Studienbeginn wiesen 25% der Patienten der Studie GLOW eine hohe Tumorlast auf. Nach dem Ibrutinib Lead-In (3 Zyklen) hatten noch 2% der Patienten eine hohe Tumorlast. In der Studie GLOW wurden bis zum 4. Datenschnitt im Ibrutinib+Venetoclax-Arm keine Unerwünschten Ereignisse des Tumorlysesyndroms berichtet. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ist in der relevanten Teilpopulation ein Ereignis aufgetreten.

Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse***SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes***

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab bei jeglichen unerwünschten Ereignissen. Das Hazard Ratio beträgt 5,67 (95%-KI [1,88; 17,12] p=0,0021).

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3). Das Hazard Ratio beträgt 0,25 (95%-KI [0,10; 0,61] p=0,0025). Damit verringert Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems das Risiko ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) zu erleiden um 75% im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab.

Auch auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse zeigt sich in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab. Das Hazard Ratio beträgt 0,44 (95%-KI [0,21; 0,91] p=0,0268).

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems treten signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ibrutinib + Venetoclax beim PT Neutropenie sowohl auf Ebene der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) auf (HR = 0,22 [0,08; 0,59] p=0,0026) als auch auf Ebene jeglicher UE (HR = 0,31 [0,13; 0,74] p=0,0086).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neutropenien gehören zu den typischen Nebenwirkungen von Chemo-Immuntherapien bei der Behandlung der CLL und können ein erhöhtes Risiko für Infektionen zur Folge haben. Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für die PT Neutropenie das Risiko ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) zu erleiden um 78% im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab.

PT Diarrhö

Im PT Diarrhö tritt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab bei jeglichen unerwünschten Ereignissen auf. Das Hazard Ratio beträgt 17,80 [2,30; 137,72]; $p = 0,0058$. In den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CLL, nicht vorbehandelt	Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse GLOW

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)		
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens	
Mortalität		
Gesamtüberleben 4. Datenschnitt	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
4,3% vs. 20,8% (1/23 vs. 5/24) Median: NA vs. NA HR=0,21 [0,02; 1,77], p=0,1499 AHR: Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%		
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (IRC) 4. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
8,7% vs. 54,2% (2/23 vs. 13/24) Median: N.A. vs. 36,764 Monate HR=0,13 [0,03; 0,56], p=0,0065		
Progressionsfreies Überleben (INV) 4. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)		
8,7% vs. 54,2% (2/23 vs. 13/24) Median: N.A. vs. 40,35 Monate HR=0,13 [0,03; 0,59], p < 0,0077		
EQ-5D VAS 1. Datenschnitt		
<u>EQ 5D VAS - Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15:</u> 30,4% vs. 16,7% (7/23 vs. 4/24) Median: N.A. vs. NA HR=2,56 [0,74; 8,76], p=0,1357 AHR: Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 10 1. Datenschnitt	
<u>Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10: Diarrhoe</u> 47,8% vs. 20,8% (11/23 vs. 5/24) Median: 8,51 Monate vs. NA HR=3,11 [1,07; 9,00], p=0,0366	
<u>Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10: Appetitlosigkeit</u> 43,5% vs. 20,8% (10/23 vs. 5/24) Median: 10,97 Monate vs. NA HR=2,87 [0,98; 8,40], p=0,0548 AHR: Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%	
<u>Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10: Übelkeit und Erbrechen</u> 39,1% vs. 25,0% (9/23 vs. 6/24) Median: 13,83 Monate vs. NA HR=2,17 [0,77; 6,12], p=0,1443 AHR: Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%	
FACIT-Fatigue 1. Datenschnitt	
Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den FACIT-Fatigue vor.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 1. Datenschnitt	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung / Verschlechterung Schwellenwert ≥ 10	
Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen vor.	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit 4. Datenschnitt	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	
HR=0,36 [0,19; 0,68]; p=0,0017	
Schwerwiegende UE (SUE)	
HR=1,40 [0,53; 3,69]; p=0,4955	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
HR=0,67 [0,35; 1,32]; p=0,2465	
UE, die zum Therapieabbruch führen	
HR=0,55 [0,05; 6,07]; p=0,6260	
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)	
Jegliche UE: 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Schwerwiegende UE (SUE): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]</p> <p>UE, die zum Therapieabbruch führen: 0,0% vs. 0,0% (0/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]</p>	
Weitere UE von Interesse: Blutungen	
<p>Jegliche UE: 39,1% vs. 12,5% (9/23 vs. 3/24) HR=3,42 [0,91; 12,88]; p=0,0698</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]</p> <p>UE, die zum Therapieabbruch führen: 0,0% vs. 0,0% (0/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]</p>	
Weitere UE von Interesse: Tumorlysesyndrom	
<p>Jegliche UE: 0,0% vs. 4,2% (0/23 vs. 1/24) HR=0,00 [0,00; NA]; p=0,9984</p> <p>Schwerwiegende UE: 0,0% vs. 4,2% (0/23 vs. 1/24) HR=0,00 [0,00; NA]; p=0,9984</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 0,0% vs. 4,2% (0/23 vs. 1/24) HR=0,00 [0,00; NA]; p=0,9984</p> <p>UE, die zum Therapieabbruch führen: 0,0% vs. 0,0% (0/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes <i>Jegliche UE</i> HR=5,67 [1,88; 17,12] p=0,0021	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Jegliche UE</i> HR=0,44 [0,21; 0,91] p=0,0268 <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR=0,25 [0,10; 0,61] p=0,0025 PT Neutropenie <i>Jegliche UE</i> HR=0,31 [0,13; 0,74] p=0,0086 <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR=0,22 [0,08; 0,59] p=0,0026 PT Thrombozytopenie <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 0/23 (0,0%) vs. 5/24 (20,8%) HR=NA [NA; NA] p=0,9964	
PT Diarrhö <i>Jegliche UE</i> HR=17,80 [2,30; 137,72]; p=0,0058	
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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: Odds Ratio; PFS: <i>progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)</i> ; PT: Bevorzugter Begriff (<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: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis UE: unerwünschte Ereignisse; vs: versus.	

Gesamtschau

Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax zeigt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 79% gegenüber der zVT Chlorambucil + Obinutuzumab. Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Dem stehen **keine Nachteile aus den Nutzenkategorien der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Sicherheit und Verträglichkeit** entgegen, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen würden. Durch die zeitliche Begrenzung der Therapie mit Ibrutinib und Venetoclax erfahren die Patienten eine therapiefreie Zeit ohne Nebenwirkungen. Zudem wird durch die zeitliche Begrenzung der Therapie das Risiko einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bildung von Resistenzmutationen, durch die ein erneuter erfolgreicher Einsatz von Ibrutinib oder Venetoclax im Fall eines Rezidivs in Frage gestellt wird, verringert. Die Möglichkeit, Patienten mit Ibrutinib oder Venetoclax als hochwirksamen und leitlinienkonforme Therapien in späteren Linien erneut zu therapieren, könnte somit durch den zeitlich begrenzten Einsatz der Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax in der ersten Therapielinie verbessert werden.

Zusammenfassend ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und der hohen Aussagekraft der Studie GLOW in der **Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

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

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

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

Anwendungsgebiet A (nicht vorbehandelte CLL):

Für die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax 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)

Trotz der Verfügbarkeit von Chemo-Immuntherapien und der Entwicklung zielgerichteter Therapien und bleibt die CLL grundsätzlich unheilbar, so dass das therapeutische Ziel eine Langzeitkontrolle der Erkrankung und Überlebenszeitverlängerung ist.

Mit dem Auftreten von Begleiterkrankungen sowie mit zunehmendem Alter vermindert sich die allgemeine Leistungsfähigkeit (Fitness), während die Wahrscheinlichkeit für Organfunktionsstörungen steigt. Daher sind insbesondere für die älter werdende Population der CLL-Patienten Therapiealternativen von hoher Bedeutung.

Zur Therapie der CLL stehen zusätzlich zu den Chemo-Immuntherapien inzwischen auch Inhibitoren der die Krankheit antreibenden Signalwege zur Verfügung. So haben die oral einzunehmenden BTK-Inhibitoren in den letzten Jahren eine große Bedeutung in der Therapie der CLL gewonnen. Neben dem seit langem in der Versorgung etablierten Ibrutinib steht seit Kurzem mit Acalabrutinib ein weiterer BTK-Inhibitor zur Verfügung. Mit Venetoclax ist zudem ein BCL2-Inhibitor für die Therapie der CLL zugelassen. In der Onkopedia-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass nach Therapie mit BTK oder BCL2 Inhibitoren spezifische Resistenzmutationen (in BTK, PLCG2 bzw. BCL2) auftreten können, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für CLL-Patienten bedarf es Erstlinientherapien, welche die Dauer bis zur Krankheitsprogression verlängern, und dem Patienten einen langanhaltendem Therapieerfolg bieten, welcher in der Konsequenz das Gesamtüberleben verlängert. Eine CLL-Therapie, die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bietet, und dabei weitere Therapieoptionen nicht einschränkt, kann das Gesamtüberleben der Patienten verlängern und würde eine wesentliche Verbesserung gegenüber aktuell verfügbaren Therapieoptionen darstellen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Die neu zugelassene Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax ist eine zielgerichtete und zeitlich begrenzte Therapie. Sie ermöglicht einen guten und nachhaltigen Therapieerfolg, sowohl während der Behandlungsdauer von 15 Zyklen als auch in der anschließenden Therapiepause.

Durch die Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax wird eine anhaltende Wirksamkeit erzielt, weshalb die Therapie zeitlich begrenzt werden kann, und den Patienten eine anschließende therapiefreie Zeit ermöglicht. Diese Begrenzung der Therapiedauer reduziert das Risiko der Entwicklung kumulativer Toxizität und ermöglicht eine therapiefreie Zeit ohne Nebenwirkungen. Zudem wird das Risiko einer Resistenzbildung reduziert, da der dauerhafte Selektionsdruck auf CLL-Klone mit Resistenzmechanismen minimiert wird. In der Onkopedia-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass nach Therapie mit BTK- oder BCL2-Inhibitoren spezifische Resistenzmutationen (in BTK, PLCG2 bzw. BCL2) auftreten können, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt. Die BTK-Mutationen entwickeln sich in der Regel zwischen dem zweiten und vierten Jahr der Ibrutinib-Behandlung (Median 34,3 Monate, Spanne 14-76,8 Monate). Ungefähr 50% der Patienten, die nach Therapie mit kontinuierlicher Ibrutinib-Gabe einen Progress erfahren, weisen zum Zeitpunkt des Progresses eine BTK- +/- PLCg2-Mutation auf. Bei therapienaiven Patienten liegen bei nur 1-3% bzw. 2% der CLL-Patienten BTK- bzw. PLCg2-Mutationen vor. Die BCL-2-Mutationen entwickeln sich in den bisherigen Studien zwischen Monat 19 und 42 der Venetoclax-Therapie. Neben der vorhandenen Evidenz zu BTK-Mutationen nach kontinuierlicher Gabe sowie zu PLCG2 bzw. BCL2-Mutationen stehen die ersten Ergebnisse zu Resistenzen nach zeitlich begrenzter Ibrutinib + Venetoclax-Gabe aus der einarmigen Phase II Studie CAPTIVATE zur Verfügung. Daten von 13 Patienten der CAPTIVATE-Studie zeigen, dass sich keine BTK-, PLCg2- oder BCL-2-Mutationen nach zeitlich begrenzter Ibrutinib + Venetoclax-Therapie entwickelt haben. 12 Patienten der CAPTIVATE-Studie haben nach zeitlich begrenzter Ibrutinib + Venetoclax-Therapie einen Progress erfahren und daraufhin eine Ibrutinib-Monotherapie erhalten. Von den neun bisher auswertbaren Patienten haben alle ein Ansprechen erreicht. Die zeitliche Begrenzung der Ibrutinib + Venetoclax-Gabe mit der daraus folgenden Vermeidung von Resistenzbildungen, lässt den Einsatz von Ibrutinib oder Venetoclax in einer späteren Therapielinie möglich werden. Diese Wirkstoffe sind aufgrund ihrer guten Wirksamkeit auch in der Zweitlinientherapie der CLL Therapiestandard.

Der anhaltende Therapieerfolg durch die zeitlich begrenzte Ibrutinib + Venetoclax-Therapie zeigt sich in der Wirksamkeit. Mit einem medianen Follow-Up von 46 Monaten zeigt Ibrutinib + Venetoclax einen signifikanten Vorteil in der Phase-III-Studie GLOW (Ibrutinib + Venetoclax

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vs. Chlorambucil + Obinutuzumab) im Gesamtüberleben (HR [95%-KI] = 0,487 [0,262; 0,907] $p=0,023$). Dieser Überlebensvorteil wird dadurch bestätigt, dass im Ibrutinib + Venetoclax-Arm deutlich weniger Patienten einen Progress (HR [95%-KI] = 0,214 [0,138; 0,334] $p<0,0001$) erfahren. Zudem benötigen im Ibrutinib + Venetoclax-Arm signifikant weniger Patienten eine Folgetherapie (HR [95%-KI] = 0,155 [0,072; 0,333] $p<0,0001$).

Die zeitlich begrenzte Kombinationstherapie aus Ibrutinib + Venetoclax kann den therapeutischen Bedarf nach gut verträglichen, erkrankungskontrollierenden und nachhaltig wirksamen CLL-Behandlungen in der Erstlinientherapie decken, ohne die Therapieauswahl in den folgenden Therapielinien einzuschränken, und trägt somit zu einem längeren Überleben der CLL-Patienten bei.

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)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CLL, nicht vorbehandelt	3.227 - 3.280

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 1-10: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	CLL, nicht vorbehandelt	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	Teilpopulation der FCR ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	3.227 - 3.280
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 in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CLL, nicht vorbehandelt	1. Jahr: 131.203,53 €
		2. Jahr: 23.131,35 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zeitlich begrenzte Therapiedauer, daher im Anschluss an die insgesamt 15 Behandlungszyklen keine weitere Behandlung.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	CLL, nicht vorbehandelt	Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	76.274,05 €	
		Ibrutinib in Kombination mit Rituximab		96.398,78 €	
		Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		96.908,49 €	
	CLL, nicht vorbehandelt, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, < 65 Jahren, FCR geeignet	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)	25.060,61 €	
	CLL, nicht vorbehandelt, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, FCR ungeeignet	Bendamustin in Kombination mit Rituximab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)	26.080,13 €	
		Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		20.214,53 €	
		Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab		20.795,24 €	
	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® entnommen und beziehen sich hier auf Anforderungen der Diagnostik für folgende Anwendungsgebiete:

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

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.

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. IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert 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.

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.

**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. 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, Vorhofflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz vor allem bei Patienten mit kardialen Vorereignissen in der Anamnese, akuten Infektionen und kardialen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und vorbestehenden Herzrhythmusstörungen. Vor Behandlungsbeginn eine angemessene klinische Anamnese der kardialen Vorerkrankungen und eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen. Alternativbehandlungen erwägen bei Vorhofflimmern und Antikoagulantien-Therapie. Risikoabwägung bei Patienten mit verkürztem QT-Intervall. Regelmäßige Überwachung auf zerebrovaskuläre Vorfälle (einschließlich transienter ischämischer Attacken und ischämische Schlaganfälle), Tumorlysesyndrom, nichtmelanozytärem 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. Geringer Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Risikomanagement-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Der Risikomanagementplan von IMBRUVICA 140 mg, 280 mg, 420 mg und 560 mg Filmtabletten geht auf folgende Risiken näher ein:

Wichtige identifizierte Risiken:

- Hämorrhagie
- Hepatotoxizität (einschließlich Leberversagen)
- Vorhofflimmern
- Ventrikuläre Tachyarrhythmien
- Hypertonie
- Ischämischer Schlaganfall
- Herzinsuffizienz

Wichtige potenzielle Risiken:

- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
- Infektionen (einschließlich virale Reaktivierung)
- Herzrhythmusstörungen (ohne Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien)
- Andere Malignitäten (ohne nicht-melanozytärer Hautkrebs)

Fehlende Informationen:

- Anwendung bei Patienten mit schwerer Herzerkrankung