

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.10.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Übersicht Ergebnisse CLL - Mortalität und Morbidität	22
Tabelle 1-9: Übersicht Ergebnisse CLL - Lebensqualität.....	24
Tabelle 1-10: Übersicht Ergebnisse CLL - Nebenwirkungen.....	25
Tabelle 1-11: Veränderungen der QLQ-C30 Lebensqualitätsparameter zum Zyklus 10 und 22.....	28
Tabelle 1-12: Übersicht Ergebnisse MCL – Mortalität und Morbidität.....	30
Tabelle 1-13: Übersicht Ergebnisse MCL - Lebensqualität.....	31
Tabelle 1-14: Übersicht Ergebnisse MCL - Nebenwirkungen.....	32
Tabelle 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-17: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	41
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	41
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	42
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BL	Baseline (Ausgangswert)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
d. h.	Das heißt
EAIR	Expositions-adjustierte Inzidenzraten
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensions-5 Languages
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
HR	Hazard Ratio (Sterberisiko)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-to-Treat
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
M	Männlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MCL	Mantelzelllymphom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
MTC	Mixed Treatment Comparison
m-Tor	Mammalian Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Probability
PFS	Progressionfree Survival (Progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Risikodifferenz)
RR	Relative Risk (Relatives Risiko)
s.	Siehe
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
STD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
W	Weiblich
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Dr. Jörg Tomeczkowski
Position:	Market Access Lead IMBRUVICA®
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland
Telefon:	+49 2137 - 955 - 384
Fax:	+49 2137 955 931
E-Mail:	jtomeczk@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die Inhibition der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) durch Ibrutinib

Tyrosinkinase-Inhibitoren sind neuartige Medikamenten-Wirkstoffe, die bisher vor allem bei Tumorerkrankungen zum Einsatz kommen. Im engeren Sinne werden darunter chemische Substanzen verstanden, die meistens sogenannte *designer drugs* sind, die speziell für die Hemmung von bestimmten Tyrosinkinasen entworfen und optimiert wurden.

Seit etwa den 1990er Jahren ist bekannt, dass dysregulierte Tyrosinkinasen häufig eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Tumorerkrankungen spielen. So wurde das Konzept entwickelt, diese Tyrosinkinasen spezifisch mit Inhibitoren zu hemmen, um die Tumorerkrankung damit zu behandeln. Es hat sich bereits bei anderen chronischen Leukämien gezeigt, dass so sehr erfolgreich direkt an der Ursache der Erkrankung angesetzt werden kann.

Tyrosinkinase-Inhibitoren gelten als Medikamente der Zukunft, da sie wesentlich spezifischer wirken und meistens kein so starkes Nebenwirkungsspektrum wie herkömmliche eher unspezifisch wirkende Zytostatika oder Antikörper haben.

Ibrutinib ist ein oral verfügbarer selektiver Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese spielt eine zentrale Rolle bei der intrazellulären Signalübertragung in B-Lymphozyten. Chemisch handelt es sich bei Ibrutinib um einen *Small Molecule*-Tyrosinkinase-Inhibitor, der ein Molekulargewicht von 440,50 g/mol aufweist und spezifisch für die Hemmung von B-Lymphozyten entwickelt wurde.

Die durch Ibrutinib hervorgerufene Inhibierung der BTK bewirkt die folgenden Mechanismen:

- selbst eingeleiteter Zelltod der bösartigen Zellen (B-Zell-Apoptose)
- Hemmung der Wanderung von bösartigen B-Zellen (Chemokin-kontrollierte Migration und *Homing*)
- Hemmung der Anhaftung von bösartigen B-Zellen z. B. in Lymphknoten (Adhäsionsprozess der B-Zelle in der Mikroumgebung der B-Zelle).

Chemische und pharmakologische Abgrenzung von Ibrutinib

Idelalisib. Ibrutinib und Idelalisib gehören beide zur Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Ibrutinib ist ein oral verfügbarer Inhibitor der BTK. Idelalisib ist ein oraler Inhibitor der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) Delta. Während BTK vorrangig in B-Zellen aktiv ist, wird PI3K nicht nur in B-Zellen, sondern auch in anderen Immunzellen (T- und NK-Zellen) exprimiert. Diese Unterschiede in der Wirkweise führen möglicherweise zu einem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil beider Substanzen. So enthält die amerikanische Verschreibungsinformation zu Idelalisib im Gegensatz zu Ibrutinib eine sogenannte *Black Box Warning*, die auf tödliche und ernste Nebenwirkungen wie Leberschädigung, schwere Durchfälle, Darmentzündung, Lungenentzündung und Darmdurchbrüche hinweist. Ein weiterer Unterschied zu Idelalisib ist die orale Gabe von Ibrutinib als Monotherapie. Idelalisib muss in Europa in Kombination mit einer Rituximab-Infusionslösung verabreicht werden, wohingegen Ibrutinib als Mono- oder als Kombinationstherapie gegeben werden kann. Bei Ibrutinib ist im Gegensatz zu Idelalisib bei der Applikation also auch kein Arzt- oder Krankenhausbesuch notwendig.

Temsirolimus. Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von m-TOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), ein Molekül das nicht nur in B-Zellen aktiv ist.

Ofatumumab. Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der spezifisch an ein bestimmtes Epitop bindet, das beide extrazelluläre Schleifen des CD20-Moleküls umfasst. Das CD20-Antigen wird auf gut- und bösartigen B-Zellen exprimiert.

Obinutuzumab. Es handelt es sich um einen vollständig humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der an den extrazellulären Bereich des CD20-Antigens von malignen B-Zellen bindet. Die künstlich erzeugten Kohlehydratanteile im Fc-Bereich des Antikörpers tragen zur höheren Affinität für Fc-Rezeptoren auf den Monozyten bei, was wiederum zu einer verstärkten, antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität führt.

Der Hersteller des Antikörpers gegen Anti-CD52 (Alemtuzumab) hat die Zulassung für die CLL zurückgegeben, weshalb das Arzneimittel in dieser Indikation nicht mehr verordnungsfähig ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alle weiteren zugelassenen Substanzen zur Therapie der CLL und MCL sind bezogen auf den Wirkmechanismus nicht mit Ibrutinib vergleichbar. Hierbei handelt es sich um zytostatisch/zytotoxisch unspezifisch auf eine Tumorzelle wirksame Chemotherapeutika oder um immunmodulatorische Steroidderivate. Aus diesem Grund besteht weiterer Bedarf für neue Substanzen, die die malignen B-Zellen sehr spezifisch und hoch wirksam hemmen können und dabei über ein gutes Nebenwirkungsprofil verfügen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
IMBRUVICA [®] ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	17.10.2014	A
IMBRUVICA [®] ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).	17.10.2014	B
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 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Entfällt	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CLL	nicht zutreffend wegen <i>Orphan Drug</i>
B	MCL	nicht zutreffend wegen <i>Orphan Drug</i>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Für Ibrutinib wurde eine Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Drugs*) bei der *European Medicines Agency* (EMA) beantragt. Die Anerkennung als Arzneimittel für seltene Leiden für die Behandlung der CLL und MCL erfolgte am 26.04.2012 für CLL und am 12.03.2013 für MCL. Das Arzneimittel ist unter der Nummer EU/3/12/984 bzw. EU/3/13/1115 in das Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden eingetragen. Ein positives Votum der CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) für die Zulassung erfolgte am 24.07.2014.

Der medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung, die durch die Kommission am 17.10.2014 vergeben wurde, als belegt. Für die Bewertung des Zusatznutzens für Ibrutinib wird die Vergleichstherapie aus den Zulassungsstudien gewählt. Die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt daher derzeit.

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)

Zusammenfassung CLL

Die bisher verfügbaren therapeutischen Optionen zur Versorgung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), sind insbesondere bei Erstlinien-Patienten, die einer Hochrisikogruppe zuzuordnen sind, und bei Patienten, bei denen eine Erstlinien-Therapie nicht angesprochen oder frühzeitig versagt hat oder bei denen eine 17p-Deletion/TP53-Mutation vorliegt inadäquat.

Die CLL ist generell unheilbar (nur ein kleiner Anteil von Patienten, die für eine aggressive Therapie geeignet sind, können durch eine allogene Stammzelltransplantation geheilt werden), so dass eine Behandlung zwar die Anzeichen und Symptome lindert, Rückfälle aber zu erwarten und unausweichlich sind. **CLL-Patienten nach einer Vortherapie** haben im Gegensatz zur Erstlinien-Therapie häufig eine kürzere progressionsfreie Überlebensdauer und ein kürzeres Gesamtüberleben. Die Behandlung von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL stellt aufgrund der niedrigen Ansprechraten bei begrenztem Progressionsfreiem Überleben insbesondere wegen der gravierenden Nebenwirkungen bei vielen existierenden Therapieverfahren eine Herausforderung dar.

Auch für **therapienaive behandlungsbedürftige Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation** stellt die Auswahl einer geeigneten Therapie eine Herausforderung dar, da diese Patienten eine deutlich niedrigere Ansprechrate und ein kürzeres Progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach nebenwirkungsreicher Chemotherapie/Chemo-Immuntherapie als Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation haben. Auch profitieren diese Patienten nicht von den nebenwirkungsärmeren Antikörpern, da Alemtuzumab in der CLL nicht mehr ordnungsfähig und Obinutuzumab kombiniert mit Chlorambucil gerade bei diesen Patienten keinen Nutzen gezeigt hat.

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib ist die pivotale, multizentrische, randomisierte, offene **Phase III-Zulassungsstudie PCYC-1112-CA**. Es wurden erwachsene Patienten über 18 Jahre mit rezidivierender oder refraktärer CLL/SLL eingeschlossen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie (also eine Fludarabin-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

basierte Therapie) geeignet waren. Im Ibrutinib-Arm wiesen 32 % und im Ofatumumab-Arm 33 % der Patienten eine 17p-Deletion auf. Die Patienten wurden randomisiert in die Interventions-Gruppe mit 420 mg Ibrutinib oral einmal täglich oder in den Kontroll-Arm mit Ofatumumab als intravenöse Infusion in zwölf Dosen über 24 Wochen. Insgesamt wurden n = 195 Patienten im Interventions-Arm und n = 196 Patienten in den Kontroll-Arm eingeschlossen. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 06.11.2013 erhoben wurden. Die vollständige Extraktion der Datenbank war am 18.12.2013 abgeschlossen. Es werden 12-Monats-Raten berichtet. Ein weiterer Datenschnitt mit 15-Monats-Raten liegt zum Zeitpunkt der Finalisierung des Dossiers noch nicht vor; diese Daten können evtl. im weiteren Verlauf des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib noch eingereicht werden.

Die Indikation von Ibrutinib in der CLL umfasst im Wesentlichen zwei Patientengruppen: **Patienten, die einer Zweitlinientherapie bedürfen**, und **Erstlinienpatienten, die der Hochrisikogruppe mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation** angehören. Die Studie PCYC-1112-CA ist ohne weiteres geeignet, den Nutzen und Zusatznutzen von Ibrutinib bei Zweitlinienpatienten abzuleiten. Für Erstlinienpatienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation liegen nur begrenzt unmittelbare Daten vor. Allerdings gehört ein beträchtlicher Teil der Patienten in der Studie PCYC-1112-CA dieser Hochrisikogruppe an (32 %). Es zeigt sich in dieser Studie (siehe Subgruppenanalysen weiter unten), dass Ibrutinib in dieser Gruppe genauso wirksam und verträglich ist wie bei Patienten, die dieser Hochrisikogruppe nicht angehören. Da es sich dabei um bereits vorbehandelte Patienten mit ohnehin schlechterem Risikoprofil handelt, ist davon auszugehen, dass dieses Ergebnis auch für Erstlinienpatienten in dieser Risikogruppe gilt. Der Zusatznutzennachweis auf Basis von PCYC-1112-CA kann daher auch für Erstlinienpatienten, die der Hochrisikogruppe mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation angehören, geführt werden.

Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

Mortalität

Die Behandlung mit Ibrutinib zeigte eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Behandlung mit Ofatumumab. Im Interventions- und im Kontroll-Arm traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können (nicht erreicht vs. nicht erreicht). Bis zum Datenschnitt verstarben im Ibrutinib-Arm 8,2 % (n = 16) der Patienten, wogegen im Ofatumumab-Arm 16,8 % (n = 33) der Patienten verstarben. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer bedeutenden **Verringerung des Sterberisikos um 56,6 %** verbunden [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238 - 0,789); p < 0,0049].

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung der Daten konservativ nach dem ITT-Prinzip erfolgte. Studienteilnehmern, die Ofatumumab erhielten, war ab August 2013 ein Wechsel in den Ibrutinib-Arm erlaubt. Dieses Angebot hatten zu diesem Zeitpunkt 57 (29,8 %) Patienten des Ofatumumab-Arms in Anspruch genommen. Eine Unterbindung eines solchen *erlaubten Behandlungswechsels* wäre aus ethischen Gründen nicht möglich. Hiermit geht jedoch eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Ibrutinib einher, so dass der tatsächliche Vorteil von Ibrutinib gegenüber Ofatumumab als noch höher anzusehen ist. Dies bestätigt sich in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse. Die Sensitivitätsanalyse, in welcher die Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms mit Cross Over zur Ibrutinib-Gruppe aufgehoben wurde, bestätigte das verringerte Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab (Verringerung des Sterberisikos um 61,3 %) [HR (95 %-KI): 0,387 (0,216 - 0,695); $p < 0,0010$].

Eine Behandlung mit Ibrutinib ist mit einer **erheblichen, bisher nicht erreichten Reduktion des Sterberisikos** assoziiert, so dass ein deutlicher Vorteil gegenüber der Anwendung von Ofatumumab gegeben ist. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der besonderen Behandlungssituation der bereits vortherapierten Patienten ist eine derartige Verlängerung des Gesamtüberlebens besonders bemerkenswert.

Morbidität

Neben den morbiditätsbezogenen Parametern Progressionsfreies Überleben und Ansprechen wurden die krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen* und *Anorexie* erhoben. Dabei zeigte sich gegenüber Ofatumumab statistisch signifikant eine Verringerung des Progressionsrisikos um 78,5 %, eine 16,6-fach höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen, eine 2,05-fach höhere Wahrscheinlichkeit keine Fatigue oder Fatigue Grad 1 zu erleiden, eine 3,49-fach höhere Wahrscheinlichkeit keinen Nachtschweiß oder Nachtschweiß Grad 1 zu erleiden und eine 8,48-fach höhere Wahrscheinlichkeit keine Anorexie oder Anorexie Grad 1 zu erfahren. In der Analyse der Endpunkte zur Morbidität konnte die Wirksamkeit von Ibrutinib mit nahezu gleichem Effekt auch bei Patienten mit einer del17p gezeigt werden.

Die morbiditätsbezogenen Parameter *Progressionsfreies Überleben* und *Ansprechen* wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien beurteilt. Die krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen* und *Anorexie* wurden zum *Screening-Zeitpunkt* und im Therapieverlauf anhand einer *Case Report Form* vom Prüfarzt erhoben. Die Daten der krankheitsbezogenen Symptome wurden unverblindet von den behandelnden Prüfarzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* kodiert.

Progressionsfreies Überleben. Eine Behandlung mit Ibrutinib führte beim primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zu einer **deutlichen Überlegenheit im Vergleich zum Kontroll-Arm mit Ofatumumab**. Insgesamt traten bei 17,9 % (n = 35) der Ibrutinib-Patienten und bei 56,6 % (n = 111) der Ofatumumab-Patienten eine Progression auf (IRC beurteilt). Das mediane Progressionsfreie Überleben konnte bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms zum Zeitpunkt der Analyse dabei noch nicht abgeschätzt werden, da nicht genügend Ereignisse aufgetreten waren. Hingegen zeigte sich im Kontroll-Arm mit Ofatumumab ein medianes **Progressionsfreies Überleben** von 8,1 Monaten. Die hiermit assoziierte Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder des Todes betrug 78,5 % und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,215 (0,146 - 0,317); p < 0,0001]. Das Auftreten einer Progression wurde zusätzlich durch einen nicht verblindeten Prüfarzt beurteilt. Hierbei wurde eine Risikoreduktion von 86,7 % erreicht. Hier trat bei 16 % im Ibrutinib-Arm und bei 81 % im Ofatumumab-Arm eine Progression auf. Die Ergebnisse dieser separaten Auswertung unterstrichen die Ergebnisse der Hauptanalyse [HR (95 %-KI): 0,133 (0,085 - 0,209); p < 0,0001].

Die Hauptanalyse bestätigte sich zudem in durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Zensierungsregeln. Wenn vor einer Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen und dieses als PFS-Ereignis gewertet wurde, zeigte sich ein vermindertes PFS-Risiko von 79,5 % [HR (95 %-KI): 0,205 (0,141 - 0,298); p < 0,0001].

Ein vergleichbares Ergebnis von 78,2 % wurde beobachtet, wenn eine Zensierung von Patienten mit erlaubtem Behandlungswechsel vorgenommen wurde [HR (95 %-KI): 0,218 (0,147 - 0,322); p < 0,0001]. Auch die nicht stratifizierte Analyse zeigte ein vermindertes Risiko um 79,0 % [HR (95 %-KI): 0,210 (0,143 - 0,308); p < 0,0001].

Ansprechen. Bezogen auf den patientenrelevanten Endpunkt *Ansprechen* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab. Das Ansprechen der Teilnehmer wurde gemäß der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt und ist ein multikriterieller Endpunkt in Abhängigkeit von Lymphknotenschwellungen, Milz- und Lebervergrößerungen, konstitutionellen Symptomen und Blutwerten. Insbesondere die durch das Ansprechen erfasste spürbare Verkleinerung bzw. Vergrößerung der Lymphknoten, Milz und/oder Leber, geht für den Patienten mit einer verminderten bzw. vermehrten Krankheitslast einher. Der Endpunkt Ansprechen ist daher als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Die Gesamtansprechrates war im Ibrutinib-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe mit Ofatumumab **um 38,5 % erhöht** [42,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 - 36,35); p < 0,00001]. Bei Studienteilnehmer im Interventions-Arm mit Ibrutinib wurde zudem gegenüber der Ofatumumab-Gruppe eine Erhöhung der Gesamtansprechrates inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose um 58 % beobachtet [62,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 38,23 (17,79 - 82,16); p < 0,0001].

Patientenrelevante Symptome. Neben den morbiditätsbezogenen Parametern *Progressionsfreies Überleben* wurden die krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen* und *Anorexie* erhoben. Bei den **Symptomen Fatigue, Nachtschweiß und Anorexie** zeigte sich jeweils eine signifikant **höhere Wahrscheinlichkeit, keine oder nur Grad 1 Symptome** über den Behandlungszeitraum unter der Gabe von Ibrutinib, im Vergleich zu Ofatumumab, zu erfahren.

Unter den Studienteilnehmern mit einem Fatigue Grad 1 konnten im Verlauf der Studie mit 86,5 % statistisch signifikant mehr Patienten im Ibrutinib-Arm in den Schweregrad *nicht vorhanden/ < Grad 1*, als 72,4 % in der Ofatumumab-Gruppe [86,5 vs. 72,4 %; OR (95 %-KI): 2,45 (1,02 - 5,90); p = 0,05] zugeordnet werden.

Bei Betrachtung aller Studienteilnehmer über alle Schweregrade der Fatigue hatten Ibrutinib-Studienteilnehmer eine zweifach höhere Chance, für das Symptom *Fatigue* in die Kategorie *nicht vorhanden/ < Grad 1* eingestuft zu werden [90,7 vs. 82,7 %; OR (95 %-KI): 2,05 (1,11 - 3,79); p = 0,02]. Für Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms bestand eine statistisch signifikant größere Chance, Symptome vom Schweregrad 2 zu erleiden [1,0 vs. 4,7 %; OR (95 %-KI): 0,21 (0,04 - 0,98); p = 0,05].

Des Weiteren hatten bei Betrachtung aller Studienteilnehmer über alle Schweregrade des Symptoms *Nachtschweiß* Patienten des Ibrutinib-Arms eine größere Chance in die Kategorie *nicht vorhanden/ < Grad 1* eingeteilt zu werden als die Patienten des Kontroll-Arms [97,9 vs. 93,2 %; OR (95 %-KI): 3,49 (1,12 - 10,89); p = 0,03]. Im Verlauf der Studie konnten somit 97,9 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 93,2 % der Patienten im Ofatumumab-Arm in die Gruppe *nicht vorhanden/Grad 1* eingruppiert werden.

Bei der Analyse des Symptoms *Anorexie* konnten im Verlauf der Studie 99,5 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 95,8 % der Patienten im Ofatumumab-Arm in die Gruppe *nicht vorhanden/Grad 1* eingruppiert werden. *Post-Baseline* hatten über alle Schweregrade Patienten unter der Gabe von Ibrutinib eine größere Chance in die Kategorie *nicht vorhanden/ < Grad 1* eingestuft zu werden, als unter der Gabe von Ofatumumab [99,5 vs. 95,8 %; OR (95 %-KI): 8,48 (1,05 - 68,47); p = 0,04].

Für die Symptome *Gewichtsverlust, Fieber* und *Bauchschmerzen* wurden entweder keine großen Veränderungen zwischen *Screening*-Status und *post-Baseline*-Status berichtet, oder es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zu verzeichnen. Vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation von bereits vortherafierten Patienten und der als lebensbedrohlich bezeichneten Erkrankung, welche im Allgemeinen als unheilbar erscheint, ist eine derartige Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens, ein allgemeines Ansprechen auf die Therapie, sowie eine nachweisbare Verbesserung von krankheitsbezogenen Symptomen von hoher Relevanz für den Patienten.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen **FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L** untersucht. Die Rücklaufquote der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer betrug im Studienverlauf für alle drei Erhebungsinstrumente über 70 %.

CLL-Patienten erreichten unter einer Therapie mit Ibrutinib eine signifikant häufigere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und **hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität zu steigern**. Der Anteil der Patienten mit einer therapeutisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands gemessen anhand des EQ-5D-5L (VAS) um mindestens sieben Punkte war im Ibrutinib Arm statistisch signifikant erhöht im Vergleich zur Ofatumumab Kontroll-Gruppe. Insgesamt erreichten 53,8 % der mit Ibrutinib behandelten Patienten und 41,8 % der mit Ofatumumab behandelten Patienten einen Anstieg um mindestens sieben Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ibrutinib [OR (95 %-KI): 1,62 (1,09 - 2,42); p = 0,02]. Im Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im EQ-5D-5L konnte hingegen kein Unterschied zwischen den Therapien festgestellt werden.

Die positive Wirkung von Ibrutinib in Bezug auf die Fatigue-Symptomatik, wie auch bei den krankheitsbezogenen Symptomen bereits aufgezeigt, konnte anhand der Ergebnisse des FACIT-Fragebogens unterstützt werden. Patienten unter der Therapie mit Ibrutinib hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit ihre Fatigue-Symptomatik klinisch relevant zu verbessern. Die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT um mindestens vier Punkte war im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant erhöht [OR (95 %-KI): 1,81 (1,21 - 2,70); p = 0,004]. **Insgesamt kam es bei 52,8 % der Ibrutinib-Patienten und 38,3 % Ofatumumab-Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit dem FACIT-Fragebogen**. Dagegen gab es keinen Unterschied zwischen den Therapien bei der Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung im FACIT Score.

Des Weiteren konnten statistisch signifikante Verbesserungen in der Subskala *kognitive Funktionen* des EORTC QLQ-C30 identifiziert werden [OR (95 %-KI): 1,88 (1,18 - 2,98); p = 0,008]. Zu signifikanten Verschlechterung im Anteil der Patienten kam es lediglich in der Subskala *Rollenfunktion* [OR (95 %-KI): 2,13 (1,39 - 3,28); p = 0,0006].

Die Daten zu den Endpunkten im Bereich der Lebensqualität untermauern die Wirksamkeit von Ibrutinib in der Behandlung von Patienten mit refraktären und rezidivierten CLL. Aufgrund der Schwere der Erkrankung von bereits vortherafierten CLL-Patienten wäre schon bereits der Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit oder nur eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Therapie von zentraler Bedeutung. **Es ist daher umso bedeutsamer, dass ein signifikant höherer Anteil Patienten im Ibrutinib-Arm die minimal notwendige klinische Verbesserung bei den Fragebögen EQ-5D-5L und FACIT-F erreicht hatte**. Diese Verbesserung wurde gegen den aktiven Komparator

Ofatumumab erreicht, der bekannt dafür ist, vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität zu bewirken.

Nebenwirkungen

Bei nahezu allen Studienteilnehmern beider Arme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (99,5 vs. 97,9 %). Teilnehmer der Interventions-Gruppe hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [41,5 vs. 30,4 %, OR (95 %-KI): 1,63 (1,07 - 2,48); $p = 0,011$, RR (95 %-KI): 1,37 (1,04 - 1,8); $p = 0,012$, RD (95 %-KI): 0,11 80,02 - 0,219; $p = 0,011$] sowie mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 [56,9 vs. 47,1 %; OR (95 %-KI): 1,48 (0,99 - 2,22); $p = 0,027$, RR (95 %-KI): 1,21 (1-1,47); $p = 0,028$, RD (95 %-KI): 0,10 (0-0,2); $p = 0,026$]. **Die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit einem unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte war in beiden Gruppen vergleichbar (8,2 vs. 8,4 %).** Der Anteil jener Teilnehmer, die an einem unerwünschten Ereignis verstarben war in der Interventions-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe erniedrigt (6,2 vs. 8,4 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 waren in beiden Gruppen Neutropenien (16,4 vs. 13,6 %), Pneumonien (6,7 vs. 4,7 %), Thrombozytopenien (5,6 vs. 4,2 %) und Anämien (4,6 vs. 7,9 %). Sämtliche Unterschiede zwischen Interventions- und Kontroll-Gruppe waren nicht statistisch signifikant. Als häufigstes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis traten Pneumonien (8,7 vs. 6,3 %) auf. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in beiden Studiengruppen schwere Blutungen beobachtet (1,0 vs. 1,6 %). Bei einem Teilnehmer des Ibrutinib-Arms (0,5 %) trat eine intrakranielle Blutung auf. Dieses Ereignis wurde im Ofatumumab-Arm nicht beobachtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, **dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger behandelt wurden, als die der Kontroll-Gruppe (mediane Behandlungsdauer: 8,6 Monate im Vergleich zu 5,3 Monate** bzw. durchschnittliche Behandlungsdauer: 8,6 Monate im Vergleich zu 4,3 Monate). Die berichteten Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse sind nicht für die Behandlungsdauer adjustiert. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der unerwünschten Ereignisse abzuschätzen, wurden präspezifizierte Expositions-adjustierte Inzidenzraten (EAIR) bestimmt.

Für die Kategorien *jegliches UE*, *UE, die zum Tod führten* und *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* zeigte sich bei Berücksichtigung der Expositionszeit eine statistisch signifikant geringere Inzidenz bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für das Ereignis *UE, die zum Tod führten* bestätigte die Expositions-adjustierte Inzidenzrate das Ergebnis der nicht adjustierten Auswertung, dass Patienten des Ibrutinib-Arms seltener an einem unerwünschten Ereignis versterben als Patienten des Kontroll-Arms [Differenz EAIR (95 %-KI): -1,24 (-2,28 - -0,20); p = 0,01939]. Für das Auftreten von *jedlichem UE \geq CTC-Grad 3* konnte gezeigt werden, dass der signifikante Nachteil der Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten nur durch den längeren Beobachtungszeitraum entstanden war, da die Expositions-adjustierte Inzidenzrate für dieses Ereignis im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant unter der Rate für den Ofatumumab-Arm lag [Differenz EAIR (95 %-KI): -4,51 (-8,15 - -0,87); p = 0,01511]. Auch das Ereignis *jedliches SUE*, das bei Nichtberücksichtigung des Expositionszeitraums signifikant häufiger bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms auftrat, wies nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate bei Teilnehmern des Interventions-Arms als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms auf [Differenz EAIR (95 %-KI): -2,03 (-4,5 - 0,44); p = 0,10665].

In der nicht für die Expositionszeit adjustierten Auswertung hatten die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine größere Chance, die unerwünschten Ereignisse *Neutropenie, Pneumonie, Thrombozytopenie* und *Anämie* mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden. Nach Adjustierung zeigte sich für diese Ereignisse eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm. Für Anämien war das Ergebnis statistisch signifikant [Differenz EAIR (95 %-KI): -1,35 (-2,38 - -0,32); p = 0,01007].

Als UE von besonderem Interesse wies auch die schwere Blutung nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm auf, dies jedoch nicht statistisch signifikant. Intrakranielle Blutungen traten auch nach Berücksichtigung der Expositionszeit bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms geringfügig häufiger auf als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms, dies war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Subgruppenanalysen

Es ist nicht von einer Effektmodifikation aufgrund von Subgruppen auszugehen.

Ein Alleinstellungsmerkmal von Ibrutinib stellt die nachgewiesene Wirksamkeit von Ibrutinib auch in der Gruppe der Patienten dar, die eine 17p-Deletion aufweisen. Während diese Patienten weder von der Wirksamkeit der bisher zur Verfügung stehenden, noch von neuen Therapien wie Obinutuzumab profitiert haben, zeigt eine Subgruppenanalyse mit einem p-Interaktionswert von 0,91 für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, dass die Wirksamkeit von Ibrutinib auch in der Gruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion erreicht werden konnte.

Ein p-Interaktionswert von 0,64 beim Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zeigte ebenfalls, dass von keiner relevanten Heterogenität zwischen den Subgruppen mit und ohne 17p-Deletion ausgegangen werden kann. Auch für den Endpunkt *Gesamtansprechrate* konnte eine ähnlich hohe Wirksamkeit von Ibrutinib bei Patienten mit und ohne 17p-Deletion gezeigt werden. Ein p-Interaktionswert von 0,92 zwischen den beiden Subgruppen verdeutlichte, dass die Wirksamkeit von Ibrutinib über beide Subgruppen vorhanden ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese Ergebnisse bei vortherapierten Patienten haben zu einer Zulassung auch bei nicht-vortherapierten Patienten mit 17p-Deletion oder P53-Mutation geführt, wenn diese Patienten nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind.

Tabelle 1-8: Übersicht Ergebnisse CLL - Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Ibrutinib			Ofatumumab			Effektschätzer
Mortalität							
Gesamtüberleben	N	Todesfälle n (%)	(Monate, median)	N	Todesfälle n (%)	(Monate, median)	HR (95 %-KI); p- Wert
	195	16 (8,2)	n. e.	196	33 (16,8)	n. e.	0,434 (0,238 - 0,789); 0,0049
Morbidität							
PFS	N	Pro- gression n (%)	(Monate, median)	N	Pro- gression n (%)	(Monate, median)	HR (95 %-KI); p- Wert
	195	35 (17,9)	n. e.	196	111 (56,6)	8,1	0,215 (0,146 - 0,317); < 0,0001
Ansprechen	N	Gesamtansprechen n (%)		N	Gesamtansprechen n (%)		OR (95 %-KI); p- Wert
	195	83 (42,6)		196	8 (4,1)		16,95 (7,91 - 36,35); < 0,00001
Krankheitsbezogene Symptome (Gesamtpopulation über alle Schweregrade)							
Gewichtsverlust	N	n (%)		N	n (%)		OR (95 %-KI); p- Wert
nicht vorhanden /<Grad 1	195	193 (99,0)		191	184 (96,3)		3,67 (0,75 - 17,90); 0,11
Grad 1	195	1 (0,5)		191	2 (1,0)		0,49 (0,04 - 5,42); 0,56
Grad 2	195	0		191	0		n. r.
Grad 3+4	195	0		191	0		n. r.
fehlend	195	1 (0,5)		191	5 (2,6)		0,19 (0,02 - 1,66); 0,13
Fatigue	N	n (%)		N	n (%)		OR (95 %-KI); p- Wert
nicht vorhanden /<Grad 1	195	177 (90,8)		191	158 (82,7)		2,05 (1,11 - 3,79); 0,02
Grad 1	195	15 (7,7)		191	17 (8,9)		0,85 (0,41 - 1,76); 0,67
Grad 2	195	2 (1,0)		191	9 (4,7)		0,21 (0,04 - 0,98); 0,05
Grad 3+4	195	0		191	1 (0,5)		0,32 (0,01 - 8,02); 0,49
fehlend	195	1 (0,5)		191	6 (3,1)		0,16 (0,02 - 1,33); 0,09

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ibrutinib		Ofatumumab		Effektschätzer
	N	n (%)	N	n (%)	
Fieber					OR (95 %-KI); p-Wert)
nicht vorhanden /<Grad 1	195	194 (99,5)	191	185 (96,8)	6,29 (0,75 - 52,76); 0,09
Grad 1	195	0	191	0	n. r.
Grad 2	195	0	191	1 (0,5)	0,32 (0,01 - 8,02); 0,49
Grad 3+4	195	0	191	0	n. r.
fehlend	195	1 (0,5)	191	5 (2,6)	0,19 (0,02 - 1,66); 0,13
Nachtschweiß					OR (95 %-KI); p-Wert)
nicht vorhanden /<Grad 1	195	191 (97,9)	191	178 (93,2)	3,49 (1,12 - 10,89); 0,03
Grad 1	195	0	191	5 (2,6)	0,09 (0,00 - 1,58); 0,10
Grad 2	195	3 (1,5)	191	3 (1,5)	0,98 (0,20 - 4,91); 0,98
Grad 3+4	195	0	191	0	n. r.
fehlend	195	1 (0,5)	191	5 (2,6)	0,19 (0,02 - 1,66); 0,13
Bauchschmerzen					OR (95 %-KI); p-Wert)
nicht vorhanden /<Grad 1	195	194 (99,5)	191	186 (97,4)	5,22 (0,60 - 45,06); 0,13
Grad 1	195	0	191	0	n. r.
Grad 2	195	0	191	0	n. r.
Grad 3+4	195	0	191	0	n. r.
fehlend	195	1 (0,5)	191	5 (2,6)	0,19 (0,02 - 1,66); 0,13
Anorexie					OR (95 %-KI); p-Wert)
nicht vorhanden /<Grad 1	195	194 (99,5)	191	183 (95,8)	8,48 (1,05 - 68,47); 0,04
Grad 1	195	0	191	2	0,19 (0,01 - 4,06); 0,29
Grad 2	195	0	191	1	0,32 (0,01 - 8,02); 0,49
Grad 3+4	195	0	191	0	n. r.
fehlend	195	1 (0,5)	191	5 (2,6)	0,19 (0,02 - 1,66); 0,13

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht Ergebnisse CLL - Lebensqualität

Skala	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	N	n (%)	Wochen, median	N	n (%)	Wochen, median		
Facit-Fatigue								
Verbesserung ≥ 4 Punkte	195	103 (52,8)	8,6	196	75 (38,3)	12,9	1,81 (1,21 - 2,70); 0,004	1,216 (0,896 - 1,649); 0,2082
Verschlechterung ≥ 4 Punkte	195	67 (34,4)	37,3	196	54 (27,6)	n. e.	1,38 (0,89 - 2,12); 0,15	0,934 (0,647 - 1,349) 0,7167
EORTC QLQ-C30								
Verbesserung Allgemeiner Gesundheits- zustand ≥ 10 Punkte	195	90 (46,2)	15,3	196	78 (39,8)	15,4	1,30 (0,87 - 1,94); 0,20	1,012 (0,745 - 1,374); 0,9406
Verschlechterung Allgemeiner Gesundheits- zustand ≥ 10 Punkte	195	60 (30,8)	59,3	196	53 (27,0)	36,1	1,79 (1,12 - 2,85); 0,01	0,886 (0,611 - 1,285); 0,5239
Verbesserung Rollenfunktion ≥ 10 Punkte	195	-	-	196	-	-	-	-
Verschlechterung Rollenfunktion ≥ 10 Punkte	195	81 (41,5)	22	196	49 (25,0)	n. e.	2,13 (1,39 - 3,28); 0,0006	1,455 (1,018 - 2,080); 0,0385
Verbesserung Emotionales Empfinden ≥ 10 Punkte	195	-	-	196	-	-	-	-
Verschlechterung Emotionales Empfinden ≥ 10 Punkte	195	45 (23,1)	n. e.	196	40 (20,4)	n. e.	1,17 (0,72 - 1,89); 0,52	0,890 (0,580 - 1,366); 0,5951
Verbesserung Physische Funktion ≥ 10 Punkte	195	-	-	196	-	-	-	-
Verschlechterung Physische Funktion ≥ 10 Punkte	195	52 (26,7)	59,3	196	45 (23,0)	n. e.	1,22 (0,77 - 1,93); 0,40	0,967 (0,646 - 1,447); 0,8710

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Skala	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	N	n (%)	Wochen, median	N	n (%)	Wochen, median		
Verbesserung Kognitive Funktion ≥ 10 Punkte	195	62 (31,8)	n. e.	196	39 (19,9)	n. e.	1,88 (1,18 - 2,98); 0,008	1,391 (0,930 - 2,082); 0,1067
Verschlechterung Kognitive Funktion ≥ 10 Punkte	195	65 (33,3)	n. e.	196	71 (36,2)	16,1	0,88 (0,5 - 1,34); 0,55	0,646 (0,459 - 0,909); 0,0114
Verbesserung Soziale Funktion ≥ 10 Punkte	195	-	-	196	-	-	-	-
Verschlechterung Soziale Funktion ≥ 10 Punkte	195	66 (33,8)	47,7	196	49 (25,0)	n. e.	0,90 (0,59 - 1,37); 0,62	1,146 (0,790 - 1,664); 0,4727
EQ-5D-5L								
Verbesserung VAS ≥ 7 Punkte	195	105 (53,8)	8,1	196	82 (41,8)	10,1	1,62 (1,09 - 2,42); 0,02	1,142 (0,853 - 1,528); 0,3714
Verschlechterung VAS ≥ 7 Punkte	195	-	-	196	-	-	-	-
Verbesserung UIS ≥ 7 Punkte	195	78 (40,0)	19,7	196	67 (34,2)	15,9	1,28 (0,85 - 1,94); 0,23	0,933 (0,670 - 1,300); 0,6838
Verschlechterung UIS ≥ 7 Punkte	195	-	-	196	-	-	-	-

Tabelle 1-10: Übersicht Ergebnisse CLL - Nebenwirkungen

Endpunkt	Ibrutinib		Ofatumumab		OR (95 %-KI); p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Unerwünschte Ereignisse					
jegliches UE	195	194 (99,5)	191	187 (97,9)	4,15 (0,46 - 37,47); 0,102
jegliches SUE	195	81 (41,5)	191	58 (30,4)	1,63 (1,07 - 2,48); 0,011
UE, die zum Therapieabbruch führten	195	16 (8,2)	191	16 (8,4)	0,98 (0,47 - 2,02); 0,524
UE, die zum Tod führten	195	12 (6,2)	191	16 (8,4)	0,72 (0,33 - 1,56); 0,799

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jegliches UE \geq CTC-Grad 3	195	111 (56,9)	191	90 (47,1)	1,48 (0,99 - 2,22); 0,027
UE \geq CTC-Grad 3 \geq 5 % Häufigkeit					
Neutropenie	195	32 (16,4)	191	26 (13,6)	1,25 (0,71 - 2,18); 0,221
Pneumonie	195	13 (6,7)	191	9 (4,7)	1,44 (0,6 - 3,46); 0,205
Thrombozytopenie	195	11 (5,6)	191	8 (4,2)	1,37 (0,54 - 3,48); 0,256
Anämie	195	9 (4,6)	191	15 (7,9)	0,57 (0,24 - 1,33); 0,904
SUE 5 % Häufigkeit					
Pneumonie	195	17 (8,7)	191	12 (6,3)	1,42 (0,66 - 3,07); 0,183
Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse					
schwere Blutung	195	2 (1,0)	195	3 (1,6)	0,65 (0,11 - 3,93); 0,681
intrakranielle Blutung	191	1 (0,5)	191	0 (0)	n. b.

Zusammenfassung MCL

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib ist **die pivotale Phase II-Studie PCYC-1104-CA**. In diese Studie wurden 115 Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären MCL eingeschlossen und 111 Patienten wurden behandelt. Die Patienten erhielten einmal täglich oral 560 mg Ibrutinib bis die Erkrankung progredient war oder die Therapie wegen Toxizität abgebrochen wurde. Die *Baseline*-Charakteristika betragen: Medianes Alter 68 Jahre (Bereich: 40 - 84), im Median drei Vortherapien (Bereich: 1 - 5), Vorbehandlung mit Bortezomib 43 %, Vorbehandlung mit autologer Stammzelltransplantation 11 %, *High Risk Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* (MIPI) 49 % und *Bulky Disease* (≥ 5 cm) in 39 %. Die mediane Behandlungsdauer betrug 8,3 Monate; 51 Patienten (46 %) wurden > 1 Jahr behandelt und 29 (26 %) setzen ihre Behandlung in der Langzeitstudie über mehr als zwei Jahre fort. Das Ansprechen der Therapie wurde durch den Prüfarzt anhand der 2007 revidierten *International Working Group* (IWG)-Kriterien beurteilt. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in 6-Monats Intervallen erfasst (1 - 6, 7 - 12, 13 - 18, 19 - 24, > 24 Monate). Es werden die Ergebnisse der finalen Analyse dieser Phase II-Studie (medianen Nachbeobachtungszeit 26,7 Monate) dargestellt.

Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

Mortalität

In der finalen Analyse, mit einer medianen Beobachtungszeit von 26,7 Monaten, lag das mediane Überleben bei 22,5 Monaten (95 %-KI: 13,7 - n. e.). Betrachtet man das durch Ibrutinib erreichte **mediane Überleben von 22,5 Monaten** bei rezidivierten und refraktären MCL-Patienten im Vergleich zu einer Therapie mit Temozolomid, der einzigen explizit für diese Indikation zugelassenen Substanz, in einer vergleichbaren Patientenpopulation, so wird deutlich, dass Ibrutinib einen wesentlichen patientenrelevanten Zusatznutzen zur Therapie von rezidivierten bzw. refraktären MCL-Patienten beiträgt. Bei einer randomisierten klinischen **Phase III-Studie wurde mit Temozolomid ein medianes Überleben von 12,8 Monaten** erreicht. Eine Therapie mit Ibrutinib führt demnach für die genannte Population zu einer bedeutenden Verlängerung der Lebenserwartung. Es ist davon auszugehen, dass die noch laufende direkte Vergleichsstudie PCI-32765MCL3001 diesen deutlichen Überlebensvorteil bestätigen wird.

Morbidität

Vor dem Hintergrund, dass MCL eine lebensbedrohliche Erkrankung darstellt und im Allgemeinen als unheilbar gilt, ist neben der Verlängerung des Überlebens ein zentrales Therapieziel bei der medikamentösen Behandlung des rezidivierten und refraktären MCL eine Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung und eine damit einhergehende Verminderung der Krankheitslast.

Nach der Gabe von Ibrutinib wurde beim primären Endpunkt *Gesamtansprechrates* ein für diese Patientenpopulation **hohes komplettes und partielles Ansprechen von 66,7 %** beobachtet. Auch bei den Ergebnissen zu der medianen Dauer des Ansprechens (17,5 Monate) sowie medianen Zeit bis zum initialen sowie besten Ansprechen (1,9 Monate) zeigte sich ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Ibrutinib. Für den Patienten bedeutet das klinische Ansprechen eine spürbare Reduktion der Krankheitslast. Insbesondere eine Verkleinerung der Lymphknoten, Milz und Leber wirkt sich positiv auf die Krankheitslast des Patienten aus. Daher ist eine hohe Dauer des Ansprechens und eine kurze Zeit bis zum Ansprechen ein wichtiges Therapieziel in der Therapie der MCL.

Beim Progressionsfreien Überleben wurde nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten eine mediane Zeitspanne bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes von 13 Monaten beobachtet. Nach 24 Monaten waren 31,1 % (95 %-KI: 22,3 - 40,4) der Patienten noch progressionsfrei und 47,3 % (95 %-KI: 37,1 - 56,9) noch am Leben.

Für Temozolomid konnten in klinischen Studien bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom folgende Werte ermittelt werden (n = 54): Gesamtansprechrates 22 %, Dauer des Ansprechens 7,1 Monate, Progressionsfreies Überleben 4,8 Monate.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität

Aufgrund der Schwere der Erkrankung des refraktären/rezidivierenden MCL ist ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bzw. eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Krebstherapie von zentraler Bedeutung. In der der Bewertung zugrunde liegenden Studie PCYC-1104-CA wurde zur Messung der Lebensqualität das mehrdimensionale, spezifisch für Krebserkrankungen entwickelte Instrument EORTC QLQ-C30 eingesetzt.

Der allgemeine Gesundheitszustand und der funktionale Status der Patienten (gemessen mit den Skalen *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionales Befinden*, *soziale Funktion*, *kognitive Funktion*) lagen zu Beginn der Studie auf einem hohen Niveau mit Durchschnittswerten zwischen 78,0 und 94,4 (von 100 möglichen Punkten). Der allgemeine Gesundheitszustand wurde über den Verlauf der Studie von den Studienteilnehmern unverändert bewertet und es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen beobachtet. Des Weiteren zeigten sich bei einzelnen Items im Vergleich zur Baseline verbesserte Ergebnisse. Bei den funktionalen Skalen (Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) und den weiteren Items *Appetitlosigkeit*, *Diarrhoe* und *finanzielle Schwierigkeiten* konnten tendenzielle Verbesserungen identifiziert werden. Insgesamt lässt keine Verschlechterung der Lebensqualität bzw. bei einzelnen Items der Lebensqualität beobachten. Die Entwicklung der Lebensqualitätswerte der Studienteilnehmer zeigen, dass Ibrutinib die Lebensqualität der Patienten erhält oder verbessert. Bei Betrachtung der erzielten Lebensverlängerung ist bedeutsam, dass eine gleichbleibende Bewertung der Lebensqualität erreicht wurde.

Tabelle 1-11: Veränderungen der QLQ-C30 Lebensqualitätsparameter zum Zyklus 10 und 22

Gesamtpopulation								
EORTC QLQ-C30	Zyklus 10				Zyklus 22			
	N	BL-mean	Wert zum Zyklus (MW, ±STD)	Veränderung (MW, ±STD)	N	BL-mean	Wert zum Zyklus (MW, ±STD)	Veränderung (MW, ±STD)
allgemeiner Gesundheitszustand	51	78,0	75,3 ± 20,5	-3,5 ± 21,7	6	80,6	79,2 ± 18,1	-1,4 ± 14,4
Rollenfunktion	51	81,3	83,7 ± 27,8	1,4 ± 32,2	6	94,4	83,3 ± 27,9	-11,1 ± 27,2
emotionale Funktion	51	82,8	82,5 ± 19,9	-0,5 ± 18,9	6	90,3	93,1 ± 9,7	2,8 ± 8,6
physische Funktion	51	86,3	85,1 ± 18,9	-1,5 ± 20,0	6	94,4	86,7 ± 15,2	-7,8 ± 12,9
kognitive Funktion	51	85,1	84,0 ± 20,8	-1,4 ± 16,4	6	94,4	91,7 ± 13,9	-2,8 ± 6,8
soziale Funktion	51	81,9	85,9 ± 18,4	4,2 ± 20,8	6	91,7	83,3 ± 18,3	-8,3 ± 20,4
Fatigue	51	20,7	24,0 ± 22,0	4,1 ± 23,0	6	11,1	14,8 ± 15,2	3,7 ± 18,1
Übelkeit und Erbrechen	51	1,4	1,6 ± 7,6	0,3 ± 6,4	6	0	0 ± 0	0 ± 0
Schmerz	51	11,1	10,8 ± 16,9	0 ± 23,6	6	2,8	5,6 ± 13,6	2,8 ± 6,8

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtpopulation								
EORTC QLQ-C30	Zyklus 10				Zyklus 22			
	N	BL-mean	Wert zum Zyklus (MW, ±STD)	Veränderung (MW, ±STD)	N	BL-mean	Wert zum Zyklus (MW, ±STD)	Veränderung (MW, ±STD)
Dyspnoe	51	16	16,3 ± 23,4	0 ± 28,4	6	5,6	11,1 ± 17,2	5,6 ± 13,6
Insomnie	51	19,4	13,7 ± 20,2	-5,2 ± 29,4	6	11,1	11,1 ± 17,2	0 ± 29,8
Appetitlosigkeit	51	7,6	8,5 ± 19,8	1,4 ± 23,8	6	5,6	11,1 ± 17,2	5,6 ± 13,6
Obstipation	51	7,6	6,5 ± 16,4	-0,7 ± 22,3	6	0	0 ± 0	0 ± 0
Diarrhoe	51	6,9	7,8 ± 15,8	1,4 ± 21,7	6	5,6	16,7 ± 18,3	11,1 ± 17,2
finanzielle Schwierigkeiten	51	17,4	20,3 ± 25,9	4,2 ± 20,2	6	16,7	5,6 ± 13,6	-11,1 ± 17,2

Nebenwirkungen

Bei allen Studienteilnehmern wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,1 %) beobachtet. Der Anteil jener Teilnehmer mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC-Grad 3/4 betrug 81,1 % in der gesamten Studienpopulation und bei 13,5 % der Studienteilnehmer wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet, welches zum Therapieabbruch geführt hat. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern, welche nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels verstarben, lag bei 16,2 %.

Unter den Studienteilnehmern mit unerwünschten Ereignissen CTC-Grad 3/4 traten am häufigsten (≥ 5 %) Neutropenien (17,1 %), Thrombozytopenien (12,6 %), Anämien (10,8 %), Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (8,1 %), Bauchschmerzen (5,4 %), Vorhofflimmern (6,3 %) und Diarrhoe (5,4 %) auf. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (7,2 %) und Vorhofflimmern (6,3 %) mit einer Häufigkeit über 5 % berichtet.

Bei Beobachtung ausgewählter unerwünschter Ereignisse in 6-Monatsintervallen über den Studienverlauf wird deutlich, dass die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse *Diarrhoe*, *Infektionen* und *Blutungen* im Verlauf der Zeit abnimmt. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen *jegliche Diarrhoe* auftrat, verringerte sich von 44 % in den ersten sechs Monaten nach Studienbeginn auf 29 % in den Monaten 7 - 18. Auch im weiteren Studienverlauf trat dieses unerwünschte Ereignis nur noch bei 20 - 27 % der Studienteilnehmer auf. Das Auftreten von Diarrhoe mit einem CTC-Grad 3 wurde nur im ersten halben Jahr bei 5 % der Studienteilnehmer sowie im Zeitraum von 19 - 24 Monate nach Studienbeginn bei einem Studienteilnehmer (2 %) beobachtet.

Der Anteil an Studienteilnehmern, die an Infektionen erkrankten, verringerte sich stetig von 69 % im ersten Studienhalbjahr auf 54 % in den Monaten 19 - 24. Nach 24 Monaten und später erlitten nur noch 41 % der Teilnehmer eine Infektion. Insbesondere das Auftreten von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infektionen mit einem CTC-Grad von ≥ 3 und von Infektionen als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* reduzierte sich deutlich im Studienverlauf. Erkrankten im ersten Halbjahr der Studie noch 18 % der Teilnehmer an einer Infektion mit einem CTC-Grad ≥ 3 , verringerte sich der Anteil derer, die dieses unerwünschte Ereignis erlitten auf 12 % im zweiten Studienjahr und 5 % nach 24 Monaten und später. An einer Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* erkrankten zu Studienbeginn 14 %. In den Monaten 7 - 12 trat eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* bei 13 %, in den Monaten 13 - 18 bei 8 % und in den Monaten 19 - 24 bei 12 % der Studienteilnehmer auf. Zwei Jahre nach Studienbeginn und später erlitt noch ein Studienteilnehmer (5 %) eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*.

Auch das unerwünschte Ereignis *jegliche Blutung* trat im ersten halben Jahr nach Studienbeginn häufiger auf als im weiteren Studienverlauf (41 % in den Monaten 1 - 6, 24 % in den Monaten 7 - 12, 33 % in den Monaten 13 - 18 und 34 % in den Monaten 19 - 24). Nach zwei Jahren und später traten Blutungen bei 23 % der Studienteilnehmer auf. *Schwere Blutungen* traten im gesamten Studienverlauf in einem ähnlichen Ausmaß auf. Hierbei schwankte der Anteil derer, die eine schwere Blutung erlitten zwischen 1 % im Zeitraum 7 - 12 Monate nach Studienbeginn und 9 % (zwei Teilnehmer) später als zwei Jahre nach Studienbeginn.

Generell sind die durch Ibrutinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar. In einem Vergleich der Nebenwirkungen von Ibrutinib vs. Temsirolimus verfügt Ibrutinib trotz einer längeren Behandlungsdauer (8,3 vs. 2,8 Monate) über das bessere Nebenwirkungsprofil. Über alle folgenden Nebenwirkungen hinweg erzielt Ibrutinib eine Überlegenheit in der Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber Temsirolimus: Thrombozytopenie 13 vs. 52 %, Anämie 11 vs. 11 %, Neutropenie 17 vs. 22 %, Behandlungsabbruch wegen UE 13 vs. 22 %.

Das im Vergleich zu Temsirolimus positive Nebenwirkungsprofil ist vor dem Hintergrund der zum Teil mehrfach vorbehandelten Patienten der Zulassungspopulation als positiv zu bewerten.

Tabelle 1-12: Übersicht Ergebnisse MCL – Mortalität und Morbidität

Studie	n	Ergebnisse			
Mortalität					
PCYC-1104-CA	111	n (%)	Monate, median	95 %-KI	Rate nach 24 Monaten (95%-KI)
		54 (48,6)	22,5	13,7 - n. e.	47,3 (37,1 - 56,9)
Gesamtansprechen					
PCYC-1104-CA	111	Prüfarzt		IRC	
		n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI
		74 (66,7)	57,1 - 75,3	76 (68,5)	59,0 - 77,0

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	n	Ergebnisse			
Ansprechdauer					
PCYC-1104-CA	111	Monate, median	95 %-KI	-	-
		17,5	14,9 - n. e.	-	-
Zeit bis zum Ansprechen					
PCYC-1104-CA	111	Initial		Best	
		Monate, median	95 %-KI	Monate, median	95 %-KI
		1,9	1,84 - 1,87	1,9	1,87 - 2,36
PFS					
PCYC-1104-CA	111	Monate, median	95 %-KI	-	-
		13,0	7,00 - 17,5	-	-

Tabelle 1-13: Übersicht Ergebnisse MCL - Lebensqualität

EORTC QLQ-C30	Zyklus 10				Zyklus 22			
	n	BL-mean	Wert zum Zyklus (MW, ±STD)	Veränderung (MW, ±STD)	n	BL-mean	Wert zum Zyklus (MW, ±STD)	Veränderung (MW, ±STD)
allgemeiner Gesundheitszustand	51	78,0	75,3 ± 20,5	-3,5 ± 21,7	6	80,6	79,2 ± 18,1	-1,4 ± 14,4
Rollenfunktion	51	81,3	83,7 ± 27,8	1,4 ± 32,2	6	94,4	83,3 ± 27,9	-11,1 ± 27,2
emotionale Funktion	51	82,8	82,5 ± 19,9	-0,5 ± 18,9	6	90,3	93,1 ± 9,7	2,8 ± 8,6
physische Funktion	51	86,3	85,1 ± 18,9	-1,5 ± 20,0	6	94,4	86,7 ± 15,2	-7,8 ± 12,9
kognitive Funktion	51	85,1	84,0 ± 20,8	-1,4 ± 16,4	6	94,4	91,7 ± 13,9	-2,8 ± 6,8
soziale Funktion	51	81,9	85,9 ± 18,4	4,2 ± 20,8	6	91,7	83,3 ± 18,3	-8,3 ± 20,4
Fatigue	51	20,7	24,0 ± 22,0	4,1 ± 23,0	6	11,1	14,8 ± 15,2	3,7 ± 18,1
Übelkeit und Erbrechen	51	1,4	1,6 ± 7,6	0,3 ± 6,4	6	0	0 ± 0	0 ± 0
Schmerz	51	11,1	10,8 ± 16,9	0 ± 23,6	6	2,8	5,6 ± 13,6	2,8 ± 6,8
Dyspnoe	51	16	16,3 ± 23,4	0 ± 28,4	6	5,6	11,1 ± 17,2	5,6 ± 13,6
Insomnie	51	19,4	13,7 ± 20,2	-5,2 ± 29,4	6	11,1	11,1 ± 17,2	0 ± 29,8
Appetitlosigkeit	51	7,6	8,5 ± 19,8	1,4 ± 23,8	6	5,6	11,1 ± 17,2	5,6 ± 13,6
Obstipation	51	7,6	6,5 ± 16,4	-0,7 ± 22,3	6	0	0 ± 0	0 ± 0
Diarrhoe	51	6,9	7,8 ± 15,8	1,4 ± 21,7	6	5,6	16,7 ± 18,3	11,1 ± 17,2
finanzielle Schwierigkeiten	51	17,4	20,3 ± 25,9	4,2 ± 20,2	6	16,7	5,6 ± 13,6	-11,1 ± 17,2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Übersicht Ergebnisse MCL - Nebenwirkungen

Studie	n	Studienteilnehmer mit UE				
Übersicht über UE						
PCYC-1104-CA	111	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE \geq CTC-Grad 3
		111 (100)	70 (63,1)	15 (13,5)	18 (16,2)	84 (75,7)
UE \geq 5 % SUE						
PCYC-1104-CA	111	Mantelzell-Lymphom	Pneumonie	Vorhofflimmern	-	-
		11 (9,9)	8 (7,2)	7 (6,3)	-	-
UE \geq CTC-Grad 3 \geq 5 %						
PCYC-1104-CA	111	Neutropenie	Thrombozytopenie	Anämie	Mantelzell-Lymphom	Pneumonie
		19 (17,1)	14 (12,6)	12 (10,8)	11 (9,9)	9 (8,1)
		Vorhofflimmern	Bauchschmerzen	Diarrhoe	Dyspnoe	Fatigue
		7 (6,3)	6 (5,4)	6 (5,4)	5 (4,5)	5 (4,5)
		Hypertension	Hyperuricaemia	Hyponatraemia	-	-
5 (4,5)	5 (4,5)	5 (4,5)	-	-		
UE besonderem Interesse						
PCYC-1104-CA	111	schwere Blutungen	-	-	-	-
		7 (6,3)	-	-	-	-

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CLL	ja, erheblich
B	MCL	ja, nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

CLL

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung, die durch die Kommission am 17.10.2014 vergeben wurde, als belegt.

Bei bereits **vortheraPIerten Patienten mit CLL** führte eine Behandlung mit Ibrutinib im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab zu einer therapierelevanten Reduktion des **Mortalitätsrisikos um 56,6 %** [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238 - 0,789); $p < 0,0049$]. Dieser Effekt liegt unter dem wahren Effekt, da zu diesem Zeitpunkt 57 Ofatumumab-Studienteilnehmer (29,8 %) die Möglichkeit eines *Cross Overs* zum Ibrutinib-Arm wahrgenommen hatten. In einer Sensitivitätsanalyse, welche diesen Effekt berücksichtigt und in der *Cross Over*-Patienten nicht zensiert werden, bestätigte sich das verringerte Sterberisiko (Reduktion um 61,3 %) [HR (95 %-KI): 0,387 (0,21 - 0,695); $p < 0,0010$]. Hochrisikopatienten mit einer 17p-Deletion profitierten dabei in ähnlicher Größenordnung von einer Risikoreduktion wie Patienten ohne 17p-Deletion. Da Patienten einer 17p-Deletion bisher kaum von einer Therapie profitierten, erfolgte die Zulassung von Ibrutinib auch für **Firstline-Patienten mit 17p-Deletion** oder P53-Mutation, wenn sie für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Darüber hinaus zeigte sich auch beim **Progressionsfreien Überleben für bereits vorbehandelte Patienten** eine deutliche Überlegenheit des Interventions-Arm mit Ibrutinib gegenüber dem Ofatumumab-Arm, mit einem verminderten Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod um 78,5 % und einer nicht erreichten medianen progressionsfreien Überlebenszeit unter der Gabe von Ibrutinib. Dabei profitierten Patienten **mit einer 17p-Deletion** von einem verminderten Risiko in Höhe von 75,3 % [HR = 0,247, $p < 0,0001$] in ähnlicher Größenordnung wie Patienten ohne 17p-Deletion mit 80,6 % [HR = 0,194, $p < 0,0001$].

Anhand der einarmigen Langzeitstudie PCYC1103 konnte gezeigt werden, dass die Patienten auch 30 Monate nach Therapiebeginn noch von Ibrutinib profitierten. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 96,6 % der therapienaiven und 79,9 % der therapieerfahrenen (refraktär/rezidiert) Patienten. 96,3 % der therapienaiven und 68,4 % der therapieerfahrenen Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt keine Anzeichen einer Progression der Erkrankung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten, hatten eine größere Chance die krankheitsbezogenen Symptome *Fatigue*, *Nachtschweiß* und *Anorexie* mit nur geringem Schweregrad oder überhaupt nicht zu erleiden, bzw. im Studienverlauf eine Verbesserung dieser Symptome zu erfahren, als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms. Diese positiven Ergebnisse gehen zudem mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, was sich durch einen signifikant höheren Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MCID) insbesondere bei den Ergebnissen zur *Fatigue*, kognitiven Funktion sowie des selbsteingeschätzten Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L äußerte. Dies ist umso bedeutsamer, da ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit während der Therapie von zentraler Bedeutung ist.

Unerwünschte Ereignissen waren im Ibrutinib-Arm generell behandelbar und schwere unerwünschte Ereignisse relativ selten. Unter Berücksichtigung der längeren Expositionszeit gegenüber Ibrutinib zeigten sich keine Erhöhung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse und jeglicher Grad ≥ 3 unerwünschter Ereignisse.

Die Therapie mit Ibrutinib führt zu einer nachhaltigen und gegenüber der Vergleichstherapie der Zulassungsstudie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3. Insbesondere führte sie zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Bemerkenswerterweise profitierten Hochrisikopatienten mit einer 17p-Deletion in ähnlicher Größenordnung wie Patienten ohne erhöhtes Risiko. Vor diesem Hintergrund und dem patienten- und therapeutisch relevanten medizinischen Potenzial von Ibrutinib lässt sich insgesamt ein *erheblicher Zusatznutzen* ableiten. Dieser Zusatznutzen lässt sich sowohl für die von der Ibrutinib-CLL-Indikation umfassten Erstlinien- und Zweitlinienpatienten ableiten. Der Zusatznutzen gilt definitionsgemäß für Orphan Drugs als belegt.

MCL

Für Patienten, die an einem rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom erkrankt sind, stellt eine Behandlung mit Ibrutinib eine bedeutende Therapieoption dar. Die Therapie mit Ibrutinib ist gekennzeichnet durch eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Progressionsfreien Überlebens. Darüber hinaus werden hohe Ansprechraten erreicht, was eine Verlangsamung der Progredienz, der als unheilbar erscheinenden Erkrankung bedeutet und die Krankheitslast für den Patienten vermindert. Diese positiven Ergebnisse in Mortalität und Morbidität gehen mit einer gleichbleibenden oder verbesserten Bewertung der Lebensqualität und einem verträglichen Nebenwirkungsprofil einher, so dass eine Therapie mit Ibrutinib für sich genommen einen Zusatznutzen gegenüber den bestehenden Therapiealternativen darstellt.

Im Vergleich zu der einzigen explizit für das rezidierte und refraktäre MCL zugelassenen Therapie Temsirolimus führt Ibrutinib **zu einer Verlängerung der Lebenserwartung**. Dabei verdeutlichen die Daten aus klinischen Studien nahezu eine Verdopplung der Lebenserwartung. Darüber hinaus ist eine Therapie mit Ibrutinib im Gegensatz zur Therapie mit Temsirolimus mit weniger Nebenwirkungen verbunden. Aufgrund der Verlängerung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebenszeit und des besseren Nebenwirkungsprofils gegenüber Temsirolimus liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, bzw. eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen vor. Demnach **ist der Zusatznutzen angesichts der zugrundeliegenden Evidenz mit nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“** zu bewerten. Die noch laufende vergleichende Studie PCI-32765MCL3001 wird diese Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigen.

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)

Nicht-vortherapiert und vortherapierte Patienten mit CLL

IMBRUVICA[®] ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Die Zielpopulation von Ibrutinib umfasst nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie. Bei den nicht-vorbehandelten Patienten ist die Zulassung beschränkt auf Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, wenn diese nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind. Unter Chemo-Immuntherapie wird die Kombination einer Chemotherapie (z. B. Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin) mit einem Antikörper (in der Regel Rituximab) verstanden.

Bei den vorbehandelten Patienten lassen sich drei Kategorien unterscheiden:

- Patienten, die nach einer Vortherapie nicht als refraktär oder rezidiert eingestuft werden können
- Patienten, die refraktär auf eine Vorbehandlung reagiert haben
- Patienten, die nach initialer Remission ein Rezidiv erlitten haben

Refraktäre oder rezidierte Patienten mit MCL

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

Die Zielpopulation von Ibrutinib umfasst nur vorbehandelte Patienten mit Mantelzell-Lymphom. Nach der Erstdiagnose wird in den meisten Fällen eine Chemo-Immuntherapie abhängig von Alter und Komorbiditäten eingeleitet. Obwohl sich die Behandlungsergebnisse für die Erstlinien-Behandlung deutlich verbessert haben, rezidivieren nahezu alle Patienten im Erkrankungsverlauf. Bei vorbehandelten Patienten lassen sich zwei Kategorien unterscheiden:

- Patienten, die refraktär auf eine Vorbehandlung reagiert haben
- Patienten, die nach initialer Remission ein Rezidiv erlitten haben

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

CLL

Die bisher verfügbaren therapeutischen Optionen zur Versorgung von Patienten mit CLL, insbesondere solchen Patienten, bei denen eine Erstlinien-Therapie versagt hat und solchen die an einer 17p-Deletion oder p53-Mutation aufweisen, sind inadäquat. Ibrutinib ist der erste für die Versorgung von CLL-Patienten verfügbare Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase. Als oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisher verfügbaren Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den Immuntherapien mit Antikörpern. Durch die orale Applikation als Monotherapie entfallen für den Patienten die sonst notwendigen Arzt- oder Krankenhausbesuche.

Die Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL stellt aufgrund der niedrigen Ansprechraten bei den existierenden Therapieverfahren eine Herausforderung dar. Nur wenige Patienten können langfristig und dauerhaft mit einem Progressionsfreien Überleben von mehr als zwei Jahren von den verfügbaren Therapien mit einem oder mehreren Wirkstoffen profitieren. Insbesondere Hochrisikopatienten haben kaum Optionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL stehen aktuell nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Dies gilt in besonderem Maße für die unten genannten Hochrisikogruppen, für die keine Versorgungsstandards vorliegen:

- Erst- und Zweitlinien-Patienten mit TP53-Mutationen, \pm del17p, del11q oder komplexen Karyotypen (d. h. mehr als drei zytogenetischen Abweichungen)
- Patienten mit kurzer Erstremissionsdauer (< 24 - 36 Monate)
- Patienten, die auf die Therapie nicht ansprechen oder deren Erkrankung unter Therapie fortschreitet

Bei therapienaiven Hochrisikopatienten weist nur Alemtuzumab einen belegten Effekt bei Patienten mit Deletionen der Chromosomen 11 und 17 sowie der TP53-Mutation auf. Allerdings besteht für Alemtuzumab zur Behandlung der CLL in Europa keine Zulassung mehr, da der Hersteller Genzyme diese zurückgezogen hat. Somit ist die Substanz außerhalb eines Härtefallprogrammes zur Behandlung der CLL nicht mehr frei verfügbar.

Aufgrund des kurzen Progressionsfreien Überlebens bei therapieerfahrenen Patienten und den eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten bei therapienaiven Hochrisikopatienten besteht bei CLL-Patienten weiterhin Bedarf für neue Therapien.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 17.10.2014 vergeben wurde, als belegt. Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

MCL

Das Mantelzell-Lymphom ist durch einen ungünstigen Verlauf gekennzeichnet. Obwohl mit den gängigen Erstlinien-Therapien ermutigende Ansprechraten erzielt werden, bleibt die Erkrankung inkurabel. Nahezu alle Patienten rezidivieren im Verlauf und überleben im Median nur ca. vier bis fünf Jahre nach Erstdiagnose. Deshalb ist ein möglichst langes Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben das Therapieziel bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL.

Während die Remissionsraten und das Progressionsfreie Überleben in der Erstlinien-Therapie in den vergangenen Jahren verbessert werden konnten, ist die **Remissionsqualität und Remissionsdauer nach einer Rezidivtherapie immer noch unbefriedigend** und deutlich geringer als in der Erstlinien-Therapie. Dies erklärt sich durch eine zunehmende Chemotherapieresistenz. Die mediane **Lebenserwartung** von Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL beträgt ab Diagnosestellung bisher **nur ein bis zwei Jahre**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Liegt bei MCL-Patienten ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung vor, spielen Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Vortherapie, *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, Patientenpräferenz, Remissionsdauer der Vortherapie und Remissionsqualität eine wichtige Rolle in der Entscheidung für eine nachfolgende Therapie. Die Auswahl einer Substanz wird durch Effektivität, Toxizität, Verabreichungsart, Kosten, Leitlinienempfehlung und nicht zuletzt durch den Zulassungsstatus einer Substanz bestimmt.

In der EU ist nur Temsirolimus explizit zur Behandlung eines rezidivierten oder refraktären MCL zugelassen. Temsirolimus wurde basierend auf den Daten einer Phase III Studie zur intravenösen Anwendung als Monotherapie bei rezidivierten und/oder refraktären MCL-Patienten zugelassen. Die Therapie mit Temsirolimus führte zu einer Ansprechrate von 22 % (CR 2 %, PR 20 %) und zu einer 61-prozentigen Reduktion des Progressionsrisikos. Das mediane Progressionsfreie Überleben war mit 4,8 Monaten [(95 %-KI): (2,9 - 7,0); $p < 0,0001$] signifikant und das mediane Gesamtüberleben 12,8 Monate war nicht signifikant gegenüber freier Therapiewahl verlängert.

Zusammengefasst definieren die trotz der Therapiemöglichkeit mit Temsirolimus ungünstiger Prognose mit hoher Mortalität bei einem ungünstigen Nebenwirkungsprofil den Behandlungsbedarf des rezidivierten und refraktären MCL.

Den daraus erwachsenden Behandlungsbedarf deckt Ibrutinib als der erste für die Versorgung verfügbare Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase. Als oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften bezüglich Effektivität oder Verträglichkeit gegenüber den sogenannten *Pathway*-Inhibitoren wie Temsirolimus.

Aus diesem Grund besteht in der Therapie des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf für lebensverlängernde und besser verträglichere Therapien.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-16 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CLL	3.090 (2.283 - 3.686)
	<i>Erstlinie mit 17p-Deletion</i>	242 (179 - 289)
	<i>mit mindestens einer Vortherapie</i>	2.848 (2.104 - 3.397)
B	MCL	791 (699 - 953)

Beschreiben Sie in Tabelle 1-17 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 1-17: 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	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	erheblich	242 (179 - 289)
		erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie	erheblich	2.848 (2.104 - 3.397)
B	MCL	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).	nicht quantifizierbar mit mindestens beträchtlich	791 (699 - 953)

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 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	CLL	96.232,13 €	297.357.281,60 € (219.697.952,70 €- 354.711.631,10 €)
B	MCL	128.085,80 €	101.315.868,00 € (89.531.974,20 €- 122.065.767,00 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-19 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-18.

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
398.673.149,60 €(309.229.926,90 €- 476.777.398,10 €)

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	CLL	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	96.232,13 €	23.288.175,46 € (17.225.551,27 €- 27.811.085,57 €)
		erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie	96.232,13 €	274.069.106,20 € (202.472.401,50 €- 326.900.545,60 €)
B	MCL	erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	128.085,80 €	101.315.868,00 € (89.531.974,20 €- 122.065.767,00 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-21 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-20.

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
398.673.149,60 € (309.229.926,90 €- 476.777.398,10 €)

Geben Sie in Tabelle 1-22 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Da es sich bei Ibrutinib um ein *Orphan Drug* handelt gibt es keine ZVT.

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)

Gewährleistung eines funktionsfähigen Pharmakovigilanzsystems durch den Zulassungsinhaber JANSSEN-CILAG, International NV, einschließlich Anpassungen des Risikomanagement-Plans und deren Umsetzungen. Berücksichtigung der Fachinformationsangaben von IMBRUVICA[®] erforderlich.

Indiziert bei erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit mindestens einer Vortherapie oder zur Ersttherapie (Voraussetzung: 17p-Deletion oder TP53-Mutation und Nicht-Eignung für eine Chemotherapie) sowie mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). Therapiedauerfortsetzung bis Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit. Behandlung durch Arzt mit onkologischer Therapieerfahrung. Einnahme einmal täglich zur gleichen Zeit mit ausreichend Wasser im Ganzen. Nicht zusammen mit Grapefruit- oder Bitterorangensaft; kontraindiziert bei Wirkstoff- oder Bestandteilüberempfindlichkeiten sowie Präparaten mit Johanniskraut. Einmal tägliche Dosierung für MCL 560 mg, für CLL 420 mg. Dosisanpassungen sind zu beachten: Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren infolge erhöhter Ibrutinib-Expositionen. Bei Toxizitäten (hämatologisch und nicht hämatologisch) Unterbrechung der Therapie mit IMBRUVICA[®] abhängig u. a. vom Schweregrad. Detaillierte Dosismodifikationen sowie klinische Konditionen zur Therapiewiederaufnahme s. Fachinformation. Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen erfordern Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatininspiegelüberprüfungen. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen engmaschige Toxizitätsanzeichenüberwachung. Dosisanpassungen bei leichter bzw. mäßiger Leberfunktionsstörung beachten sowie Toxizitätsanzeichen. Keine Anwendungsempfehlung bei schwerer Leberfunktionsstörung. Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen beachten. Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig einnehmen, Nahrungsergänzungsmittel vermeiden wie Fischöl, Vitamin-E-Präparaten. Besondere Sorgfalt bei Therapie mit Antikoagulantien. Therapieunterbrechung bei chirurgischen Eingriffen beachten. Erwägen einer Therapieunterbrechung bei Leukostase; Maßnahmen wie Überwachung, Hydratation, Leukopherese erwägen. Überwachung hinsichtlich Infektionsmanifestation, monatliche Blutbildkontrolle auf Zytopenien. Regelmäßige kardiale Untersuchungen auf Vorhofflimmern, auch bei auftretender kardialer Symptomatik. Alternativbehandlungen erwägen bei Vorhofflimmern und Antikoagulantientherapie. Risikoabwägung bei Patienten mit verkürztem QT-Intervall. Bei CYP3A4-Induktoren achten auf mangelnde Wirksamkeit von IMBRUVICA[®].

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Äußerst zuverlässige Verhütung bei bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft; Unterbrechung während Stillzeit.