

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Ibrutinib

Datum der Veröffentlichung: 2. Februar 2015

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund	9
1 Einführung	11
2 Nutzenbewertung.....	16
2.1 Fragestellung	16
2.2 Zulassungsbegründende Studien	16
2.3 Liste der verwendeten Quellen	17
2.4 Studiencharakteristika	18
2.4.1 Aufbau- und Ablaufstruktur der Studie	18
2.4.2 Studienplanung.....	21
2.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.4.4 Geplanter Studienabbruch/Ausschluss von Patienten sowie geplante und tatsächliche Dosisänderungen	23
2.4.5 Beschreibung der Studienpopulation	26
2.4.6 Vorbehandlungen	30
2.4.7 Begleitbehandlungen	31
2.4.8 Studiendurchführung.....	32
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrument in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	34
2.5.1 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	36
2.5.2 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	36
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	48
2.6.1 Gesamtüberleben	52
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	77
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	81
3.1 Design und Methodik.....	81
3.2 Endpunkte zur Wirksamkeit.....	85
3.2.1 Zusammenfassende Einschätzung zu den Wirksamkeitsendpunkten	86
3.3 Endpunkte zur Sicherheit	87
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	88
4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89

Zusammenfassung der Bewertung	90
Referenzen.....	92

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Charakterisierung der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)
- Tabelle 2: Dosierung und Dosisreduzierungen der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)
- Tabelle 3: Dosismodifikationen in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)
- Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Baseline
- Tabelle 5: Erlaubte Begleitbehandlungen in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)
- Tabelle 6: Vom pU im Dossier als relevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
- Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie „Mortalität“
- Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie „Morbidität“
- Tabelle 9: Leitlinie zur Definition des Ansprechens (IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma)
- Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“
- Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie „Unerwünschte Ereignisse“
- Tabelle 12: Allgemeine Angaben in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)
- Tabelle 13: Charakterisierung der Dosierung der Studienmedikation in PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)
- Tabelle 14: Behandlungsdauer und -kontinuität in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)
- Tabelle 15: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)
- Tabelle 16: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL) (Darstellung nur für Merkmale, für die Hinweise oder Belege für Effektmodifikation vorliegen)
- Tabelle 17: Ergebnisse zur Morbidität in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL) – IRC Assessment Daten
- Tabelle 18: Rücklaufquote bei der Erhebung der EORTC QLQ-C30
- Tabelle 19: Ergebnisse zur Lebensqualität – Funktionsskalen – gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)
- Tabelle 20: Ergebnisse zur Lebensqualität – symptombezogene Skalen – gemäß EORTC QLQ-C30 in PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)
- Tabelle 21: Ergebnisse für UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

Tabelle 22: UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit (Inzidenz ≥ 15 %)

Tabelle 23: Behandlungsinduzierte UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit (Inzidenz ≥ 5 %)

Tabelle 24: SUE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit (Inzidenz ≥ 2 %)

Tabelle 25: UE mit mindestens CTC-Grad 3 in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit (Inzidenz ≥ 2 %)

Tabelle 26: Zum Tod führende UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

Tabelle 27: Zur Behandlungsunterbrechung oder -abbruch führende UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit

Tabelle 28: Zur Dosismodifikation führende UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit (Inzidenz ≥ 1 %)

Tabelle 29: UE von besonderem Interesse in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

Tabelle 30: Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendete Endpunkte und deren Ergebnisse (Studie PCYC-1104-CA, Ibrutinib im Anwendungsgebiet MCL)

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event (Unerwünschtes Ereignis)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	absolute neutrophil count (Anzahl neutrophiler Granulozyten)
B-Zellen	B Lymphozyten
BCR	B-cell antigen receptor
BTK	Bruton's tyrosine kinase (Bruton-Tyrosinkinase)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CR	complete response (komplettes Ansprechen)
CSR	clinical study report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTC	common terminology criteria
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DOR	duration of response (Ansprechdauer)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FDG	[¹⁸ F]-fluorordeoxyglucose
g/dl	Gramm pro Deziliter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio

Hyper-CVAD	hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with methotrexate and cytarabine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	intention-to-treat
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
MCL	mantle cell lymphoma
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (hier: Version 15.1)
MIPI	(simplified) Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
MW	Mittelwert
MZL	Mantelzell-Lymphom
n	Anzahl
n. a.	nicht anwendbar
n. b.	nicht berechenbar
n. e.	not estimable (not evaluated)
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
nPR	nodular partial response
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
p	probability
p. o.	per os (oral)
PD	progressive disease (progressive Erkrankung)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	progressionfree survival (Progressionsfreies Überleben)
PP	per protocol
PR	partial response (partielleres Ansprechen)
PS	performance status
PT	preferred term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ	Quality of Life Questionnaire

R-CHOP	Rituximab/Cyclophosphamide/Doxorubicin/Vincristine/Prednisone
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	risk ratio
SAE	serious adverse event(s)
SAP	Statistischer Analyse-Plan
SCT	stem cell transplantation
SD	stable disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	small lymphocytic lymphoma
SPD	<i>sum of the product of the diameters</i> (Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser)
STD	Standardabweichung
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TTR	Zeit bis zum Ansprechen
T-Zellen	T-Lymphozyten
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
WHO	World Health Organization

Hintergrund

Ibrutinib (Imbruvica®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ibrutinib in seiner Sitzung am 27. Januar 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 22. Oktober 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Februar 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>)

veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

MCL

Das Mantelzell-Lymphom („*mantle cell lymphoma*“, MCL) ist eine seltene, unheilbare und maligne Erkrankung, die vom lymphatischen System ausgeht. Das MCL eine von rund 40 verschiedenen Krebserkrankungen, die als „maligne Lymphome“ zusammengefasst werden. Es zählt zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL).

Bei Non-Hodgkin-Lymphomen lässt sich die maligne Zellpopulation von Zellen der normalen Lymphopoese ableiten. Die Grundlage der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bilden Pathogenese, diagnostische Methoden und die Morphologie. Dabei wird zwischen Lymphomen der B- und T-Zell-Reihe, Lymphomen der Vorläuferzellen der Lymphopoese und reifzelligen Lymphomen unterschieden.

Beim MCL handelt es sich um eine Neoplasie reifer B-Zellen. Der primäre onkogene Mechanismus für die Entwicklung eines MCL ist eine Translokation zwischen den Chromosomen 11 und 14 in einer Vorläuferzelle von B-Lymphozyten. Dadurch kommt es zu einer konstitutiven Überproduktion von Cyclin D1, wodurch der Zellzyklus dereguliert wird. Die Mehrheit der Patienten weist zudem weitere Mutationen auf, die eine eingeschränkte Korrektur von DNA-Synthesefehlern und DNA-Schäden verursachen und damit weiter zur genetischen Instabilität der Zellen beitragen. Die Ursache für die Entstehung eines MCL ist bislang nicht zweifelsfrei geklärt.

Das MCL ist eine weniger auftretende Lymphom-Entität. Sie repräsentiert ca. 6 bis 9 % aller malignen Lymphome in Westeuropa (ESMO, 2014). In Europa und Nordamerika erkranken jedes Jahr etwa 2 von 100 000 Menschen neu an einem MCL; für Deutschland entspricht das etwa 2000 Neuerkrankungen pro Jahr (Kompetenznetz Maligne Lymphome). Das MCL tritt bei Männern etwa dreimal häufiger auf als bei Frauen und betrifft überwiegend Menschen ab dem 50. Lebensjahr, am häufigsten zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr.

Das Mantelzell-Lymphom zählt zu den hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, da die Erkrankung bei rund 80 % der Patienten sehr schnell voranschreitet. Bei rund 10 bis 15 % der Patienten verläuft die Erkrankung dagegen eher langsam (= indolent) (Kompetenznetz Maligne Lymphome). Die Ursache des meist raschen Verlaufs ist in der Biologie der Erkrankung zu vermuten: Das MCL vereint die ungünstigen Eigenschaften eines indolenten, nicht heilbaren Lymphoms, wie kurze Ansprechdauer und rasche Rezidive, mit der Proliferation eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms. Über 50 % der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung bereits im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (Ann Arbor III-IV). Obwohl die Patienten meist gut auf eine Erstlinientherapie ansprechen, ist das MCL gewöhnlich durch kurze Ansprechdauer und rasche Rezidive gekennzeichnet. Das mediane Gesamtüberleben beträgt vier bis fünf Jahre.

Wie die meisten Lymphome verursacht auch das MCL häufig erst in fortgeschrittenen Stadien spürbare Symptome. Häufig zu beobachten sind eine Vergrößerung betroffener Lymphknoten und eine Splenomegalie (krankhafte Vergrößerung der Milz). Die Beteiligung des Knochenmarks bedingt häufig eine Störung der Hämatopoese, infolge derer es zu einer Beeinträchtigung der Immunabwehr, zu Blutungen und zu Anämien kommen kann.

Da die Symptomatik des MCL anderen Lymphom-Erkrankungen ähnelt, aber jedes Lymphom anders behandelt werden muss, sind verschiedene Untersuchungen erforderlich, um eine gesicherte Differenzialdiagnose (z. B. Nachweis der Überproduktion von Cyclin D1) zu stellen. Relevant für die Therapieentscheidung sind nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine Klassifikation der Lymphom-Entität (WHO-Klassifikation maligner B-Zell-Lymphome, vgl. Abbildung 1) und eine Einteilung der Patienten in verschiedene Krankheitsstadien (Ann-Arbor-Klassifikation).

Abbildung 1 WHO-Klassifikation maligner B-Zell-Lymphome

Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation maligner B-Zell-Lymphome

Vorläufer-B-Zell-Neoplasien
Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
reife B-Zell-Neoplasien
chronische lymphatische Leukämie/lymphozytisches Lymphom
B-Zell-prolymphozytisches Lymphom
lymphoplasmazytisches Lymphom
splenisches Marginalzonen-Lymphom
Haarzelleukämie
Plasmazellerkrankungen
extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)
nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
follikuläres Lymphom
Mantelzell-Lymphom
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Burkitt-Lymphom/Leukämie
B-Zell-Proliferationen mit unklarem malignem Potenzial
lymphomatoide Granulomatose
lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation
Quelle: [1]

Quelle: ESMO, 2014

Erkrankungsstadien nach der Ann-Arbor-Klassifikation:

- I Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
- II Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
- III Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
- III₁ subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
- III₂ subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
- IV disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix, Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von

- nicht erklärbares Fieber > 38 °C
- nicht erklärbares Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust (> 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten).

Behandlungsrelevant ist weiterhin eine Klassifizierung der Patienten in Risikogruppen. Diese Einteilung sollte gemäß DGHO-Leitlinie (DGHO, 2012) und ESMO-Leitlinie (ESMO, 2014) mit dem MIPI-Score (MCL International Prognostic Index) erfolgen, der den Allgemeinzustand und das Alter des Patienten sowie LDH- und Leukozytenwerte einschließt.

Behandlungsmöglichkeiten bei MCL

Zur Behandlung des MCL existieren eine Reihe verschiedener Therapiemöglichkeiten, die abhängig vom Alter des Patienten und von seinem Allgemeinzustand zum Einsatz kommen können. In den fortgeschrittenen Stadien kann die Erkrankung durch eine medikamentöse Therapie meist über einige Jahre kontrolliert werden. Bei einem Großteil der Patienten wird allerdings ein Rückfall der Erkrankung beobachtet. Aussicht auf komplette Heilung besteht häufig nur nach einer allogenen Stammzelltransplantation.

In Deutschland besteht für das MCL eine Zulassung von Temsirolimus (Torisel®). Dreizehn Wirkstoffe sind für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen. Unter den nichtmedikamentösen Verfahren ist PET/CT in Deutschland erstattungsfähig.

Nach den Leitlinien (ESMO, 2014, McKay, 2012) existiert für das refraktäre oder rezidivierende MCL derzeit keine Standardtherapie. Empfohlen werden mit niedriger Evidenz (Expertenkonsens) Temsirolimus, Rituximab, Ibrutinib, Lenalidomid, wobei diese Wirkstoffe für die fortgeschrittene Therapiesituation empfohlen werden (ESMO, 2014). Nach erstmaligem Rezidiv werden bei älteren Patienten (ab dem 65. Lebensjahr) Immunochemotherapie, gegebenenfalls eine Stammzelltransplantation, Radioimmuntherapie oder eine Erhaltungstherapie mit Rituximab empfohlen.

Grundsätzlich erfolgt die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen in Form einer Radiotherapie, Zytokintherapie, Chemotherapie, Antikörpertherapie oder Kombinationen der genannten Therapiemöglichkeiten. Neben den erwünschten Wirkungen treten bei diesen Therapien teilweise unerwünschte Nebenwirkungen auf, die von hoher Patientenrelevanz sein können.

- Auch nicht maligne Zellen können empfindlich gegenüber ionisierender Strahlung sein. Schleimhautschwellungen in Mund, Speiseröhre oder Darm können zu Geschmacksstörungen oder Durchfall führen. Wenn das blutbildende Knochenmark des Beckenknochens und der Wirbelsäule im bestrahlten Bereich liegt, kann daraus eine erhöhte Infektanfälligkeit durch die Beeinträchtigung des Knochenmarks resultieren. In sehr seltenen Fällen tritt schon während der Bestrahlung eine akute Strahlenreaktion auf (Müdigkeit, Übelkeit und grippeähnliche Symptome). In einigen Fällen kann eine Strahlentherapie in gesundem Körpergewebe Spätfolgen verursachen, z. B. narbige Veränderungen.
- Durch eine Chemotherapie können auch gesunde Körperzellen, die sich rasch teilen, vorübergehend geschädigt werden. Dies sind vor allem die Schleimhäute in Mund und Darm (Übelkeit, Durchfall), die Haarwurzeln (Haarausfall) und die blutbildenden Zellen des Knochenmarks. Werden die blutbildenden Zellen in Mitleidenschaft gezogen, können gehäuft Infekte, aber auch Störungen der Blutgerinnung und somit Blutungen auftreten. Diese Nebenwirkungen treten in der Regel nicht sofort, sondern mit einer Verzögerung von Stunden bis Tagen nach der Chemotherapie auf. Manche der Substanzen können darüber hinaus zu Organschäden führen. Außerdem kann das Risiko für das Auftreten eines Zweittumors erhöht sein. Generell sind mögliche Folgen der Chemotherapie Sterilität (Störungen der Gonadenfunktion: Azoospermie bei Männern bzw. Amenorrhoe bei Frauen), Kardiotoxizität im Rahmen einer Anthrazyklintherapie.
- Die Zytokintherapie ist häufig mit Fieber, Übelkeit, Gliederschmerzen, Kopfschmerz und allergischen Reaktionen verbunden.
- Die Nebenwirkungen der Antikörpertherapie sind im Vergleich zur Strahlen- und Chemotherapie deutlich geringer. So treten nach Gabe des Antikörpers Rituximab am häufigsten grippeähnliche Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Kopfschmerzen auf.

Wirkungsweise von Ibrutinib bei MCL

Tyrosinkinase-Inhibitoren sind eine relativ neue Wirkstoffklasse, die bisher vor allem bei Tumorerkrankungen zum Einsatz kommen. Darunter werden chemische Substanzen verstanden, die speziell für die Hemmung von bestimmten Tyrosinkinasen entworfen und optimiert wurden.

Seit etwa zwanzig Jahren ist bekannt, dass dysregulierte Tyrosinkinasen häufig eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Tumorerkrankungen spielen. So ist das Konzept entwickelt worden, diese Tyrosinkinasen spezifisch zu hemmen, um die Tumorerkrankung damit zu behandeln. Es hat sich bereits bei anderen chronischen Leukämien gezeigt, dass dadurch sehr erfolgreich behandelt werden kann.

Tyrosinkinase-Inhibitoren wirken spezifisch und weisen in der Regel ein schmaleres Nebenwirkungsspektrum als die eher unspezifisch wirkenden Zytostatika auf.

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 spezifisch für die Hemmung von B-Lymphozyten entwickelt wurde.

Die durch Ibrutinib hervorgerufene Inhibierung der BTK bewirkt:

- den selbst initiierten Zelltod maligner Zellen (B-Zell-Apoptose)
- Hemmung der Migration von malignen B-Zellen (Chemokin-kontrollierte Migration und *Homing*)
- Inhibierung der Adhäsion maligner B-Zellen z. B. in Lymphknoten.

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus folgende Patienten in folgenden Indikationen eingeschlossen:

erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

Somit kommen lediglich vorbehandelte Patienten mit Mantelzell-Lymphom für eine Behandlung mit Ibrutinib in Betracht. Das sind Patienten, die

- a) refraktär auf mindestens eine Vorbehandlung reagiert haben oder
- b) nach initialer Remission ein Rezidiv erfahren haben.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien

- Die Studie **PCYC-1104-CA** ist die zulassungsbegründende Studie für Ibrutinib in der in dieser Bewertung adressierten Indikation. Sie wurde als internationale multizentrische offene Phase-II-Monotherapie-Studie mit Ibrutinib für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem MCL durchgeführt. Die Patienten wurden nicht randomisiert (einarmiges Design). Der Einschluss erfolgte auf der Basis einer vorhergehenden Bortezomib-Behandlung: eine Bortezomib-naive Gruppe (Patienten, die weniger als zwei Zyklen Bortezomib erhalten hatten) und eine Bortezomib-exponierte Gruppe (definiert als Patienten, die ≥ 2 Zyklen mit Bortezomib erhalten hatten). Danach wurde – im Sinne eines zweistufigen Designs – die Patientenzahl weiter erhöht.

Alle Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, sollten mit einer kontinuierlichen fixen Dosierung von 560 mg/Tag bis zur Krankheitsprogression oder einer nicht akzeptablen Toxizität behandelt werden. Sofern die beiden Ereignisse nicht eingetreten sind, war der Einschluss in eine Langzeitstudie (Extensionsstudie CAN 3001, siehe unten) vorgesehen, deren Ergebnisse nicht vorliegen oder zumindest nicht berichtet sind.

Primäres Studienziel gemäß Studienbericht (*clinical study report*, CSR) war die Ermittlung der Wirksamkeit von Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierendem oder

refraktärem MCL. Das sekundäre Ziel bestand in der Ermittlung der Sicherheit einer täglichen Fixdosis von Ibrutinib.

Ergänzende Studien

In der Studie PCYC-1104-CA bis zum Studienende verbliebene Patienten (n=29, 26,1 %) wurden nach Angaben des pU im Addendum zum Studienbericht zu PCYC-1104-CA (CSR-Addendum, S. 7) in eine Extensionsstudie CAN 3001 überführt. Die Ergebnisse hierzu wurden vom pU nicht vorgelegt.

Weiterhin befindet sich nach Angaben des pU im Dossier (Modul 4B) sowie den Ausführungen im CHMP Assessment Report eine randomisierte Studie (Ibrutinib vs. Temsirolimus, Studie PCI-32765MCL3001) im Stadium der Fertigstellung, mit Ergebnissen ist im 1. Quartal 2016 zu rechnen. Zwischenergebnisse liegen derzeit nicht vor.

Die Ergebnisse der pivotalen Studie sind veröffentlicht (Wang et al., 2013).

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ibrutinib wurden folgende Dokumente herangezogen:

- Herstellerdossier zu Ibrutinib (Version vom 22. Oktober 2014)
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP, 2014)
- Studienbericht Clinical Study Report (CSR) zur Studie PCYC-1104-CA (vom 22. Mai 2013)
- Addendum zum Studienbericht (Draft 4, vom 24. Juni 2014)¹
- Studienprotokoll (PVI-32765, vom 30. August 2012) und
- Statistischer Analyseplan der Studie (Nr. PCYC-1104-CA, vom 30. August 2012) sowie deren Zusatzdokumente (z. B. Amendments).

Sofern nachfolgend nicht anders erwähnt, entspricht die Studienbericht-Version vom 22. Mai 2013 der Quelle „CSR“ mit dem Datenschnitt 26. Dezember 2012 (primäre Analyse). Die Ergänzung zum CSR mit den Ergebnissen zum Datenschnitt 03. März 2014 (finale Analyse) wird nachfolgend als „CSR-Addendum“ bezeichnet.

¹ CSR-Addendum: "This CSR addendum is a standalone report to the primary analysis CSR for Study PCYC-1104-CA and represents the final analysis at study closure as of 17 January 2014, the last subject, last visit date. The clinical database was cleaned and locked on 03 March 2014 for final analysis. At study closure, all subjects who had not progressed and were still on ibrutinib treatment, were required to be and have been enrolled into the extension study CAN3001 to continue ibrutinib treatment and have long-term response and safety follow-up assessments. This addendum summarizes the final efficacy and safety data for Study PCYC-1104-CA."

2.4 Studiencharakteristika

2.4.1 Aufbau- und Ablaufstruktur der Studie

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ibrutinib basieren auf der Zulassungsstudie PCYC-1104-CA. Die Studienmerkmale werden nachfolgend in den folgenden Tabellen dargelegt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine offene, einarmige und nicht-randomisierte, internationale multizentrische Phase-II-Studie zur Monotherapie mit Ibrutinib mit Patienten mit MCL.</p> <p>Die Studie war ereignisgesteuert. Das bedeutet, dass die Behandlung mit Ibrutinib bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, Tod oder Ausscheiden aus der Studie fortgeführt wurde. Das Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder ein Beenden der Therapie im Ermessen des Prüfarztes konnte ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie rechtfertigen. Die Studienteilnehmer wurden bis zu ihrem Tod nachbeobachtet bzw. bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war (<i>lost to follow-up</i>, Widerruf des <i>informed consent</i> oder bis zum Ende der Studie).</p>
Population	<p>Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die eine bis fünf Vortherapien erhalten haben, ECOG PS ≤ 2</p> <p>Erlaubte und nicht-erlaubte Begleitbehandlungen waren vorab definiert (siehe unten).</p> <p>Einschränkungen bezüglich Anzahl und Art der Vortherapien wurden nicht vorgenommen.</p> <p>Gemäß Dossier Modul 4B (S. 69) wurde ein MCL als „refraktär“ durch das Fehlen mindestens des partiellen Ansprechens (response) auf die letzte Therapie vor Studieneinschluss definiert. „Fortgeschrittene Erkrankung“ ist definiert als Erkrankung, die das Knochenmark, die extranodalen Stellen oder beide betrifft.</p> <p>Eine Stratifizierung der Stichprobenziehung erfolgte nach Bortezomib-Vorbehandlung (ja/nein) und Region (USA vs. Europa)².</p>
Interventionen und Zahl der Patienten	<p>Ibrutinib (p. o.): 560 mg/d (4 x 140-mg-Kapseln) ab Tag 1-28 eines 28-Tage-Zyklus, einmal täglich oral</p> <p>Darreichungsform: Kapsel (intakt und nicht in Wasser aufgelöst) mit einem Glas Wasser, mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit, täglich etwa zur gleichen Uhrzeit</p>

² CSR (S. 21): “As a consequence of examining treatment differences among the participating regions, we will put a regionally-dependent cap on enrollment of the bortezomib naive subjects when accrual reaches 25 and 40 evaluable subjects in European and United States sites, respectively. The justification for these enrollment caps for the bortezomib naive subjects reflects both the variability among accrual and treatment patterns of each of the regions. Our substratification sample sizes by region is proportional to the heterogeneity of clinical practice we are projecting for this disease. Our estimated response rate for the bortezomib naive subjects will be a stratified statistic that should reduce the variance over an unrestricted accrual scheme.”

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Insgesamt wurden 115 Patienten für den Studieneinschluss evaluiert. Diese Patienten entstammen zwei Studien mit Bortezomib.</p> <p>Eingeschlossen wurden 115 Patienten, davon erhielten 111 Patienten mindestens eine Dosis Ibrutinib und bilden die Gesamtbehandlungspopulation und das Sicherheitsanalyseset.</p> <p>Geplant war eine Stichprobengröße von 115 Patienten.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienorte:</p> <p>Die Studie wurde in 18 Studienzentren in vier Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa (Bundesrepublik Deutschland n=2, Polen n=3, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland n=4), • Vereinigte Staaten von Amerika (n=9) <p>Die Studie fand im stationären Setting statt (gemäß der Listung der teilnehmenden Studienzentren).</p> <p>Studiendauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss des ersten Patienten: 08.02.2011 • Primäranalyse: 10.05.2013 (Clinical Cut-off for primary analysis¹: 26.12.2012) • Finale Analyse: 03.03.2014 (letzter Besuch des letzten Patienten 17.01.2014) <p>Im Dossier Modul 4B ist angegeben, dass sich die dort vorliegenden Ergebnisse auf Daten, die bis zum 17.01.2014 erhoben wurden (<i>Date of Clinical Cut off for Primary Analysis</i>) (<i>Datenschnitt</i>), beziehen. Die entsprechende Datenbank wurde am 03.03.2014 geschlossen. Die Resultate sind im Addendum zum Studienbericht (CSR Addendum) vom 26.06.2014 aufgeführt.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Gemäß CSR (S. 33f.) wurden folgende Endpunkte erhoben und ausgewertet. Diese Endpunkte waren – bis auf den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ – präspezifiziert (Studienprotokoll, SAP).</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate (ORR) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Ansprechdauer (DOR) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) • progressionsfreies Überleben (PFS) • Lebensqualität mittels EORTC QLQ-30

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit / (schwere) unerwünschte Nebenwirkungen ³ <p>Zur Ermittlung von PFS, DOR, TTR und ORR wurden die <i>IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> verwendet.</p>
Subgruppenanalysen	<p>Analysen wurden für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib-naiv vs. Bortezomib-vorbehandelt • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier) • geografische Region (US vs. Europa) • Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) • <i>simplified MIPI</i> (geringes Risiko [0-3 Skalenpunkte] vs. mittleres Risiko [4-5 Skalenpunkte] vs. hohes Risiko [6-11 Skalenpunkte]) • Baseline ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2) • fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein) • Tumor-Masse (größter Durchmesser) (≥ 5 cm vs. ≥ 10 cm) • blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein) • refraktäre Erkrankung (ja vs. nein) • vorherige High Intensity Therapy (Stammzelltransplantation, Hyper-CVAD-Therapie oder Hyper-CVAD beinhaltende Therapie) (ja vs. nein) • vorherige Lenalidomid-Therapie <p>Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Gesamtansprechrates • Ansprechdauer • Zeit bis zum Ansprechen • Progressionsfreies Überleben und • Sicherheit/Nebenwirkungen.

³ Gemäß Studienprotokoll gehören hierzu:

- Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen und deren ursachengemäße Zuordnung („*frequency, severity, and relatedness of adverse events*“)
- Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die einen Abbruch der Gabe der Studienmedikation oder Dosisanpassung erforderlich machen („*frequency of adverse events requiring discontinuation of study drug or dose reductions*“)
- Wirkung von PCI-32765 auf die periphere B/T/NK-Zellenanzahl („*effect of PCI-32765 on peripheral B/T/NK cell counts*“)
- Wirkung von PCI-32765 auf das Serum-Immunglobulin-Niveau („*effect of PCI-32765 on serum immunoglobulin levels*“)
- Plasma PK von PCI-32765 und einem hauptsächlichen Metaboliten (PCI-45227) („*plasma PK of PCI-32765 and a major metabolite, PCI-45227*“)

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Alle im statistischen Studienplan (S. 13f.) präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden durchgeführt.</p> <p>Daneben gab es keine Analysen, die nicht präspezifiziert waren, aber dennoch durchgeführt wurden.</p>

¹ "to ensure that last subject enrolled in the study in the analysis had at least 9 months of follow up" (CSR-Addendum)

2.4.2 Studienplanung

Studienpopulation

Haupteinschlusskriterium war die pathologisch bestätigte Diagnose von MCL, dokumentiert als Überexpression von Cyclin D1 oder dem genetischen Nachweis einer Translokation t(11;14) sowie einer mit Computertomographie (CT) messbaren Erkrankung. Weiterhin mussten die Patienten ein Therapieversagen (Rezidiv nach mindestens partiellem Ansprechen) oder eine dokumentierte Krankheitsprogression auf ein Regime bis zu fünf Regimen zur Behandlung von MCL aufweisen.

Gemäß Studienbericht (CSR, S. 18f.) wurde die Studie PCYC-1104-CA durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib noch besser in einer breiteren, repräsentativen Patientenpopulation mit MCL untersuchen zu können.

Aus den vom pU zur Verfügung gestellten Unterlagen geht nicht hervor, nach welchen Kriterien Patienten der Studie PCYC 04753 in die Studie PCYC-1104-CA übernommen wurden. Unterlagen zur Studie PCYC 04753 wurden vom pU nicht zur Verfügung gestellt.

Studiendesign, Stichprobenkalkulation/Fallzahlplanung und geplante Interimsanalysen

Die Kalkulation des Stichprobenumfangs erfolgte gemäß Studienprotokoll (S. 42) anhand des primären Endpunktes ORR, stratifiziert für eine Bortezomib-exponierte Gruppe (Teilstichprobe A) und eine Bortezomib-naive Behandlungsgruppe (Teilstichprobe B).

Es war eine Futility-Interimsanalyse für jede der beiden Gruppen geplant, die auf den primären Endpunkt ORR ausgerichtet war. Nach Erreichen von n=25 für jede der beiden Teilstichproben (A, B) als Stufe 1 des Designs und dem Erreichen einer prädefinierten ORR in beiden Gruppen folgte eine zweite Stufe der Rekrutierung. Anhand von Annahmen über die Teststärke und der Detektion eines zeitlichen Unterschieds in der Ansprechrate (primäres Kriterium) erfolgte ein weiteres Auffüllen der Gruppe A auf n=50 und der Gruppe B auf n=65. Somit ergibt sich eine Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer von n=115. Die Interimsanalyse per Protokoll wurde im Dezember 2011 durchgeführt.

Subgruppenanalysen

Zur Subgruppenanalyse führt der pU im Dossier (Modul 4B, S. 90) aus, dass aufgrund der Einarmigkeit der Studie nicht möglich sei, Effektmodifikatoren zu identifizieren. Es könne lediglich überprüft werden, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie oder das Auftreten von Nebenwirkungen hat.

Hierzu wurde für die Wirksamkeitsendpunkte jeweils ein Wald-Chi-Quadrat-Test und für den Endpunkt Nebenwirkungen jeweils eine logistische Regression durchgeführt. Einzelne signifikante Ergebnisse wurden als nicht bemerkenswert angesehen, sofern sie sich nicht in mehreren Endpunkten wiederholten.

Sensitivitätsanalysen

Gemäß SAP (S. 13) war für das Gesamtansprechen (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) jeweils eine Sensitivitätsanalyse geplant. Diese sollte für alle Fälle mit Krankheitsprogression berechnet werden (SAP, S. 20). Entsprechende Zensierungsregeln waren vorab festgelegt.

Der Studienbericht (einschließlich Addendum) weist keine Sensitivitätsanalysen aus.

Gemäß Dossier Modul 4B (S.37) wurden in der Studie PCYC-1104-CA keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

2.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der Studienteilnehmer basierte auf vorheriger Bortezomib-Therapie (ja vs. nein). Bortezomib ist in der EU nicht für die Behandlung des MCL zugelassen.

Im Bericht (JNJ-54179060, Clinical Overviews, vom 03. Oktober 2013, S. 24) wird zu diesem Auswahlkriterium folgende Erläuterung gegeben: *“These 2 cohorts combined represent the full range of relapsed or refractory MCL patients treated in medical centers globally.”*

Im Bericht (JNJ-54179060, Summary of Clinical Efficacy, vom 18. September 2013, S. 8) heißt es zur Bortezomib-Vorbehandlung weiter: *“This stratification scheme provided for the assessment of the efficacy and safety of ibrutinib in a patient population with MCL in regions where bortezomib was approved, as well as in subjects who had no prior exposure to bortezomib.”*

Gemäß dem Studienprotokoll wurden u. a. folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

a) Einschlusskriterien:

Frauen und Männer ≥ 18 Jahre

- pathologisch bestätigte MCL-Diagnose mit einer Cyclin-D1-Überexpression oder t(11;14)-Translokation und einem Lymphknoten-Durchmesser ≥ 2 cm im bildgebenden Verfahren (messbar in zwei perpendikularen Dimensionen mit CT)

- eine bis fünf MCL-Vortherapien, auf welche nicht angesprochen wurde oder nach denen die Krankheit progredient verlaufen ist⁴
- ECOG PS \leq 2
- dokumentiertes Versagen i. S. des Progresses nach Erreichen zumindest eines PR oder eines dokumentierten PD nach dem zuletzt durchgeführten Therapieregime.

b) Ausschlusskriterien:

- vorherige Chemotherapie innerhalb der letzten 3 Wochen, Nitrosoharnstoffe innerhalb von 6 Wochen, Antikörper zur Behandlung onkologischer Erkrankungen innerhalb von 4 Wochen, Radio- oder Toxin-Immunkonjugat innerhalb von 10 Wochen, Radiotherapie innerhalb von 3 Wochen, größere chirurgische Eingriffe bis zu 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation
- vorherige Ibrutinib-Einnahme oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- vorherige maligne Erkrankung innerhalb der letzten Jahre, ausgenommen Basalzellkarzinome und Plattenepithelzellkarzinome der Haut oder Carcinoma in situ der Cervix
- Lymphom des zentralen Nervensystems
- jegliche lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder organische Dysfunktion, die nach Meinung der Studienärzte die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden könnte, die Resorption oder Metabolisierung von Ibrutinib beeinträchtigen könnte
- klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen, wie unkontrollierte oder kontrollierte Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt < 6 Monate vor dem Screening oder eine Herzerkrankung der Stufe 3 oder 4 der *New York Heart Association Functional Classification*.

2.4.4 Geplanter Studienabbruch/Ausschluss von Patienten sowie geplante und tatsächliche Dosisänderungen

Gemäß CSR (S. 23) wurden Patienten von der Therapie oder dem Assessment ausgeschlossen bei

- Krankheitsprogression,
- zwischenzeitlicher Erkrankung, die die Einnahme von Ibrutinib unmöglich macht,

⁴ CSR "Note: Subjects having received \geq 2 cycles of prior treatment with bortezomib, either as a single agent or as part of a combination therapy regimen, will be considered to be bortezomib-exposed."

- Patientenentscheidung oder Schwangerschaft,
- Noncompliance,
- Erfordernis einer unerlaubten Begleitbehandlung,
- Entscheidung des Untersuchers, um für den Patienten das Beste zu erreichen,
- Entscheidung des Sponsors über das Ausscheiden eines Patienten,
- Entscheidung des Sponsors oder der Regulierungsbehörden, die Studie zu beenden.

Vorzeitig ausscheidende Patienten wurden nicht ersetzt. Eine Sicherheitsvisite (*follow-up*) war für alle vorzeitig ausscheidenden Patienten am Tag 30 (+/- 7) nach letzter Einnahme von Ibrutinib obligatorisch.

Gemäß CSR (S. 24) waren Dosisänderungen in folgenden Fällen erlaubt:

- Neutropenie, Grad ≥ 3 , mit Fieber
- Neutropenie, Grad 4, die mindestens acht Tage anhält (Ausnahme: Beteiligung des Knochenmarks, Dosis wurde beibehalten, wenn Neutrophilen-Zahl um mindestens 50 % abnahm)
- Thrombozytenzahl (*platelet counts*) $< 20 \times 10^9/l$ (Ausnahme: Beteiligung des Knochenmarks, Dosis wurde beibehalten, wenn Thrombozyten-Zahl um mindestens 50 % abnahm)
- jeder Grad ≥ 3 nichthämatologischer Toxizität (*nonhematologic toxicity*).

Sowohl im Dossier, Modul 4B, als auch im Studienbericht sind die erfolgten Dosisreduzierungen nur quantitativ (vgl. Tabelle 2), jedoch nicht qualitativ begründet (i. S. einer Zuordnung zu den o. g. präspezifizierten Fällen) dargestellt.

Tabelle 2: Dosierung und Dosisreduzierungen der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

	Bortezomib-naive (n=63)	Bortezomib-vorbehandelt (n=48)	Gesamtstichprobe (n=111)
relative Dosisintensität (%)¹⁾			
MW (STD)	93,1 (10,7)	92,5 (10,9)	92,8 (10,7)
Median (Spannweite)	97,8 (54,3-101,2)	97,8 (49,6-100,0)	97,8 (49,6-101,2)
jegliche Dosisreduzierungen n (%)	9 (14,3)	10 (20,8)	19 (17,1)

	Bortezomib-naive (n=63)	Bortezomib-vorbehandelt (n=48)	Gesamtstichprobe (n=111)
einmalige Reduzierung des Dosis-Levels n (%)	5 (7,9)	7 (17,6)	12 (10,8)
zweimalige Reduzierung des Dosis-Levels n (%)	4 (6,3)	3 (6,3)	7 (6,3)

All treated population, Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

Quelle: CSR-Addendum, Tabelle 1.2

1) Die relative Dosisintensität ist berechnet als Quotient der erhaltenen kumulierten Gesamtdosis und der geplanten kumulierten Gesamtdosis.

Die Häufigkeiten aller Dosismodifikationen sind in der Tabelle 3 dargestellt. Demnach wurde bei 40,5 % aller Patienten die Dosierung mindestens einmal geändert. Dies betraf fast ausschließlich Modifizierungen, die mindestens sieben Tage anhielten.

Gemäß SAP (S. 16) ist eine Dosisunterbrechung (*dose withholding*) definiert als fehlende Einnahme der geplanten Dosierung an mindestens sieben aufeinanderfolgenden Tagen. Dabei kann es sich um die Einnahme einer niedrigeren Dosis um ein Level (*level 1 reduction*: Einnahme von 420 mg/d) oder um zwei Level (*level 2 reduction*: Einnahme von 280 mg/d) handeln. Dosismodifizierung ist definiert als entweder eine Dosisunterbrechung oder -reduzierung. Level-1-Reduzierungen (560 mg/d auf 420 mg/d) kamen bei 11 Patienten (9,9 %), Level-2-Reduzierungen (560 mg/d auf 420 mg/d und dann auf 280 mg/d) bei 5 Patienten (4,5 %) vor (CSR, S. 48).

Tabelle 3: Dosismodifikationen in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

	Bortezomib-naive (n=63)	Bortezomib-vorbehandelt (n=48)	Gesamtstichprobe (n=111)
jegliche Dosismodifikation n (%)	25 (39,7)	20 (41,7)	45 (40,5)
Patienten, bei denen die Dosierung für mindestens 7 Tage nicht eingehalten wurde n (%)	24 (38,1)	20 (41,7)	44 (39,6)

All treated population, Datenschnitt: primäre Analyse (26.12.2012)

Quelle: CSR S. 48

2.4.5 Beschreibung der Studienpopulation

Die in Tabelle 4 dargelegten Patientenmerkmale wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses der Patienten (Baseline) erhoben. Im Dossier (Modul 4B, S. 69ff.) sind lediglich die Werte für die Gesamtstichprobe dargestellt, weitere Angaben wurden unter Nutzung des Studienberichtes (CSR, S. 38ff.) ergänzt.

Die mit Bortezomib mit weniger als zwei Zyklen vorbehandelten Patienten sowie Bortezomib-naive Patienten wurden als „Bortezomib-naiv“ klassifiziert. Dagegen wurden Patienten mit ≥ 2 Bortezomib-Zyklen als exponierte Gruppe „Bortezomib-vorbehandelt“ klassifiziert. In Deutschland ist Bortezomib bisher nicht für die Therapie des MCL, sondern nur zur Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen. In den USA wurde Bortezomib für die Behandlung bei rückfälligen oder refraktären lymphoproliferativen Erkrankungen zugelassen.

Zu dieser Klassifizierung wird weder im Studienbericht noch im Dossier dargelegt, wie hoch die (durchschnittliche) Dosis von Bortezomib bei denjenigen Patienten war, die diesen Wirkstoff erhalten hatten.

Die Unterscheidung zwischen Bortezomib-vorbehandelten und Bortezomib-naiven Patienten basiert gemäß SAP (S. 11) auf der Information, Bortezomib vor Einschluss in die Studie mit mindestens zwei Zyklen bzw. über mindestens 42 Tage oder mit mindestens acht Infusionen (Dosen) als Einzel- oder als Kombinationstherapie erhalten zu haben.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Baseline

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv¹ (n=63)	Bortezomib-vorbehandelt¹ (n=48)	Gesamtstichprobe (n=111)
Alter (Jahre) Median (Spannweite) MW (STD) *	66 (46-83) 66,9 (8,6)	69 (40-84) 67,4 (8,6)	68 (40-84) 67,1 (8,6)
Geschlecht n (%) männlich weiblich	46 (73,0) 17 (27,0)	39 (81,3) 9 (18,8)	85 (76,6) 26 (23,4)
Ethnizität n (%)* Kaukasier/Weiße Schwarze Asiaten Pazifikbewohner andere	60 (95,2) 2 (3,2) 0 1 (1,6) 0	42 (87,5) 3 (6,3) 1 (2,1) 0 2 (4,2)	102 (91,9) 5 (4,5) 1 (0,9) 1 (0,9) 2 (1,8)

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv¹ (n=63)	Bortezomib- vorbehandelt¹ (n=48)	Gesamtstich- probe (n=111)
Körpergewicht (kg)* (Median; Spannweite) MW (STD)	82,3 (41-146) 81,3 (21,1)	76, 6 (45-127) 80,2 (18,1)	78,2 (41-146) 80,8 (19,8)
Körperlänge (cm)* MW (STD)	172,2 (10,3)	173,4 (9,8)	172,7 (10,0)
ECOG Performance Status n (%)			
	0 ¹ 28 (44,4)	23 (47,9)	51 (45,9)
	1 ¹ 25 (39,7)	23 (47,9)	48 (43,2)
	2 9 (14,3)	2 (4,2)	11 (9,9)
	> 2 1 (1,6)	0	1 (0,9)
Vorthherapie (Anzahl)			
Median (Spannweite)	2 (1-5)	3 (1-5)	3 (1-5)
≥ 3 (n, %)	31 (49,2)	30 (62,5)	61 (55,0)
MW (STD)*	2,60 (1,40)	3,25 (1,34)	2,88 (1,41)
Art der Vorthérapien n (%)			
systemische Therapie ¹	63 (100)	48 (100)	111 (100,0)
Radiotherapie	16 (25,4)	12 (25,0)	28 (25,2)
High-intensity therapy n (%)	63 (100)	0	63 (56,8)
Hyper-CVAD	18 (28,6)	15 (31,3)	33 (29,7)
Stammzelltransplantation	8 (12,7)	4 (8,3)	12 (10,8)
Lenalidomid	9 (14,3)	18 (37,5)	27 (24,3)
Rituximab oder Rituximab-beinhaltenes Regime	56 (88,9)	43 (89,6)	99 (89,2)
simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)² n (%)			
niedriges Risiko (0-3)	9 (14,3)	6 (12,5)	15 (13,5)
mittleres Risiko (4-5)	24 (38,1)	18 (37,5)	42 (37,8)
hohes Risiko (6-11)	30 (47,6)	24 (50,0)	54 (48,6)

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv ¹ (n=63)	Bortezomib- vorbehandelt ¹ (n=48)	Gesamtstich- probe (n=111)
Tumormasse³ <i>Bulky Disease</i> n (%) ²⁾	6 (9,5)	3 (6,3)	9 (8,1)
Tumormasse (größter Durchmesser)¹ < 5 cm	37 (58,7)	31 (64,6)	68 (61,3)
≥ 5 cm	26 (41,3)	17 (35,4)	43 (38,7)
≥ 10 cm	6 (9,5)	3 (6,3)	9 (8,1)
Tumorlast (tumor burden) (cm²)¹ MW (STD)	51,54 (53,68)	42,38 (49,04)	47,58 (51,7)
Median (Spannweite)	30,8 (2,7-288,8)	26,2 (1,4-250,8)	30,5 (1,4-288,8)
refraktäre Erkrankung⁴	27 (42,9)	23 (47,9)	50 (45,0)
fortgeschrittene Erkrankung⁵ n (%)	49 (77,8)	31 (64,6)	80 (72,1)
mit Beteiligung des Knochenmarks ¹	35 (55,6)	19 (39,6)	54 (48,6)
extranodale Erkrankung ¹	40 (63,5)	20 (41,7)	60 (54,1)
zytologische MCL-Variante¹ n (%)			
typical	43 (68,3)	35 (72,9)	78 (70,3)
round cell (CLL-like)	2 (3,2)	4 (8,3)	6 (5,4)
blastoid	10 (15,9)	7 (14,6)	17 (15,3)
other	8 (12,7)	2 (4,2)	10 (9,0)
gastrointestinale Erkrankung¹ n (%)	13 (20,6)	5 (10,4)	18 (16,6)
LDH > upper limit normal¹ n (%)	47 (75,8)	42 (87,5)	89 (80,9)
Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis (Monate)¹ MW (STD)	45,8 (45,4)	59,2 (39,6)	51,55 (43,3)
Zeit von der letzten Therapie bis zur Ersteinnahme der Studienmedikation (Monate)¹ MW (STD)	11,8 (17,8)	6,76 (8,5)	9,6 (14,7)

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv ¹ (n=63)	Bortezomib- vorbehandelt ¹ (n=48)	Gesamtstich- probe (n=111)
B-Symptome zu Baseline¹ n (%)	19 (30,2)	10 (20,8)	29 (26,1)

Quellen: Dossier-Modul 4B, CSR (S. 39f.)

¹nur im CSR berichtet

Die Scores der *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)*-Bewertung reichen von 0 bis 5; 0 indiziert eine asymptomatische Erkrankung, 1 symptomatisch, aber ambulant, 2 symptomatisch und weniger als den halben Tag im Bett; ein Score von mehr als 2 indiziert, dass nur begrenzt die Möglichkeit besteht, für sich selbst zu sorgen; der Patient verbringt mehr als die Hälfte des Tages im Bett.

²Der *Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)* ist ein international anerkanntes und gebräuchliches Instrument zur Einschätzung des Sterberisikos aufgrund von MCL. Der patientenbezogene Wert für den MIPI wurde aus den Baseline-Werten von vier prognostischen Faktoren abgeleitet: Alter, LDH, ECOG Performance Status und WBC (vgl. SAP, S. 9)

³„*Bulky Disease*“ (Tumormasse) ist gemäß Dossier (Modul 4B) definiert als Tumor mit einem Durchmesser von mindestens 10 cm (Angabe nur im Dossier, Modul 4B).

⁴Refraktäre Erkrankung ist definiert durch das Fehlen mindestens der partiellen Response auf die letzte Therapie vor Studieneinschluss.

⁵„Fortgeschrittene Erkrankung“ ist gemäß Dossier (Modul 4B) definiert als Erkrankung, die das Knochenmark, die extranodalen Stellen oder beide betrifft.

Das Patientenkollektiv der Studie PCYC-1104-CA bestand überwiegend aus Männern, Patienten kaukasischer Herkunft sowie älteren Patienten zwischen 40 und 84 Jahren. 99 Patienten (89,2 %) wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf, was einen vergleichsweise guten Gesundheitszustand bedeutet.

Die Erkrankung wurde bei 72 % aller Patienten als „fortgeschritten“ eingestuft. Bei 26 % der Patienten lagen B-Symptome bei Einschluss in die Studie vor. Nach MIPI-Index wiesen 49 % der Patienten ein hohes Risiko auf, sind also besonders stark vom Tod aufgrund des MCL bedroht.

In der Gesamtstichprobe hatten 61 Patienten (55,0 %) mehr als zwei Vortherapien, der Mittelwert der Anzahl der Vortherapien liegt bei 2,9. Durchschnittlich lagen bei den eingeschlossenen Patienten zwischen der Diagnose und der Einnahme der ersten Ibrutinib-Dosis 51,5 Monate (STD: 43,3) zurück.

Nach einer stratifizierten Stichprobenplanung wurden 63 Bortezomib-naive Patienten (56,8 %) und 48 Bortezomib-vorbehandelte Patienten (43,2 %) eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung sind statistisch nicht getestete Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennbar: Bortezomib-vorbehandelte Patienten wiesen gegenüber Bortezomib-naiven Patienten

- eine durchschnittlich kleinere Tumormasse,
- eine durchschnittlich geringere Tumorlast,

- einen geringeren Patientenanteil mit mindestens einem Knoten,
- einen höheren Anteil von Patienten mit refraktärer Erkrankung,
- einen geringeren Anteil von Patienten mit gastrointestinaler Erkrankung und LDH unterhalb des oberen Limits,
- durchschnittlich weniger Monate Abstand zur letzten MCL-Therapie,
- einen geringeren Anteil von Patienten mit B-Symptomen auf.

Insgesamt deutet dies darauf hin, dass Bortezomib-vorbehandelte Patienten weniger schwer erkrankt sind als Bortezomib-naive Patienten, wobei der MIPI-Score (Risikoverteilung) zwischen beiden Gruppen nicht differiert (nicht statistisch getestete Unterschiede).

2.4.6 Vorbehandlungen

Der SAP (S. 8-10) definiert Vortherapien als solche systemischen Therapien, die entweder als Einzel- oder Kombinationstherapien zur Behandlung des aktiven Lymphoms erfolgten. Therapien als Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapien wurden nicht als separate Regime erfasst.

Im SAP sind Unterscheidungen der Therapien für die Ermittlung von Art und Anzahl MCL-spezifischer Vorbehandlungen definiert. Die Anzahl MCL-spezifischer Vorbehandlungen drückt die absolute Anzahl der Therapielinien eines Patienten aus, bevor er in die Studie eingeschlossen wurde. Eine refraktäre Erkrankung (Ja/Nein-Kategorie) wurde bewertet auf der Basis des vor Studienbeginn letzten Therapieregimes, das ein Patient erhalten hatte. Patienten, bei denen kein zumindest partielles Ansprechen erzielt werden konnte, wurden mit „Ja“ als refraktär kategorisiert. Diese Information wurde aus den Krebstherapie-Daten (einschließlich experimenteller Arzneimittel) gewonnen. Teilweise wurden fehlende Daten (hierzu Regeln im SAP) imputiert.

Als Hochintensitätstherapien wurden folgende Therapien registriert, die ein Patient vor Einschreibung in die Studie erhalten hatte.

1) Hyper CVAD:

- Hyper CVAD oder
- R-Hyper CVAD oder
- Bortezomib/R-Hyper CVAD oder
- nachfolgende sechs Wirkstoffe: Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason, Methotrexat, Cytarabine als Regime mit oder ohne eine andere Medikation.

2) Stammzelltransplantation:

- Autologe oder allogene Stammzelltransplantation.

Als weitere möglichen Vortherapien wurden klassifiziert:

- Lenalidomid
- Alkylantien Cyclophosphamid, Melphalan, Ifosfamid, Bendamustin, Busulfan, Caramustin, Dacarbazin, Hyper CVAD, CHOP, FC, RCVP, BEAM, FCR
- Rituximab, RCVP, RCHOP, FCR, Bendamustin/Rituximab, Bortezomib/Rituximab, RCHOP+Bortezomib, R-Hyper CVAD, Bortezomib/R-Hyper CVAD
- Anthracycline Doxorubicin, RCHOP, CHOP, Hyper CVAD, Mitokasantron, Mitoxantron
- Vinca Alkyloide, Vinblastin, Vincristin, CHOP, RCVP
- Purine Aanaloga zu Fludarabine, FC, FCR.

Gemäß CSR (S. 43) wurden folgende vorherigen Therapien zur Therapie des MCL durchgeführt: Ein Teil der Patienten (n=48, 43,2 %) hatte dabei ≥ 2 Zyklen, also mindestens 42 Tage, mit mindestens 8 Dosen Bortezomib als Einzel- oder als Kombinationstherapie erhalten. Patienten, die mit weniger als zwei Zyklen Bortezomib behandelt worden waren, wurden als Bortezomib-naive eingestuft.

Die Dauer zwischen der letzten Vortherapie und der ersten Einnahme von Ibrutinib betrug im Median 3,5 Monate (Spannweite 0,7-115,4). Aus der Tabelle 4 geht hervor, dass 39 Patienten eine Hochintensitätstherapie (Hyper-CVAD oder Stammzelltransplantation) erhalten hatten. 27 Patienten erhielten vorab Lenalidomid und 99 Patienten Rituximab.

2.4.7 Begleitbehandlungen

Gemäß Studienprotokoll und -bericht waren folgende Begleitbehandlungen erlaubt oder nicht erlaubt (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Erlaubte Begleitbehandlungen in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

	erlaubt	nicht erlaubt
Studienbericht (S. 25)	<ul style="list-style-type: none"> • supportive Standardarzneimitteltherapien • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren nach einem Zyklus gemäß der <i>American Society of Clinical Oncology guidelines</i> (Smith et al., 2006) 	<p>Arzneimittel, die einen potenziellen Einfluss auf die Sicherheit der Patienten oder die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation haben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren innerhalb des 1. Zyklus • jegliche Chemotherapie • immunologische Krebstherapie • Corticosteroide (äquivalent zu > 20 mg/Tag)

		<ul style="list-style-type: none"> • experimentelle Therapie • Radiotherapie
Studienprotokoll (S. 28)	<ul style="list-style-type: none"> • Antiemetika, sofern klinisch erforderlich • supportive Standardarzneimitteltherapien • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren nach einem Zyklus 	<ul style="list-style-type: none"> • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren innerhalb des 1. Zyklus • jegliche Chemotherapie • immunologische Krebstherapie • Corticosteroide (äquivalent zu > 20 mg/Tag) • experimentelle Therapie • Radiotherapie • Patienten, die zusätzlich zu Ibrutinib Thrombozytenaggregationshemmer erhielten, sind engmaschig zu beobachten

2.4.8 Studiendurchführung

Gemäß Studienprotokoll war das erste Screening innerhalb von 21 Tagen vor Ersteinnahme der Studienmedikation abzuschließen. Dies umfasste die Anamnese, die Ermittlung des ECOG-Performance-Status, die körperliche Untersuchung, die Erstellung eines Elektrokardiogramms, einen Urinschwangerschaftstest und andere Labortests. Bis zu 30 Tage vor der Ersteinnahme der Studienmedikation wurde eine Rückenmarkaspiration und -biopsie durchgeführt. Zur gleichen Zeit war ein Tumor-Assessment durchzuführen, das einen CT- und PET-Scan einschloss. Erfasst wurden zudem die Baseline-Werte zum EORTC QLQ-C30, zur Begleitbehandlung und einer Augenuntersuchung (nur in europäischen Zentren).

Weder aus dem Dossier noch aus dem Studienbericht gehen die Art und der Ablauf der Rekrutierung der Patienten hervor (z. B. Setting, Art der Erstansprache, genannte erste Ablehnungsgründe). In diesem Kontext ist auch nicht erwähnt, wie sich die Studienzentren zusammensetzten und welche Qualifikation das ärztliche und nicht-ärztliche Personal aufwies.

Protokollabweichungen

Im CSR (S. 45) ist festgehalten, dass zwölf Patienten (10,8 %) eine wichtige Protokollabweichung aufwiesen, die überwiegend (neun Fälle) mit der Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien verbunden war. Bei vier dieser Patienten wurde die Anzahl der vorherigen Krebstherapien verletzt und/oder die Bortezomib-Vorbehandlung nicht angegeben. Drei Patienten erhielten nicht alle für den Einschluss erforderlichen Labortests, ein Patient hatte vorab multiple Darmoperationen und bei einem Patienten zeigte sich im EKG ein kompletter Linksscheitelblock als Anzeichen eines Tachyarrhythmie-Bradykardie-Syndroms. Bei den verbleibenden drei Patienten wurde das Protokoll im Studienverlauf verletzt: ein Patient erhielt eine optionale Blutentnahme für pharmakogenetische Zwecke ohne die hierfür notwendige Einverständniserklärung, ein Patient erhielt eine verbotene Begleitmedikation (*hematopoietic*

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Ibrutinib – Anwendungsgebiet MCL

growth factor) und einem Patienten wurde ein Arzneimittel mit einem überschrittenen Ablaufdatum gegeben (Einnahme erfolgte über sechs Tage, keine Nebenwirkungen beobachtet).

In der Teilstichprobe der Bortezomib-naiven Patienten wichen neun Patienten (14,3 %) und in der Gruppe der Bortezomib-vorbehandelten Patienten drei Patienten (6,3 %) vom Protokoll ab.

Änderungen der Studienplanung im Studienverlauf

Es werden im CSR (S. 20-21) vier Amendments erwähnt, die allerdings vom pU nicht als Volltexte vorgelegt wurden. Gemäß der im CSR erwähnten Amendments bestehen die wichtigsten Änderungen des Studienablaufs in folgenden Punkten:

Amendment 1.0 (20. Dezember 2010, vor Einschluss des ersten Patienten): Das ursprüngliche Studienprotokoll schloss Patienten mit Bortezomib-Exposition aus. Nach diesem Amendment war es nun möglich, Patienten mit und ohne Bortezomib-Exposition (jeweils n=50) einzuschließen. Auch der statistische Analyseplan wurde entsprechend angepasst. Zudem wurde die Anzahl der erlaubten Vorbehandlungen von drei auf fünf heraufgesetzt. Weiterhin wurde der Abschnitt zur Sicherheitsdokumentation an die Leitlinie der FDA zum Berichten schwerer unerwünschter Ereignisse angepasst. Schließlich wurden die Abschnitte zur Administration geändert, um den internationalen Charakter der Studie widerzuspiegeln.

Amendment 2.0 (3. Oktober 2011): Das Studienprotokoll wurde derart modifiziert, dass nun der Einschluss von zusätzlich 25 Bortezomib-naiven Patienten erlaubt wurde. Die Zeiteinheit wurde von „Monat“ in „Zyklus“ umgewandelt. Außerdem wurden die statistischen Methoden erneuert, um der gestiegenen Patientenzahl in der Bortezomib-naiven Gruppe gerecht zu werden. Weiterhin wurden die Kriterien für den Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und des Computertomographen (CT)-Hybrid-Scanners aufgenommen, die Kriterien für die Fortführung der Studienmedikation wurde für die Neutropenie, Grad 4 länger als sieben Tage, und für Thrombozyten ($< 20 \times 10^9/l$) sichergestellt. Während der Behandlung wurden CT-Scans (mit Kontrastmitteln – außer bei Vorliegen von Kontraindikationen) der Brust, des Bauches, des Beckens und anderer betroffener Körperbereiche (z. B. des Halses) im Rahmen des Tumor-Assessments innerhalb von sieben Tagen von Tag 1 der Zyklen 3, 5, 7 und jedes weiteren dritten Zyklus bis zur Krankheitsprogression festgelegt. Allein für europäische Behandlungszentren wurde der generellen augenärztlichen Untersuchung eine Hornhautuntersuchung am Ende der Zyklen 6, 12, 18 und 24 hinzugefügt.

Amendment 3.0 (30. August 2012): Das Studienschema wurde aktualisiert, um den Patienten ohne Krankheitsprogression und mit Erfordernis der weiteren Einnahme der Studienmedikation zu entsprechen, die Behandlung mit Ibrutinib im Rahmen einer Extensionsstudie fortzuführen, sobald das jeweilige Studienzentrum dafür geöffnet war. Weiterhin wurden Konkretisierungen dafür vorgenommen, dass die Administration der Studienmedikation und die Visiten der Zentren fortgesetzt werden sollten bis zur Krankheitsprogression, nichtakzeptabler Toxizität oder der Einschreibung in die Extensionsstudie (je nachdem, was zuerst stattfindet). Zudem wurden Anleitungen für die Begrenzung von Cytochrom-P450-(CYP)-hemmenden Wirkstoffen eingeführt. Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation (über

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Ibrutinib – Anwendungsgebiet MCL

einen Monat bei der Frau, über drei Monate beim Mann) wurden hinzugefügt, weil ein möglicher toxischer Einfluss von Ibrutinib auf die Reproduktion noch ungeklärt ist. Die Definitionen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurden aktualisiert und Berichtsinhalte und Datensammlungen für Schwangerschaft und schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden mit der Untersucher-Broschüre abgeglichen. Das bis dahin erforderliche vierteljährliche Treffen der Untersucher wurde durch ein Sicherheitsmonitoring seitens eines durch den Sponsor eingesetzten „Pharmacovigilance Committee“ ersetzt. Die Auswertungszeitpunkte waren von zwei Zeitpunkten (primäre und finale Analyse) auf einen (finale Analyse) Zeitpunkt – ungefähr acht Monate nach Einschluss des letzten Patienten – reduziert worden.

Weiterhin wurde am 3. Januar 2013 das Protokoll ein weiteres Mal geändert (**Amendment 4**), nachdem der klinische Datenschnitt für den Studienbericht (26. Dezember 2012) erfolgt war. Im CSR ist hierzu erwähnt, dass ein Text darüber eingeführt wurde, dass der Sponsor ein Independent Review Committee (IRC) für eine unabhängige Response-Evaluation aller radiografischen Scans, die mit diesem Protokoll gesammelt wurden, gebildet hatte.

2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrument in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im eingereichten Dossier als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt (vgl. Tab. 6).

Tabelle 6: Vom pU im Dossier als relevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Relevanz gemäß pU (Dossier, Modul 4B)	für die Nutzenbewertung verwendet
Mortalität		
Gesamtüberlebenszeit ¹⁾	•	•
Morbidität		
Gesamtansprechrage (ORR, primärer Endpunkt) ²⁾	•	• ⁶⁾
progressionsfreies Überleben (PFS) ³⁾	•	- ⁷⁾
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) ⁴⁾	•	- ⁷⁾
Dauer des Ansprechens (DOR) ⁴⁾⁵⁾	•	- ⁷⁾
Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Veränderungswerte Zyklus 10 und 16 gegenüber Baseline	•	• ⁸⁾

Endpunkt	Relevanz gemäß pU (Dossier, Modul 4B)	für die Nutzenbewertung verwendet
Sicherheit		
Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	•	•

Die Eingruppierung in die jeweiligen Endpunktkategorien ist hier dargestellt wie vom pU vorgeschlagen.

Datenschnitt für Morbidität und Sicherheit: finale Analyse (03.03.2014)

Datenschnitt für Lebensqualität: primäre Analyse (26.12.2012)

- 1) Die Gesamtüberlebenszeit ist der berechnete Zeitraum vom Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Todes. Sie wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erfasst.
- 2) Die Gesamtansprechrates ist der Anteil der Patienten unter Studienmedikation, der ein komplettes oder partielles Ansprechen (CR oder PR) erreichte – je nach erstmaligem Auftreten, beurteilt anhand der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*. Diese wurde in der Studie PCYC-1104-CA als primärer Endpunkt erfasst.
- 3) Das progressionsfreie Überleben ist die Zeitspanne von Therapiebeginn (erste Gabe der Studienmedikation) bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* definiert. Es wurde in der Studie PCYC-1104-CA als sekundärer Endpunkt erfasst.
- 4) Die Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer wurden gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* festgelegt. Sie wurden in der Studie PCYC-1104-CA als sekundäre Endpunkte erfasst.
- 5) Für Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen: Zeitspanne zwischen dem Tag der Erstdokumentation des (zuerst aufgezeichneten) partiellen oder kompletten Ansprechens bis zum Tag des ersten dokumentierten Rezidivs oder der Krankheitsprogression (Referenz für eine progressive Erkrankung: der kleinste Wert).
- 6) Die ORR wird lediglich ergänzend dargestellt, da die Patientenrelevanz dieses Endpunktes und der ihn tragenden Elemente – auch nicht i. S. validierter Surrogatparameter – nachgewiesen ist.
- 7) Die Kriterien für diesen Endpunkt gehen auf bildgebende und laborparametrische Untersuchungen (vgl. *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*, Cheson et al., 2007) zurück, die keine validen Surrogatparameter darstellen, der Nachweis des Vorliegens eines adäquaten Surrogatparameters wurde durch den pU nicht erbracht.
- 8) Der EORTC QLQ-C30 erfasst gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie subjektiv wahrgenommene Krankheitssymptome. Als bewertungsrelevant wurden die Änderungswerte der Skalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen, die den Vergleich der Zyklen 10 zu Baseline und 16 zu Baseline betreffen. Der Vergleich Zyklus 22 zu Baseline kann aufgrund der geringen Fallzahl unter zahlreichen und inhaltlich unklaren Non-Respondern nicht herangezogen werden.

Die Endpunkte TTR, DOR und PFS beruhen auf den *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*. Dabei handelt es sich um klinische Merkmale, die mittels bildgebenden Verfahren und Labormessungen sowie genetischen Analysen erhoben werden. Diese Merkmale können nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sie werden demzufolge in der Dossierbewertung nicht berücksichtigt. Der pU legt keine Studien und Nachweise zu einer Validierung des Surrogats vor, der Nachweis dieser Endpunkte als validierte Surrogate patientenrelevanter Outcomes wurde seitens des pU nicht erbracht.

Obwohl ORR – ebenso wie TTR, DOR und PFS – auf den nicht patientenrelevanten *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* beruht, werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt und die Ergebnisse ergänzend dargestellt, da der ORR der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie war. Der Nachweis für den ORR als validiertes Surrogat patientenrelevanter Outcomes wurde seitens des pU nicht gezeigt.

Ebenso werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 in der Nutzenbewertung herangezogen, obwohl die Eignung dieses Instruments für die spezifische Zielpopulation nicht nachgewiesen ist und die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus anderen Zielpopulationen nicht dargelegt ist. Die Berücksichtigung im Bericht ist darin begründet, dass es sich bei dem EORTC QLQ-C30 um das einzige in der Studie PCYC-1104-CA patientenberichtete Instrument handelt, das in der vorliegenden Indikation verbreitet angewendet wird.

2.5.1 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie PCYC-1104-CA um eine nicht-kontrollierte bzw. nicht-vergleichende Studie (kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe) handelt, wurde bei der Bewertung auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene mit dem „*Risk of Bias Tool*“ verzichtet. Für diese Studientypen wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt, sondern es wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.1, S. 119ff; Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, Chapter 13).

2.5.2 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut Verfo des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Weiterhin wurden eigene orientierende Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt.

Die Darstellung der Endpunkte und ihre Bewertung findet sich – nach Endpunktkategorien klassifiziert – in den Tabellen 6 bis 10.

Gemäß Studienprotokoll (S. 42) war geplant, dass *Lost-to-follow-up*-Patienten bis zum Zeitpunkt ihrer jeweils letzten Untersuchung endpunktbezogen ausgewertet werden. Zielkriterien, die sich auf eine Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis beziehen (*time to event*), wurden zensiert unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Weitere endpunktspezifischen Imputationsregeln sind, soweit vorhanden, ebenfalls den Tabellen 6, 7, 9 und 10 zu entnehmen. Eine Imputation fehlender Daten erfolgte grundsätzlich nur, wenn diese spezifiziert waren (SAP, S. 17).

Die Auswertung der endpunktbezogenen Ergebnisse erfolgte jeweils zum Datenschnitt 26. Dezember 2012 (primäre Analyse) und zum Datenschnitt 03. März 2014 (finale Analyse, referiert im Dossier, Modul 4B, sowie im CSR-Addendum). Die Ergebnisdarstellung für alle Endpunkte erfolgte auf der Basis des zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie „Mortalität“

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Gemäß Dossier ist das Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>, OS) definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurde zum letzten Datum, an dem der Studienteilnehmer noch dokumentiert war und nicht verstorben war.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll (S. 41) und Dossier (S. 72) wurde für Patienten, die nicht verstorben waren, zur Zensierung der Zeitpunkt ihrer letzten Datenerhebung gewählt. Die Kaplan-Meier-Methode sollte für die Berechnung der Schätzer für das OS, die Überlebenskurve und die Quantile (einschließlich Median) eingesetzt werden.</p> <p>Die OS-Rate wurde für 6, 12, 18 und 24 Monate berechnet. Im Dossier Modul 4B wird die Rate bezogen auf die 24-Monats-Rate dargestellt.</p> <p>Gemäß SAP (S. 23) wurde das Auftreten tödlicher Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe von Ibrutinib ermittelt. Ebenso erhoben wurden die Haupttodesursachen. Insbesondere sollten behandlungsbezogene Todesfälle berichtet werden. Sofern Tod infolge von Krankheitsprogression auftrat, wurde als primäre Todesursache „Krankheitsprogression“ angegeben. Ansonsten wurde „Tod“ als „unerwünschtes Ereignis“ registriert.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Eine Begründung des Endpunktes wurde vom pU nicht vorgenommen. Im Dossier, Modul 4B (S. 31), wird ausgeführt: „Die Gesamtüberlebenszeit gilt als harter, patientenrelevanter Endpunkt.“</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Definition und Erhebung des Endpunktes sind nachvollziehbar und sachgerecht.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie „Morbidität“

Morbidität	
Endpunkt	Primärer Endpunkt: Gesamtansprechrage (<i>overall response rate</i> , ORR)
Operationalisierung und	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Gesamtansprechrage (<i>overall response rate</i>, ORR) wird im Dossier</p>

Morbidität	
Validierung: Begründung seitens des pU	<p>ausgewiesen als das komplette Ansprechen (<i>complete response</i>, CR) oder das partielle Ansprechen (<i>partial response</i>, PR), beurteilt anhand der <i>IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> (Cheson et al., 2007) (vgl. Tabelle 8).</p> <p>Das Ansprechen (<i>response</i>) wurde durch Untersucher ermittelt. Zusätzlich wurde ein IRC eingesetzt, welchem die bildgebenden Daten (CT-Scans) aller Patienten zur unabhängigen Bewertung übermittelt wurde.</p> <p>Zur Ermittlung des Ansprechens fanden während der Behandlung CT-Scans mit Kontrastmitteln (sofern nicht kontraindiziert) der Brust, des Bauches, des Beckens und anderer betroffener Körperbereiche (z. B. des Halses) im Rahmen des Tumor-Assessments innerhalb von sieben Tagen von Tag 1 der Zyklen 3, 5, 7 und jedes weiteren dritten Zyklus bis zur Krankheitsprogression statt.</p> <p>Eine PET musste zur Bestätigung jeder kompletten Remission durchgeführt werden. Ebenso musste eine Endoskopie zur Bestätigung einer kompletten Remission für jeden Fall mit einer dokumentierten gastrointestinalen Vorgeschichte zum Untersuchungszeitpunkt sowie Knochenmarkbiopsien für den Fall, dass das Knochenmark zum Untersuchungszeitpunkt betroffen ist, durchgeführt werden. Mit dem Amendment 4 wurden alle anonymisierten Scans und radiologischen Berichte einem zentralen Bildauswertungsunternehmen übermittelt. Dieses Unternehmen war damit beauftragt, eine unabhängige Evaluation der radiologischen Befunde durchzuführen (unabhängiges Response-Assessment). Ergebnisse von CT/PET-Hybrid-Scannern wurden akzeptiert, wenn die Bildgebung gemäß Protokoll durchgeführt wurde (CSR, S. 28).</p> <p>Gemäß Studienprotokoll wird die ORR aus dem PP-Analyseset ermittelt, womit das entsprechende 95 %-zweiseitige Konfidenzintervall abgeleitet wird.</p> <p>Gemäß SAP (S. 17) wird die Kategorie des Ansprechens (overall response) aus dem Response-Assessment verwendet. Die Patienten ohne nachfolgend dokumentierte Krebstherapie und/oder mit fehlendem Datum des Beginns der Krebstherapie sollten als nicht nachfolgend therapierte Patienten registriert werden.</p> <p>Die ORR und das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall werden unter Verwendung der Approximation der Binomialverteilung dargestellt. Subgruppenanalysen sollten dargestellt werden.</p> <p>Analysepopulation für eine Sensitivitätsanalyse sollte die in Bezug auf Ansprechen evaluierbare Teilstichprobe sein.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU legt im Dossier dar, dass dieses validierte und in dieser Indikation etablierte Instrument anhand von Laborparametern bzw. klinischen Parametern das klinische Ansprechen der Zielerkrankung auf die zu untersuchende Intervention misst. Bei dem Ansprechen auf die Therapie und der Krankheitsprogression handele es sich um wichtige Prognosefaktoren, da aus methodischer Sicht verzerrungsfrei Informationen zu der jeweiligen Intervention abgeleitet werden können und somit das Ausmaß des Ansprechens dabei wesentlich die Therapieentscheidung des Arztes beeinflusst. Für den Patienten bedeute das klinische Ansprechen oder eine Progression darüber hinaus eine spürbare Verkleinerung bzw. Vergrößerung der Lymphknoten, so dass das Ausmaß des Ansprechens für den Patienten mit einer verminderten oder vermehrten Krankheitslast einhergeht. Insgesamt sei das Ausmaß des Ansprechens somit als patientenrelevant anzusehen.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patienten- relevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar und sachgerecht. Sie basiert auf international anerkannten aktuellen Kriterien für die Einschätzung des Ansprechens.</p>

Morbidität	
	<p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der pU weist darauf hin, dass das Ansprechen ein therapeutisch relevanter Endpunkt sei, der bei dem eingesetzten Instrument auch validiert sei. Die Publikation von Cheson et al. (2007) weist jedoch auf verschiedene Voraussetzungen und Grenzen der Aussagekraft insbesondere der PET-basierten Untersuchungen und Knochenmark-Untersuchungen hin. Letztlich stellen die Response-Kriterien der internationalen Arbeitsgruppe eine Konvention dar, deren Validität als zusammengesetztes Instrument (verschiedene Untersuchungsmethoden, verschiedene Organsysteme) nicht durch adäquate, vom pU vorgelegte Studien belegt ist.</p> <p>Patientenrelevanz liegt weder für das komplette noch für das partielle Ansprechen, definiert durch die IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>, vor. Bei den Kriterien handelt es sich um auf bildgebenden Verfahren und auf Biopsien beruhende Erhebung von Größenmaßen und Laborparametern/Biomarkern. Diese sind durch den Patienten überwiegend nicht selbst spürbar. Zusammenhänge zwischen ihnen und den vom Patienten wahrnehmbaren Merkmalen (z. B. Lebensjahre, Symptomatik, Lebensqualität, Einschränkungen in den Verrichtungen des täglichen Lebens ...) i. S. einer Surrogat-Validierung wurden nicht nachgewiesen.</p>

Alle vom pU eingebrachten Endpunkte der Kategorie „Morbidität“ gehen auf die IWG *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* (Cheson et al., 2007) zurück. Diese Endpunkte sind: Dauer des Ansprechens (DOR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechrates (ORR).

Deren Beurteilung beruht auf klinischen Merkmalen, die mit bildgebenden Verfahren (PET/CT-Scans), die durch einen Arzt oder ein unabhängiges Bewertungskomitee (*independent review committee*; IRC) ausgewertet werden. Gemäß Studienbericht erhielt das IRC, die Firma BioClinica, Newton, PA (USA), als zentrale Stelle alle Daten aus bildgebenden Verfahren und interpretierte die Scans (CSR, S. 34).

Das Gesamtansprechen als komplettes oder partielles Ansprechen (CR oder PR), die DOR, das PFS und die TTR waren wie folgt definiert (vgl. Tab. 9).

Tabelle 9: Leitlinie zur Definition des Ansprechens (IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma)

Definitionen	klinische Merkmale		
	Lymphknoten	Milz, Leber	Knochenmark

vollständiges Ansprechen (complete response, CR)	Verschwinden jeglicher nachweisbarer/ ersichtlicher Erkrankung	a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung, Masse jeglicher Größe zugelassen, solange PET-negativ b) FDG-avid oder PET-negativ variierend, Rückbildung zur normalen Größe über CT	nicht ertastbar, keine Knoten mehr	nach wiederholter Biopsie keine Infiltration mehr; wenn nicht ermittelbar über eine Morphologie, dann negative Immunhistochemie
partielles Ansprechen (Partial response, PR)	Rückgang der messbaren Erkrankung und keine neuen erkrankten Regionen	Rückgang der Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser (SPD) der sechs am stärksten vergrößerten Lymphknoten um mindestens 50 % a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung, mindestens 1 PET-positiv von vorher betroffenen Regionen b) variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Rückbildung über CT	Rückgang der Knoten um mindestens 50 % des SPD, keine Größenzunahme	keine Berücksichtigung, wenn positiv vor der Behandlung; Spezifikation des Zelltypen
Definitionen		klinische Merkmale		
		Lymphknoten	Milz, Leber	Lymphknoten
stabile Erkrankung (stable disease, SD)	Nichterreichen eines CR oder PR	a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung, PET-positiv von vorher betroffenen Regionen, keine neuen betroffenen Regionen über CT	-	-

		oder PET b) variierendes FDG-avid oder PET-negativ, keine Veränderungen in der Größe vorheriger Läsionen über CT		
rezidierte Erkrankung (relapsed disease / progressive disease [after PR, SD])	-	neue Manifestation > 1,5 cm in jeglicher Axis, mindestens 50 % Zunahme des SPD bei mindestens 1 Knoten oder mindestens 50 % Zunahme des längsten Durchmessers eines vorherigen Knotens > 1 cm der kürzesten Axis; PET-positive Manifestation (über FDG-avid oder bereits vor der Behandlung)	Größenzunahme > 50 % vom Nadir des SPD vorheriger Läsionen	Rezidiv oder neue Manifestation

Quelle: Dossier Modul 4B (S. 75), Studienprotokoll (S. 69) nach Cheson et al. (2007)

Die Tabelle 10 weist die Beschreibung und Bewertung des Endpunktes „Lebensqualität“ auf, der mit einem Instrument, dem *European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30* (EORTC QLQ-C30), multidimensional erhoben wurde.

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“

Lebensqualität	
Endpunkt	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität. EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen generiert werden:

Lebensqualität	
	<p>fünf funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion)</p> <p>eine globale Skala (allgemeiner Gesundheitszustand)</p> <p>drei Multi-Item-Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz)</p> <p>sechs Single-Item-Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten).</p> <p>Die Skalenwerte wurden gemäß des <i>EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals</i> in einen Wertebereich von 0 bis 100 linear transformiert. Eine höhere Punktezahl entspricht einer besseren <i>Lebensqualität</i> in den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitskala bzw. schlechterer <i>Lebensqualität</i> in der Symptomskala.</p> <p>Nach Angaben des pU im Dossier ist der EORTC QLQ-C30 ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität.</p> <p>Präspezifizierte Erhebungszeitpunkte waren: Baseline (Screening), Tag 1 von Zyklus 3, 5, 7 und anschließend jeder dritte folgende Zyklus.</p> <p>Gemäß Dossier werden die Ergebnisse in Form sowohl von absoluten Skalenwerten (Mittelwerte, Standardabweichungen) als auch als Veränderung bei Zyklus 10 und Zyklus 22 jeweils im Vergleich zur <i>Baseline</i> in folgenden Dimensionen des EORTC QLQ-C30 zu allen Skalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • allgemeiner Gesundheitszustand, • physischer, sozialer und kognitiver Funktionsfähigkeit, • Rollenfunktion, • emotionales Befinden, • Müdigkeit, • Schmerz, • Übelkeit und Erbrechen, • Dyspnoe, • Insomnie, • Appetitlosigkeit, • Obstipation, • Diarrhoe und • finanzielle Belastung. <p>Die aktuellste Version des EORTC QLQ-C30 ist Version 3.0, die auch bei der Erhebung im Rahmen der vorliegenden Studie eingesetzt worden ist.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU führt aus, dass aufgrund der Schwere der Erkrankung des refraktären/ rezidivierenden MCL ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bzw. eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Krebstherapie von zentraler Bedeutung ist.</p> <p>Die Auswahl des Instrumentes EORTC QLQ-C30 wurde nicht begründet.</p> <p>Gemäß pU wurde in der zugrundeliegenden Validierungsstudie für den EORTC QLQ-C30 bei der Beantwortung fast aller Items eine Übereinstimmung zwischen Studiendurchführenden und Patienten beobachtet (Groenvold et al., 1997). Die mediane Übereinstimmung über alle Items sowie das mediane Kappa betrug 0,85. Kappa ist ein Koeffizient, mit dem die Übereinstimmung nominaler Skalen gemessen werden kann (Cohen, 1960). Ein Wert von 1 stellt eine vollkommene</p>

Lebensqualität	
	<p>Korrelation (Übereinstimmung) dar, 0 zeigt, dass keine höhere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann, und kleiner als 0 bis -1, dass eine geringere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann (Groenvold et al., 1997). Damit sind die Werte dieser Validierungsstudie als <i>hoch</i> einzuschätzen. Dies unterstreicht die Validität des EORTC QLQ-C30 (Groenvold et al., 1997). Die <i>Test-Retest</i>-Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde in einer norwegischen Studie nachgewiesen (Hjermstad et al., 1995).</p> <p>Im CSR sind weitere Informationen zu den Eigenschaften und der Verwendung des EORTC QLQ-C30 aufgeführt (siehe unten – Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz).</p> <p>Nach Studienprotokoll (S. 42) war geplant, dass die Werte, die fehlenden Werte und die standardisierten Werte entsprechend dem EORTC User Manual gebildet werden. Zu jedem Messzeitpunkt sollten die absoluten Werte und die Veränderungswerte im Vergleich zur Baseline sowohl für die Subskalen als auch für den Gesamtscore dargestellt werden.</p> <p>Bei dem EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Studie PCYC-1112-CA wird die Version 3.0 des EORTC QLQ-C30 verwendet.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet fünf Funktionsskalen (körperliche, rollenspezifische, emotionale, kognitive und soziale Funktionsfähigkeit), drei symptomorientierte Skalen (Erschöpfung, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz) und eine Skala für den globalen Gesundheitszustand. Darüber hinaus beinhaltet er sechs weitere Einzelbegriffe (Dyspnoe, Schlafstörung, Appetitmangel, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten). Die Patienten beantworten diese Fragen, indem sie auf einer 4-stufigen Nominalskala („trifft überhaupt nicht zu“ bis „trifft sehr zu“) das für sie jeweils Zutreffende ankreuzen.</p> <p>Den Fragen zum globalen Gesundheitszustand liegt eine 7-stufige lineare Analogskala zugrunde, die von „sehr schlecht“ bis zu „ausgezeichnet“ reicht. Das Ergebnis zeigt sich in Form einer Anordnung von 15 Subskalen, die aus fünf Funktionsskalen, neun Symptomskalen und einer Skala für den globalen Gesundheitsstatus besteht. Die Ergebnisse aller Skalen und Einzelbegriffe werden nach den Richtlinien der EORTC logarithmiert und erstrecken sich in einem Wertebereich von 0 bis 100. Höhere Werte in der Funktionsskala bedeuten ein besseres oder gesünderes Funktionsniveau. Ebenso verhält es sich beim globalen Gesundheitszustand, bei dem ebenfalls eine hohe Punktzahl eine hohe Lebensqualität widerspiegelt. Im Gegensatz dazu zeigen hohe Werte in der Symptomskala und den Einzelbegriffen eine starke Symptombelastung und demnach eine schlechtere Lebensqualität (Aronson et al., 1993).</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definition und die Erhebung des Endpunkts sind nachvollziehbar und sachgerecht. Gleichwohl muss angemerkt werden, dass weder in der PCYC-1104-CA noch in den Entwicklungsunterlagen zum EORTC QLQ-C30 die Erhebungsmodalitäten vollständig und transparent genannt sind. Insofern können die Generierungsbedingungen der Daten nicht bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Dies trifft insbesondere auch auf eventuelle Maßnahmen zur Verminderung krankheitsbedingter Antwortausfälle zu.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 gilt als valides Instrument (Aronson, 1993; Bjordal, 2000). Des Weiteren wurde der EORTC QLQ-C30 in zahlreichen onkologischen Indikationen eingesetzt, darunter auch bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (Catovsky et al., 2007, Doorduyn, 2005, Holzner et al., 2004).</p>

Lebensqualität	
	<p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p> <p>Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA.</p> <p>Im CSR, S. 31, verweist der pU darauf, dass die Entwickler des EORTC QLQ-C30 (Fayers et al., 2001) für die Bewertung der klinischen Bedeutsamkeit der funktionalen und Symptomskala einen intrasubjektiven Veränderungswert von mindestens 5 bis 10 Punkte als moderate, von 20 Punkten als größte Veränderung vorschlagen. Dies geht auf die Ergebnisse von Validierungsstudien bei Brust- und Lungenkrebspatienten zurück (Aaronson et al., 1993, Osoba et al., 1998). Aus ihnen geht – die gesamte Güte des Instruments betreffend – hervor, dass es sich beim EORTC QLQ-C30 um ein validiertes Messinstrument handelt, das die Lebensqualität adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag.</p> <p>Laut der vom pU vorgelegten Studie von Aaronson et al. wird die Lebensqualität adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen dargestellt (Aaronson, 1993). In der vom pU eingereichten Validierungsstudie von Groenvold et al. 1997 wurde die Fragestellung untersucht, ob die einzelnen Items des Fragebogens von Patienten und Forschungspersonal in gleicher Weise interpretiert werden. Insgesamt wurden 95 Patienten, die an Krebs erkrankt waren, untersucht. Es zeigte sich bei fast allen Items eine Übereinstimmung in der Interpretation der Items zwischen Studiendurchführenden und Patienten (Kappa=0,85, Range [0,49; 1,00]).</p> <p>Kritisch anzumerken ist allerdings, dass die vom pU vorgelegte Validierungsstudie nicht speziell für Patienten mit MCL validiert wurde und ausschließlich Patienten mit Brustkrebs und gynäkologischen Krebserkrankungen einschloss. Die vom pU vorgelegte norwegische Validierungsstudie von Hjerstad et al. 1995 untersuchte die Test-Retest-Reliabilität des EORTC QLQ-C30 an Krebspatienten. Die Test-Retest-Reliabilität wurde anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten gemessen und war für alle Funktionsskalen hoch (kognitive Funktion und Rollenfunktion $r=0,82$, körperliche Funktion $r=0,91$). Ebenfalls kritisch anzumerken ist die Zusammensetzung der Patientenpopulation, die lediglich zu 9 % aus Patienten bestand, die an einem malignen Lymphom erkrankt waren.</p> <p>Für spezifische Krankheitsentitäten entwickelte die EORTC-Gruppe 19 Module, weitere 18 Module befinden sich gemäß der Proqolid-Datenbank (www.proqolid.com, letzter Zugriff: 05.01.2015) im fortgeschrittenen Entwicklungsstadium. Darunter befindet sich allerdings kein Modul für MCL.</p> <p>Weitere Zweifel an der Validität ergeben sich aus folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Instrumentenentwicklung und Dimensionenbildung erfolgte auf der Basis eines Literaturreviews, danach wurden die Dimensionen rein statistisch gebildet. • Die Konzeptualisierung des Fragebogens erfolgte ohne dokumentierte Patientenbeteiligung. Insofern ist unklar, wie patientenrelevant – z. B. durch Einbeziehung von Patienten in die Itemfindung – das Instrument wirklich ist. • Es liegt keine Studie zur Kriteriumsvalidität vor. • Die Interpretation der Änderungswerte (Osoba et al., 1998) ist nicht bei MCL-Patienten ermittelt worden, sondern bei Brustkrebs- und

Lebensqualität	
	<p>Lungenkrebspatienten unter Chemotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es liegen kaum Informationen zu den optimalen Einsatzbedingungen für das Instrument vor.

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie „Unerwünschte Ereignisse“

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<p>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</p>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Erfassung unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) erfolgte nach Angaben des Dossiers gemäß der NCI CTCAE-Kriterien (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, Version 4.0).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übersicht über Gesamthäufigkeiten unerwünschter Arzneimittelereignisse • unerwünschte Ereignisse • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE \geq CTC-Grad 3 • Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation „Preferred Term“ (PT) • unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> schwere Blutung (Blutungen \geq CTC-Grad 3 oder höherer Schweregrad oder welche, die in folgenden Befunden resultieren: intraokulare Blutungen, welche einen Sehverlust nach sich ziehen, die Notwendigkeit der Transfusion von ≥ 2 Einheiten roter Blutkörperchen oder einer entsprechenden Menge des gesamten Blutes, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Darüber hinaus werden intrakranielle Blutungen (einschließlich Subduralhämatome, Epiduralhämatome und intrazerebrale Blutungen) jeglicher Schweregrade als schwere Blutungen angesehen. <p>Die Nebenwirkungen wurden anhand der folgenden Variablen operationalisiert:</p> <p><u>Übersicht über unerwünschte Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jegliches unerwünschtes Ereignis jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten jegliches unerwünschtes Ereignis \geq CTC-Grad 3 <p><i>unerwünschte Ereignisse \geq CTC-Grad 3 mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie

Unerwünschte Ereignisse	
	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie • Anämie • Pneumonie • Bauchschmerzen • Vorhofflimmern • Diarrhoe <p><i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ≥ CTC-Grad 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 %:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie • Vorhofflimmern • Harnwegsinfektionen <p><i>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung <p>Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung aufgetreten sind, wurden für jede Behandlungsgruppe separat mittels <i>Preferred Term</i> (MedDRA Version 15.1) dargestellt.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll (S. 41) wurden zusätzlich die Häufigkeit und die Beziehungen zur Studienmedikation erfasst. Auswertungen erfolgten quer- und längsschnittlich.</p> <p>Die Validität der Nebenwirkungen begründet der pU damit, dass die Endpunkte zur Verträglichkeit nach den NCI-CTCAE-Kriterien, die als internationaler Standard gelten, erfasst wurden.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich nach Angaben des pU im Dossier Modul 4B (S. 34) daraus, dass alle Arzneimittel neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper ausüben. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen sei abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.</p> <p>Das Auftreten unerwünschter Ereignisse könne zu einer Veränderung der ursprünglich gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen, womit eine Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen kann. Zudem könnten unerwünschte Ereignisse die Compliance vermindern und auf diese Weise mittelbar die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs reduzieren.</p> <p>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen, aber auch speziell im Hinblick auf Arzneimittel zu Behandlung des MCL könnten zudem in Abhängigkeit von ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigen. Die Lebensqualität könnte dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst werden, während mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und einer Progredienz der Grunderkrankungen auftreten könnten.</p>
Einschätzung	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u>

Unerwünschte Ereignisse	
zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Die Definition und die Operationalisierung des Endpunkts sind nachvollziehbar. Sie entsprechen einem international anerkannten Standard.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p>

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL) wurden 115 Patienten im Zeitraum vom 15. Februar 2011 bis zum 21. März 2012 eingeschlossen.

Das Patientenkollektiv wurde – entsprechend der Studienplanung – an vorhandener bzw. nicht vorhandener Bortezomib-Vorbehandlung ausgerichtet.

Von den 115 eingeschlossenen Patienten erhielten vier Patienten die Studienmedikation nicht. Als Gründe werden rapide Krankheitsprogression (n=3) und administrative Gründe (n=1) genannt.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 8,3 Monate. 51 Patienten (46 %) wurden > 1 Jahr behandelt und 29 (26 %) setzten ihre Behandlung in der Langzeitstudie über mehr als zwei Jahre fort. Gemäß dem Addendum zum Studienbericht wurden in die finale Analyse (Datenschnitt nach 24 Monaten zum 03. März 2014) 46 von 111 Patienten (41 %) einbezogen, die noch unter Behandlung waren. Die Behandlungsdauer bei finaler Analyse betrug durchschnittlich 12 Monate bei großer Streuung (Spannweite: 1 bis 30 Monate) (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Allgemeine Angaben in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

PCYC-1104-CA	Primäre Analyse (basierend auf Daten bis zum 26.12.2012) n (%)	Finale Analyse (basierend auf Daten bis zum 03.03.2014) n (%)
eingeschlossene Patienten	115	115
gesamte behandelte Population	111 (100)	111 (100)
Primärer Grund für Studienabbruch		
Tod	41 (36,9)	54 (48,6)
Lost to follow-up	2 (1,8)	3 (2,7)
Rücknahme der Einwilligung	8 (7,2)	9 (8,1)
Entscheidung des Sponsors	0	16 (14,4)
noch unter Behandlung	46 (41,4)	29 (26,1)
Gründe für Studienabbruch		
unerwünschtes Ereignis	9 (8,1)	12 (10,8)
ärztliche Entscheidung	3 (2,7)	3 (2,7)
Fortschreiten der Erkrankung	49 (44,1)	62 (55,9)
Tod	4 (3,5)	5 (4,5)

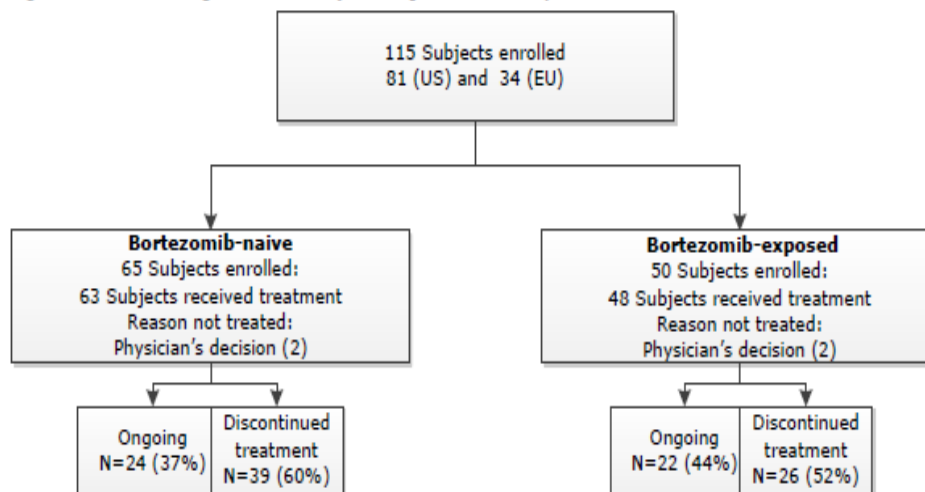
PCYC-1104-CA		Primäre Analyse (basierend auf Daten bis zum 26.12.2012) n (%)	Finale Analyse (basierend auf Daten bis zum 03.03.2014) n (%)
Behandlungsdauer (Monate)			
	MW (STD)	9,6 (6,5)	12,7 (10,0)
	Median (Spannweite)	8,3 (0,7-21,4)	8,3 (1-30)

Quelle: CSR (S. 38; 132), CSR-Addendum

Wie in Abbildung 2 dargestellt, wurde bei 111 der 115 eingeschlossenen Patienten mit der Behandlung mit Ibrutinib begonnen. In die Extensionsphase (nach primärer Analyse) wurden 46 Patienten eingeschlossen. Dabei waren Bortezomib-vorbehandelte Patienten anteilig häufiger vertreten als Bortezomib-naive Patienten.

Abbildung 2: Ablaufdiagramm der Studie PCYC-1104-CA

Figure 1: Flow Diagram of the Subjects Disposition in Study PCY-1104-CA



Quelle CSR S. 37, Datenschnitt: primäre Analyse (26.12.2012)

Auswertungspopulationen

Für die Endpunktauswertungen wurde die Gesamtbehandlungsstichprobe („*all treated population*“) verwendet. Diese bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis Ibrutinib erhalten haben.

Folgende weitere, hier relevante Populationen wurden gebildet (Studienprotokoll, S. 39, CSR, S. 32):

- *All enrolled population*: alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden,

- *Safety population*: entspricht der *all treated population*,
- *Intent-to-treat-(ITT)-population*: alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden,
- *Per-protocol-(PP)-population*: alle eingeschlossenen Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten und bei denen ≥ 1 Tumor Response Assessment nach Behandlung durchgeführt wurde.

Gemäß Studienprotokoll (S. 39) wird die PP- und die ITT-Population für die Analyse der Effektivitätspunkte herangezogen, die Sicherheitspopulation für die Analyse der Sicherheitsaspekte genutzt.

Studienmedikation

Gemäß Dossier, Modul 4B, sowie dem CSR wurde 560 mg Ibrutinib oral einmal täglich über eine Zykluslänge von 28 Tagen gegeben. Sofern mehrere Behandlungszyklen erfolgten, wurde die Dosis – bis auf die oben dargestellten Ausnahmen – beibehalten.

Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. Das Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder eine Beendigung der Therapie im Ermessen des Prüfarztes konnte ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie rechtfertigen.

Die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer erfolgte bis

- zu ihrem Tod,
- *lost to follow-up*,
- zum Widerruf des *informed consent* oder
- zum Ende der Studie.

Die Tabelle 13 bildet wesentliche Parameter der Dosierung in der Studie PCYC-1104-CA ab. Die gegebenen Tagesdosen entsprechen im Wesentlichen der Zulassung. Allerdings variieren die Werte zum Teil beträchtlich (Tagesdosis variiert um den Faktor 2 bei der Spannweite).

Die Dosierung wurde gemäß Studienbericht (Datenschnitt 26. Dezember 2012) bei 45 Patienten (40,5 %) während der Studie geändert. In 16 Fällen (14,4 %) wurde eine Dosisreduktion durchgeführt, in 44 Fällen (39,6 %) wurde eine Dosierungsunterbrechung (*dose withholding*, definiert als eine fehlende Dosis an mindestens sieben aufeinanderfolgenden Tagen) dokumentiert.

Gemäß CSR-Addendum, Tabelle 1.2., befinden sich bei finaler Analyse die Dosierungen sowie Dosierungsreduktionen bei Bortezomib-vorbehandelten und Bortezomib-naiven Patienten auf einem ähnlichen Niveau. Ergebnisse einer statistischen Testung auf Unterschiede liegen nicht vor.

Tabelle 13: Charakterisierung der Dosierung der Studienmedikation in PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

	Primäre Analyse (26.12.2012) n=111	Finale Analyse (03.03.2014) n=111
kumulierte Gesamtdosis (g)		
MW (STD)	152,22 (103,4)	199,4 (156,0)
Median (Spannweite)	125,4 (11,8-338,8)	128,2 (11,8-486,1)
durchschnittliche Tagesdosis (mg/d)		
MW (STD)	522,5 (59,5)	519,8 (60,1)
Median (Spannweite)	550,0 (277,7-566,7)	547,0 (277,7-566,7)
relative Dosisintensität (%)¹		
MW (STD)	93,3 (10,6)	92,8 (10,7)
Median (Spannweite)	98,2 (49,6-101,2)	97,8 (49,6-101,2)
jegliche Dosisreduktion n (%)	16 (14,4)	19 (17,1)
Reduktion um ein Level einmalig	11 (9,9)	12 (10,8)
Reduktion um ein Level zweimalig	5 (4,5)	7 (6,3)

¹) Die relative Dosisintensität wurde berechnet als Quotient der relativen (%) kumulierten erhaltenen Dosis und der geplanten kumulierten Gesamtdosis.

Quelle: CSR Addendum

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 12,7 Monate und lag in der Gruppe der Bortezomib-vorbehandelten Patienten etwas höher als in der Gruppe der Bortezomib-naiven Patienten (vgl. Tab. 14).

Tabelle 14: Behandlungsdauer und -kontinuität in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

	Bortezomib-naiv (n=63)	Bortezomib-vorbehandelt (n=48)	Gesamtstichprobe (n=111)
Behandlungsdauer (Monate)			
MW (STD)	11,9 (9,98)	13,8 (10,09)	12,7 (10,02)
Median (Spannweite)	7,4 (1-30)	12,0 (1-30)	8,3 (1-30)
bis zu 6 Monaten	29 (46,0)	16 (33,3)	45 (40,5)
6 Monate bis zu 12 Monaten	7 (11,1)	8 (16,7)	15 (13,5)
mehr als 12 Monate	27 (42,9)	24 (50,0)	51 (45,9)

	Bortezomib-naiv (n=63)	Bortezomib- vorbehandelt (n=48)	Gesamtstichprobe (n=111)
Primärer Grund für Nichtfortsetzung der Studie n (%)			
UE	5 (7,9)	7 (14,6)	12 (10,8)
Arztentscheidung	1 (1,6)	2 (4,2)	3 (2,7)
progressive Erkrankung	39 (61,9)	23 (47,9)	62 (55,9)
Einwilligungsrücknahme	3 (4,8)	2 (4,2)	5 (4,5)
Fortführung in die Extensionsstudie n (%)	15 (23,8)	14 (29,2)	29 (26,1)

Quelle: CSR Addendum, Tabelle 1.1 (Datenschnitt: 03.03.2014)

2.6.1 Gesamtüberleben

Bei finaler Analyse (Datenschnitt: 03. März 2014) betrug das mediane Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation 22,5 Monate (95 %-KI: 13,7-n. e.) (vgl. Tab. 15). Die mediane Studiendauer betrug dabei 26,7 Monate. Die Daten waren zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts zensiert. Lost-to-follow-up-Patienten waren zensiert zu dem Datum, zu dem ihre letzten Daten erfasst worden waren.

Von 111 Studienteilnehmern waren bei finaler Analyse 54 Patienten (48,6 %) zum Studienende verstorben. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 47,3 % (95 %-KI: 37,1-56,8).

Tabelle 15: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

PCYC-1104-CA	N	Verstorbene n (%)	Gesamtüberleben ¹⁾		
			Median (Monate)	95 %-KI	Rate nach 24 Monaten % (95 %-KI)
Gesamtüberleben (OS)					
Gesamtstichprobe	111	54 (48,6)	22,5	13,7-n. e.	47,3 (37,1-56,9)

PCYC-1104-CA	N	Verstorbene n (%)	Gesamtüberleben ¹⁾		
			Median (Monate)	95 %-KI	Rate nach 24 Monaten % (95 %-KI)
Teilstichprobe: Bortezomib-naiv	63	33 (52,4)	21,6	10,0-n. e.	40,8 (27,6-53,6)
Teilstichprobe: Bortezomib-vorbehandelt	48	21 (43,8)	n. e.	13,2-n. e.	56,5 (41,0-69,4)

Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

Abkürzungen: KI -n. e. not estimable (nicht schätzbar)

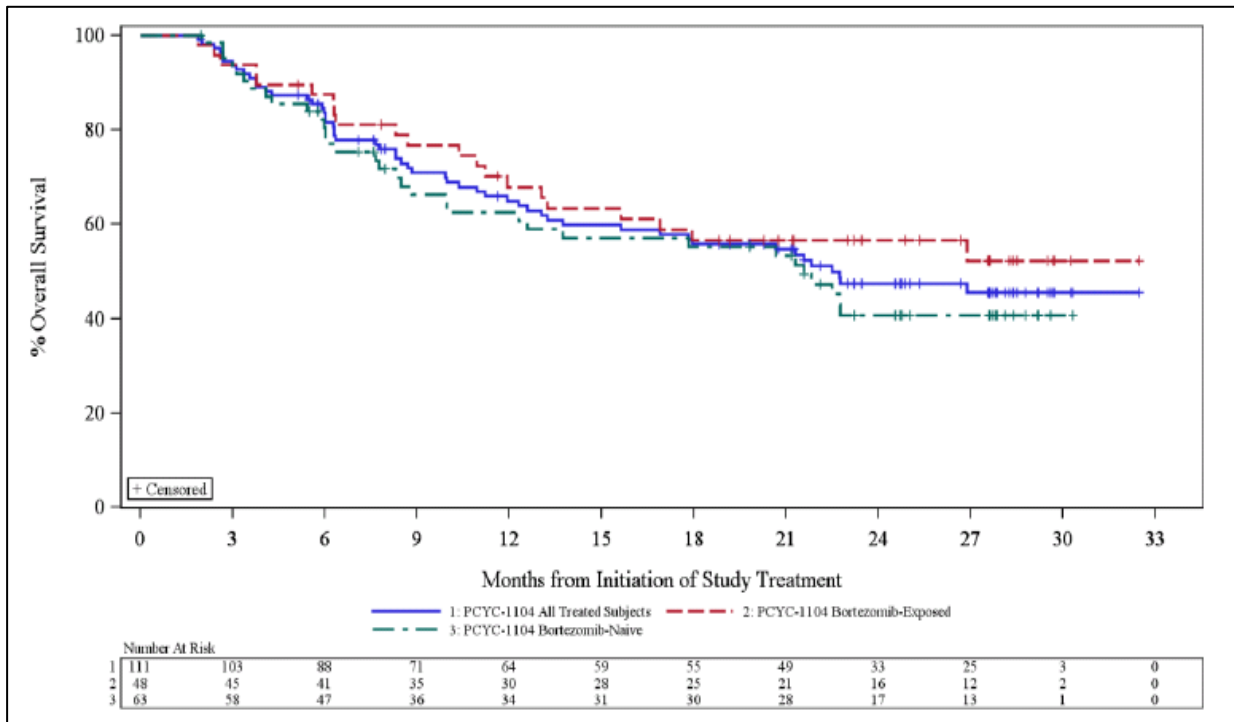
Quelle: CSR-Addendum (Tabelle 2.5) entnommen.

1) Kaplan-Meier Produkt-Limit-Schätzer

In der Abbildung 3 sind die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für die Gesamtstichprobe und die beiden Teilstichproben dargestellt.

Daten von 70 Patienten wurden zensiert. Die Zensierung der Daten für Gesamtüberleben erfolgte bei 2 Patienten (5,1 %) als *Lost to Follow-Up*, bei 60 Patienten (85,7 %) als *Study-cut-off* und bei 8 Patienten (11,4 %) infolge Rücknahme der Zustimmung. Die Zensierung erfolgte in der Bortezomib-vorbehandelten Gruppe im Verhältnis zur Bortezomib-naiven Gruppe ausgewogen (vgl. CSR, S. 312).

Abbildung 3: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)



Quelle: CSR-Addendum, Abbildung 2

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Mit der Subgruppenanalyse wurde geprüft, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie oder das Auftreten von Nebenwirkungen hat (vgl. Tab. 16). Für die Wirksamkeitsendpunkte – wie das Gesamtüberleben – wurden Wald-Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Die Ergebnisse für OS sind in Tabelle 16 dargestellt, wobei Analysen nur für diejenigen Merkmale dargestellt sind, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufwiesen (p -Wert für Interaktion $< 0,2$).

Demnach ist die Überlebensrate für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung bei Studienbeginn um fast die Hälfte gegenüber der Gruppe ohne fortgeschrittene Erkrankung reduziert. Eine höhere Tumormasse senkt die Überlebensrate ebenfalls um die Hälfte. Ebenso ist die Überlebensrate in Europa um nahezu die Hälfte gegenüber den USA-Patienten erniedrigt.

Bortezomib-Vorbehandlung führt zu keinem signifikant unterschiedlichen Wert beim Gesamtüberleben im Vergleich zur Nicht-Vorbehandlung mit Bortezomib.

Tabelle 16: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL) (Darstellung nur für Merkmale, für die Hinweise oder Belege für Effektmodifikation vorliegen)

PCYC-1104-CA	Behandlungseffekt HR (95 %-KI) p-Wert ¹
fortgeschrittene Erkrankung bei Baseline (ja/nein)	1,968 (1,013-3,824) p=0,046
Tumormasse Durchmesser bis 5 cm vs. ab 5 cm	0,546 (0,320-0,934) p=0,0272
Region (USA vs. Europa)	0,527 (0,303-0,917) p=0,0235

Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

1) p-Wert basiert auf Typ-III-Quadratsummen, Wald-Chi-Quadrat-Test

Quelle: CSR-Addendum

Morbidität

Von den Endpunkten der Morbidität wird für die Dossierbewertung das „Gesamtansprechen“ (primärer Endpunkt) beschreibend dargestellt, wenngleich er als nicht patientenrelevant eingeschätzt wurde und deshalb in der Gesamtbewertung nicht verwendet wird.

Gesamtansprechen (ORR)

Der primäre Endpunkt der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL) bestand in der Ermittlung der Rate des Gesamtansprechens (ORR) durch Untersucher-Assessment oder durch IRC-Assessment.

Ein partielles oder komplettes Ansprechen nach IRC-Assessment zur finalen Analyse (Datenschnitt: 03. März 2014) wurde bei 76 Patienten (Gesamtansprechrates ORR=68,5 %) (95 %-KI: 59,0 %-77,0 %) beobachtet.

Die Übereinstimmung (Konkordanz) zwischen Untersucher- und IRC-Assessment liegt bei 94,7 %. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der finalen Analyse (Datenschnitt 03. März 2014) aufgeführt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und aufgrund der hohen Übereinstimmung zwischen IRC und Untersucher werden für die Teilstichproben lediglich die Ergebnisse des Untersucher-Assessments abgebildet.

Tabelle 17: Ergebnisse zur Morbidität in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL) – IRC Assessment Daten

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv	Bortezomib-vorbehandelt	Gesamtstichprobe	
	(n=63)	(n=48)	(n=111)	
	Untersucher-Assessment			IRC-Assessment
Gesamtansprechrates (ORR)¹⁾				
Gesamtansprechrates n (%)	43 (68,3)	31 (64,6)	74 (66,7)	76 (68,5)
(95 %-KI)	(55,3 %-79,4 %)	(49,5 %-77,8 %)	(57,1 %-75,3 %)	(59,0 %-77,0 %)
CR (95 %-KI)	13 (20,6)	12 (25,0)	25 (22,5)	28 (25,2)
n (%), 95 %-KI)	(11,5 %-32,7 %)	(13,6 %-39,6 %)	(15,1 %-31,4 %)	(17,5 %-34,4 %)
PR				
n (%)	30 (47,6)	19 (39,6)	49 (44,1)	48 (43,2)
SD				
n (%)	8 (12,7)	9 (18,8)	17 (15,3)	15 (13,5)
Relapsed/PD				
n (%)	12 (19,0)	7 (14,6)	19 (17,1)	11 (9,9)
not evaluable ²⁾	0	1 (2,1)	1 (0,9)	9 (8,1)

Datenschnitt zum 03.03.2014 (finale Analyse), *all treated population*

1) Berechnungen basieren auf der exakten Binomialverteilung

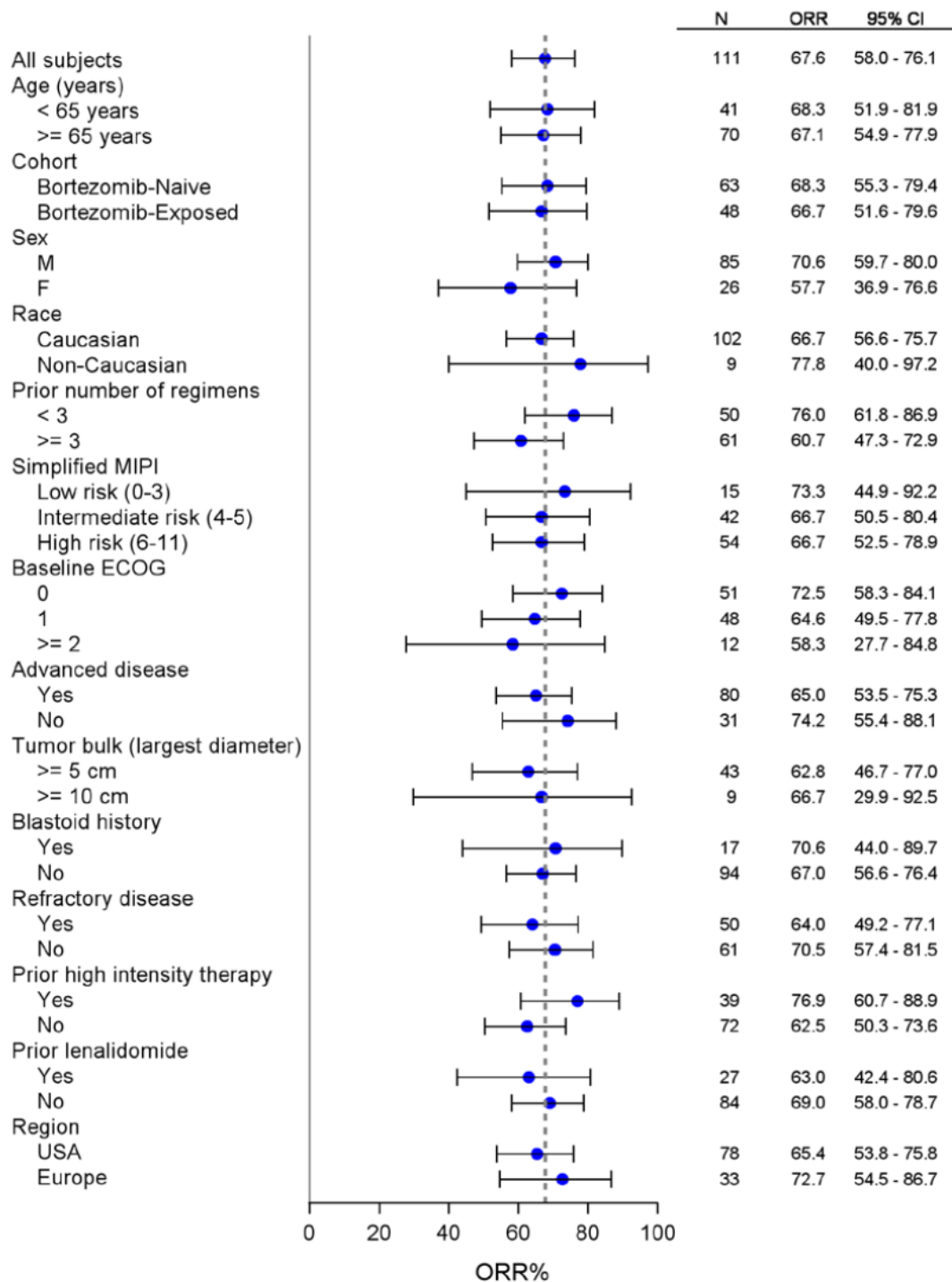
2) kein Nach-Baseline-Assessment

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR)

Mit der Subgruppenanalyse wurde mittels Wald-Chi-Quadrat-Test geprüft, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie oder das Auftreten von Nebenwirkungen hatte. Für die Wirksamkeitsendpunkte – wie das Gesamtüberleben – wurden Wald-Chi-Quadrat-Tests durchgeführt.

Bei keinem Subgruppenmerkmal konnte eine Effektmodifikation in Bezug auf ORR gezeigt werden (Odds Ratios sind nicht signifikant) (vgl. auch Abb. 4).

Abbildung 4: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)



All treated population, Untersucher-Assessment-Daten

Datenschnitt: primäre Analyse (26.12.2012)

Quelle: CSR, S. 61

Lebensqualität

Die Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-C30 war als supportiver Endpunkt präspezifiziert und wurde protokollgemäß erhoben. Da ein MCL-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30 (noch) nicht existiert, wurde in der Studie PCYC-1104-CA ein indikationsfremdes Instrument eingesetzt.

Alle Skalen- und Einzelitemwerte des EORTC QLQ-C30 sind auf einen Wertebereich zwischen 0 und 100 linear transformiert, wobei hohe Werte bei den Funktionsskalen (körperliche, kognitive, emotionale, soziale und Rollenfunktion mit 15 Items) und der Skala zum globalen Gesundheitszustand / zur Lebenszufriedenheit (2 Items) eine hohe Lebensqualität abbilden. Hingegen bilden hohe Werte der drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerz mit 7 Items) eine höhere Symptomausprägung ab. Alle Items gehen ungewichtet in den jeweiligen Skalenwert ein.

Daneben werden sechs Einzelitems für Symptome erfasst (Kurzatmigkeit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten).

Die Ergebnisse werden zum Datenschnitt der primären Analyse (26. Dezember 2013) dargestellt.

Legt man die vom pU genannten, aber nicht für MCL validierten Bewertungsgrenzen den Funktionsskalen und Symptomskalen zugrunde, geht man bei 5 bis 10 Differenzpunkten von einer kleinen Änderung, zwischen 10 und 20 Punkten von einer mittleren Änderung und von mehr als 20 Punkten von einer großen Änderung aus (EORT-Manual, Osoba et al., 1998). Allerdings wurden diese Werte nicht mit dem Ziel entwickelt, klinische relevante Veränderungswerte für den EORTC QLQ-C30 zu ermitteln, sondern zur Konstruktion eines *Subjective Significance Questionnaire* (SSQ) für Brust- und Lungenkrebspatienten verwendet (Fayers et al., 2001).

Die Daten des EORTC QLQ-C30 liegen für Baseline sowie in den Zyklen 3, 5, 7, 10, 13, 16, 19 und 22 vor. Der pU stellte im Dossier, Modul 4B Daten zu Baseline, Zyklus 10 und Zyklus 22 dar. Die Auswahl dieser Messzeitpunkte ist nicht begründet. Gleichwohl besteht auch kein Anhaltspunkt, der gegen diese Auswahl spricht. Allerdings ist die Zahl der Fälle mit auswertbaren Daten im Zyklus 22 (n=6) gegenüber Baseline (n=100) und Zyklus 10 (n=51) deutlich reduziert und damit die Aussagekraft eingeschränkt. Zusätzlich wurden deshalb die Daten zum Zyklus 16 (entspricht ca. 15 Monaten, n=31) herangezogen.

Die Quote zwischen tatsächlich erfolgtem Rücklauf und erwartetem Rücklauf lag in allen Zyklen und allen Skalen jeweils über 85 %. Eine weiterführende Analyse zu den Gründen des Abbruchs liegt nicht vor. Maßnahmen zur Erhöhung des Rücklaufs sind nicht berichtet (vgl. Tabelle 18).

Tabelle 18: Rücklaufquote bei der Erhebung der EORTC QLQ-C30

Zyklus	Bortezomib-naiv n (%)			Bortezomib-vorbehandelt n (%)			Gesamtstichprobe n (%)		
	erwartet	erhalten	fehlend	erwartet	erhalten	fehlend	erwartet	erhalten	fehlend
Baseline	63	54 (85,7)	9 (14,3)	48	46 (95,8)	2 (4,2)	111	100 (90,1)	11 (9,9)
10	27	26 (96,3)	1 (3,7)	27	25 (92,6)	2 (7,4)	54	51 (94,4)	3 (5,6)
16	17	17 (100)	0	15	14 (93,3)	1 (6,7)	32	31 (96,9)	1 (3,1)
22	2	2 (100)	0	5	4 (80,0)	1 (20)	7	6 (85,7)	1 (14,3)

all treated population, Datenschnitt: primäre Analyse (26.12.2012)

Quelle: CSR, S. 699

In Tabelle 19 werden die Werte zu den ausgewählten Erhebungszeitpunkten (Mittelwerte, Standardabweichungen) sowie die Änderungswerte (Mittelwerte, Standardabweichungen) für alle erhobenen Skalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Eine statistische Testung auf Unterschiede für abhängige Stichproben liegt nicht vor und kann demzufolge hier auch nicht dargelegt werden.

Für den allgemeinen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen liegen zur Baseline im möglichen Wertebereich von 0 bis 100 relativ hohe Werte – zwischen 74,5 und 84,0 – vor, womit eine vergleichsweise gute Gesundheit abgebildet wird. Die Änderungswerte der Zyklen 10, 16 und 22 zur Baseline fallen gering aus, wobei positive Änderungswerte in den o. g. Skalen eine positive Änderung bedeuten.

Bei keiner Skala liegt der durchschnittliche Änderungswert der Gesamtstichprobe in den ausgewählten Erhebungszeitpunkten über 10 bzw. unter 10 Punkten, die vom pU aus der Arbeit Osoba et al., 1998 als Anhaltspunkt für klinisch relevante Änderungen übernommen wurden. Ausnahmen bilden lediglich einige Vergleiche zwischen dem 22. Zyklus und Baseline, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen (n=6) nicht zuverlässig interpretiert werden können.

Damit wird deutlich, dass sich die Lebensqualität der Studienteilnehmer in den Funktionsskalen (vgl. Tabelle 19) klinisch nicht bedeutsam in den entsprechenden Beobachtungszeiträumen gegenüber Studienbeginn geändert hat. Gleichwohl sind aufgrund der hohen Drop-Out-Rate Interpretationen der Ergebnisse – wenn überhaupt – dann nur mit Vorsicht möglich.

Tabelle 19: Ergebnisse zur Lebensqualität – Funktionsskalen – gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv MW (STD) n	Bortezomib- vorbehandelt MW (STD) n	Gesamtstichprobe MW (STD) n
allgemeiner Gesundheitsstatus			
Basiswert	65,3 (26,7) 54	71,9 (22,2) 46	68,3 (24,8) 100
Zyklus 10	76,9 (18,0) 26	73,7 (23,0) 25	75,3 (20,5) 51
Zyklus 16	82,3 (14,2) 16	79,2 (20,1) 14	80,8 (17,0) 30
Zyklus 22	83,3 (0,0) 2	77,1 (22,9) 4	79,2 (18,1) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	-3,5 (17,7) 24	-3,5 (25,4) 24	-3,5 (21,7) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	-1,7 (12,7) 15	3,0 (21,1) 14	0,6 (17,1) 29
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	4,2 (5,9) 2	-4,2 (17,3) 4	-1,4 (14,4) 6
Physische Funktionsfähigkeit			
Basiswert	80,5 (20,0) 54	82,3 (19,2) 46	81,3 (19,6) 100
Zyklus 10	84,9 (17,3) 26	85,3 (20,8) 25	85,1 (18,9) 51
Zyklus 16	89,4 (11,1) 17	88,6 (12,4) 14	89,0 (11,5) 31
Zyklus 22	73,3 (18,9) 2	93,3 (9,4) 4	86,7 (15,2) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	-2,5 (16,2) 24	-0,6 (23,6) 24	-1,5 (19,4) 56

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv	Bortezomib- vorbehandelt	Gesamtstichprobe
	MW (STD) n	MW (STD) n	MW (STD) n
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	0,8 (16,7) 16	2,9 (19,0) 14	1,8 (17,5) 30
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	-20,0 (18,9) 2	-1,7 (3,3) 4)	-7,8 (12,9) 6
Rollenfunktionsfähigkeit			
Basiswert	73,5 (31,8) 54	75,7 (28,0) 46	74,5 (30,0) 100
Zyklus 10	83,3 (25,8) 26	84,0 (30,2) 25	83,7 (27,8) 51
Zyklus 16	90,2 (15,7) 17	88,1 (20,1) 14	89,2 (17,5) 31
Zyklus 22	66,7 (47,1) 2	91,7 (16,7) 4	83,3 (27,9) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	-2,1 (32,0) 24	4,9 (32,8) 24	1,4 (32,2) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	4,2 (25,5) 16	7,1 (31,5) 14	5,6 (28,5) 30
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	-33,3 (47,1) 2	0,0 (0,0) 4	-11,1 (27,2) 6
Emotionale Funktionsfähigkeit			
Basiswert	79,2 (19,4) 54	79,0 (26,0) 46	79,1 (22,6) 100
Zyklus 10	81,1 (18,8) 26	84,0 (21,4) 25	82,5 (19,9) 51
Zyklus 16	84,9 (17,0) 16	89,9 (12,7) 14	87,2 (15,1) 30
Zyklus 22	95,8 (5,9) 2	91,7 (11,8) 4	93,1 (9,7) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	-3,1 (17,2) 24	2,1 (20,6) 24	-0,5 (18,9) 48

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv	Bortezomib- vorbehandelt	Gesamtstichprobe
	MW (STD) n	MW (STD) n	MW (STD) n
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	0,0 (11,4) 15	5,5 (18,7) 14	2,3 (18,8) 41
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	4,2 (5,9) 2	2,1 (10,5) 4	2,8 (8,6) 6
Kognitive Funktionsfähigkeit			
Basiswert	85,8 (20,8) 54	81,9 (24,3) 46	84,0 (22,5) 100
Zyklus 10	84,6 (17,6) 26	83,3 (24,1) 25	84,0 (20,8) 51
Zyklus 16	86,5 (20,4) 16	84,5 (19,0) 14	85,6 (19,4) 30
Zyklus 22	91,7 (11,8) 2	91,7 (16,7) 4	91,7 (13,9) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	-2,1 (14,2) 24	-0,7 (18,7) 24	-1,4 (16,4) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	4,4 (19,4) 15	-2,4 (17,1) 14	1,1 (18,3) 29
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	-8,3 (11,8) 2	0,0 (0,0) 4	-2,8 (6,8) 6
Soziale Funktionsfähigkeit			
Basiswert	76,5 (27,2) 54	77,2 (27,1) 46	76,8 (27,0) 100
Zyklus 10	89,7 (14,2) 26	82,0 (21,5) 25	85,9 (18,4) 51
Zyklus 16	85,7 (18,3) 16	85,7 (18,3) 14	90,0 (14,9) 30
Zyklus 22	83,3 (19,2) 4	83,3 (19,2) 4	83,3 (18,3) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	6,9 (17,0) 24	1,4 (24,0) 24	4,2 (20,8) 48

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv	Bortezomib- vorbehandelt	Gesamtstichprobe
	MW (STD) n	MW (STD) n	MW (STD) n
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	1,1 (16,0) 15	6,0 (35,0) 14	3,4 (26,5) 29
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	-8,3 (35,4) 2	-8,3 (16,7) 4	-8,3 (20,4) 6

Datenschnitt: primäre Analyse (26.12.2012)

Datengrundlage: *All treated population*

Anzahl der Patienten: Zyklus 10: n=51; Zyklus 16: n=32; Zyklus 22: n=6

Wertebereich: 0-100

Bei den symptombezogenen Skalen EORTC QLQ-C30 (vgl. Tab. 20) zeigen die Skalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Diarrhoe“ und „Obstipation“ zu allen Messzeitpunkten die niedrigsten Werte und somit die für Patienten nachteiligste Symptomatik an. Die Änderungswerte in allen Skalen zu allen Messzeitpunkten sind gegenüber Baseline kleiner als 10. Ausnahmen bilden bei einigen Skalen die Vergleiche zwischen Zyklus 22 und Baseline, deren Ergebnisse jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht interpretiert werden kann.

Für den Endpunkt „Lebensqualität“ liegen keine Ergebnisse aus Subgruppenanalysen vor.

Tabelle 20: Ergebnisse zur Lebensqualität – symptombezogene Skalen – gemäß EORTC QLQ-C30 in PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv	Bortezomib- vorbehandelt	Gesamtstichprobe
	MW (STD) n	MW (STD) n	MW (STD) n
Fatigue			
Basiswert	31,8 (28,8) 54	31,4 (26,5) 46	31,6 (27,6) 100
Zyklus 10	24,8 (21,6) 26	23,1 (22,9) 25	24,0 (10,0) 51
Zyklus 16	18,3 (14,7) 17	19,0 (18,7) 14	18,6 (16,3) 31

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv MW (STD) n	Bortezomib- vorbehandelt MW (STD) n	Gesamtstichprobe MW (STD) n
Zyklus 22	22,2 (15,7) 2	11,1 (15,7) 4	14,8 (15,2) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	8,1 (25,1) 24	0,0 (20,5) 24	4,1 (23,0) 41
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	0,7 (18,4) 16	-1,6 (22,6) 14	-0,4 (2,1) 30
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	5,6 (39,3) 2	2,8 (5,6) 4	3,7 (18,1) 6
Übelkeit und Erbrechen			
Basiswert	2,5 (6,8) 54	3,3 (9,0) 46	2,8 (7,9) 100
Zyklus 10	0,6 (3,3) 26	2,7 (10,4) 25	1,6 (7,6) 51
Zyklus 16	2,9 (8,8) 17	0,0 (0,0) 14	1,6 (6,6) 31
Zyklus 22	0,0 (0,0) 2	0,0 (0,0) 4	0,0 (0,0) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	0,7 (3,4) 24	0,0 (8,5) 24	0,3 (6,4) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	3,1 (9,1) 16	-1,2 (4,5) 14	1,1 (7,5) 30
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	0,0 (0,0) 2	0,0 (0,0) 4	0,0 (0,0) 6
Schmerz			
Basiswert	13,6 (21,0) 54	17,4 (21,9) 46	15,3 (21,4) 100
Zyklus 10	12,2 (19,2) 26	9,3 (14,5) 25	10,8 (16,9) 51
Zyklus 16	8,8 (12,0) 17	3,6 (9,6) 14	6,5 (11,1) 31

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv MW (STD) n	Bortezomib- vorbehandelt MW (STD) n	Gesamtstichprobe MW (STD) n
Zyklus 22	0,0 (0,0) 2	8,3 (16,7) 4	5,6 (13,6) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	4,2 (24,2) 24	-4,2 (22,7) 24	0,0 (23,6) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	0,0 (14,9) 16	-11,9 (23,0) 14	-5,6 (19,7) 30
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	0,0 (0,0) 2	4,2 (8,3) 4	2,8 (6,8) 6
Dyspnoe			
Basiswert	21,6 (31,8) 54	20,3 (26,7) 46	21,0 (19,5) 100
Zyklus 10	12,8 (19,0) 26	20,0 (27,2) 25	16,3 (23,4) 51
Zyklus 16	21,6 (20,2) 17	14,3 (17,1) 14	18,3 (18,9) 31
Zyklus 22	16,7 (23,6) 2	8,3 (16,7) 4	11,1 (17,2) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	-1,4 (20,8) 24	1,4 (34,7) 24	0,0 (28,4) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	8,3 (31,0) 16	-2,4 (24,3) 14	3,3 (28,2) 30
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	16,7 (23,6) 2	0,0 (0,0) 4	5,6 (13,6) 6
Insomnie			
Basiswert	25,9 (33,4) 54	23,9 (28,7) 46	25,0 (31,2) 100
Zyklus 10	19,2 (23,4) 26	8,0 (14,5) 25	13,7 (20,2) 51
Zyklus 16	17,6 (23,9) 17	11,9 (21,1) 14	15,1 (22,5) 31

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv MW (STD) n	Bortezomib- vorbehandelt MW (STD) n	Gesamtstichprobe MW (STD) n
Zyklus 22	0,0 (0,0) 2	16,7 (19,2) 4	11,1 (17,2) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	1,4 (36,1) 24	-12,5 (19,2) 24	-5,6 (29,4) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	-4,2 (31,9) 16	-9,5 (20,4) 14	-6,7 (26,8) 30
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	-33,3 (0,0) 2	16,7 (19,2) 4	0,0 (29,8) 6
Appetitlosigkeit			
Basiswert	21,0 (31,3) 54	11,6 (21,3) 46	16,7 (27,4) 100
Zyklus 10	7,7 (21,7) 26	9,3 (18,1) 25	8,5 (19,8) 51
Zyklus 16	2,0 (8,1) 17	4,8 (12,1) 14	3,2 (10,0) 31
Zyklus 22	16,7 (23,6) 2	8,3 (16,7) 4	11,1 (17,2) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	1,4 (26,9) 24	1,4 (20,8) 24	1,4 (23,8) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	-6,3 (18,1) 16	-2,4 (15,8) 14	-4,4 (16,9) 30
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	16,7 (23,6) 2	0,0 (0,0) 4	5,6 (13,6) 6
Obstipation			
Basiswert	9,3 (20,9) 54	15,2 (26,9) 46	12,0 (23,9) 100
Zyklus 10	5,1 (12,3) 26	8,0 (19,9) 25	6,5 (16,4) 51
Zyklus 16	5,9 (13,1) 17	4,8 (12,1) 14	5,4 (12,5) 31

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv MW (STD) n	Bortezomib- vorbehandelt MW (STD) n	Gesamtstichprobe MW (STD) n
Zyklus 22	0,0 (0,0) 2	0,0 (0,0) 4	0,0 (0,0) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	2,8 (13,6) 24	-4,2 (28,3) 24	-0,7 (22,3) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	2,1 (19,1) 16	-2,4 (15,8) 14	0,0 (17,5) 30
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	0,0 (0,0) 2	0,0 (0,0) 4	0,0 (0,0) 6
Diarrhoe			
Basiswert	8,0 (15,8) 54	13,0 (20,5) 46	10,3 (18,2) 100
Zyklus 10	5,1 (12,3) 26	10,7 (18,6) 25	7,8 (15,8) 51
Zyklus 16	8,3 (14,9) 16	11,9 (16,6) 14	10,0 (15,5) 30
Zyklus 22	16,7 (23,6) 2	16,7 (19,2) 4	16,7 (18,3) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	2,8 (19,5) 24	0,0 (24,1) 24	1,4 (21,7) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	8,9 (15,3) 15	-2,4 (27,6) 14	3,4 (22,4) 29
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	16,7 (23,6) 2	8,3 (16,7) 4	11,1 (17,2) 6
Finanzielle Schwierigkeiten			
Basiswert	17,9 (23,1) 54	21,0 (25,7) 46	19,3 (24,2) 100
Zyklus 10	23,1 (29,5) 26	17,3 (21,8) 25	20,3 (25,9) 51
Zyklus 16	8,3 (14,9) 16	21,4 (24,8) 14	14,4 (20,9) 30

PCYC-1104-CA	Bortezomib-naiv MW (STD) n	Bortezomib- vorbehandelt MW (STD) n	Gesamtstichprobe MW (STD) n
Zyklus 22	0,0 (0,0) 2	8,3 (16,7) 4	5,6 (13,6) 6
Veränderung Zyklus 10 gegenüber Basiswert	4,2 (17,9) 24	4,2 (22,7) 24	4,2 (20,2) 48
Veränderung Zyklus 16 gegenüber Basiswert	-8,9 (15,3) 15	4,8 (28,8) 14	-2,3 (23,5) 29
Veränderung Zyklus 22 gegenüber Basiswert	-16,7 (23,6) 2	-8,3 (16,7) 4	-11,1 (17,2) 6

Datenschnitt: primäre Analyse (26.12.2012)

Datengrundlage: *All treated population*

Anzahl der Patienten: Zyklus 10: n=51; Zyklus 16: n=32; Zyklus 22: n=6

Wertebereich: 0-100

Unerwünschte Ereignisse

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse basieren auf der Safety-Population oder der All-treated-population, also auf den Daten von 111 Patienten, die mindestens eine Dosis Ibrutinib erhalten haben. Die durchschnittliche Behandlungszeit war bei der finalen Analyse länger (12,7 Monate) als bei der primären Analyse (9,6 Monate). Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beruhen auf der finalen Analyse.

Für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ wurden statistische Subgruppenanalysen in Form logistischer Regressionen durchgeführt. Die Daten wurden in einem vom Studienbericht separaten Dokument „Nachberechnungen“ vorgelegt.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei allen Studienteilnehmern (100 %) konnte mindestens ein UE, welches im zeitlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (*Treatment Emergent*), beobachtet werden (vgl. Tab. 21). Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde bei 63,1 % aller Patienten festgestellt. Die häufigsten SUE waren MCL, Pneumonien, Vorhofflimmern und Harnwegsinfektionen. Bei 13,5 % der Patienten führten UE und fatale UE zum Behandlungsabbruch, bei 18 Patienten (16,2 %) zum Tod.

Tabelle 21: Ergebnisse für UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

PCYC-1102-CA	Finale Analyse n (%)		
	Bortezomib naiv (n=63)	Bortezomib vorbehandelt (n=48)	Gesamtstichprobe (n=111)
jegliches UE	63 (100,0)	48 (100,0)	111 (100,0)
Grad ≥ 3	50 (79,4)	40 (83,3)	90 (81,1)
jegliches mit der Behandlung verbundene UE	58 (92,1)	43 (89,6)	101 (91,0)
Grad ≥ 3	29 (46,0)	23 (47,9)	52 (46,8)
jegliches SUE	40 (3,5)	30 (62,5)	70 (63,1)
Grad ≥ 3	36 (57,1)	28 (58,3)	64 (57,7)
jegliches mit der Behandlung verbundene SUE	19 (30,2)	13 (27,1)	32 (28,8)
Grad ≥ 3	17 (27,0)	12 (25,0)	29 (26,1)
UE, die zum (zeitweiligen) Studienabbruch führten	8 (12,7)	7 (14,6)	15 (13,5)
UE, die zum Tod führten	13 (20,6)	5 (10,4)	18 (16,2)

Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

Grundgesamtheit. all treated population

Quelle: CSR-Addendum, Table 3.1.1

In Tabelle 22 ist die Fallhäufigkeit aller UE mit einer Inzidenz ab 15 % inhaltlich aufbereitet. Dabei wurden Patienten, bei denen ein bestimmtes UE mehrfach auftrat, in diesem UE nur einmal gezählt. Die in der Tabelle aufgeführten Häufigkeiten stellen somit Fallzahlen und keine Angaben zu den Ereignishäufigkeiten dar. Am häufigsten traten Durchfall, Fatigue, Übelkeit, Dyspnoe und Konstipation auf.

Für „jegliches UE“ konnte keine Subgruppenanalyse berechnet werden, da die UE-Rate in allen Subgruppen 100 % beträgt.

Tabelle 22: UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit (Inzidenz ≥ 15 %)

PCYC-1104-CA	Primäre Analyse n (%)	Finale Analyse n (%)
Diarrhoe	56 (50,5)	60 (54,1)
Fatigue	46 (41,4)	55 (49,5)
Übelkeit	34 (30,6)	37 (33,3)
Atemnot/Dyspnoe	30 (27,0)	36 (32,4)
Konstipation	28 (25,2)	32 (28,8)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Ibrutinib – Anwendungsgebiet MCL

PCYC-1104-CA	Primäre Analyse n (%)	Finale Analyse n (%)
Infektion der oberen Atemwege	26 (23,4)	31 (27,9)
Peripheres Ödem	31 (27,9)	29 (26,1)
Erbrechen	25 (22,5)	28 (25,2)
Appetitsverminderung	23 (20,7)	27 (24,3)
Husten	20 (18,0)	24 (21,6)
Thrombozytopenie	20 (18,0)	24 (21,6)
Bauchschmerzen	19 (17,1)	22 (19,8)
Neutropenie	20 (18,0)	21 (18,9)
Fieber	20 (18,0)	21 (18,9)
Anämie	15 (13,5)	20 (18,0)
Arthralgie	12 (10,8)	20 (18,0)
Kontusion	19 (17,1)	20 (18,0)
Hautausschlag	17 (15,3)	20 (18,0)
Hyperurikämie	15 (13,5)	19 (17,1)
Myalgie	14 (12,6)	18 (16,2)
Harnwegsinfektion	16 (14,4)	18 (16,2)
Rückenschmerz	14 (12,6)	17 (15,3)
Sinusitis	14 (12,6)	17 (15,3)

Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

Gemäß *Preferred Term MedDRA*

Sortierung nach Häufigkeit in der finalen Analyse

Quelle: CSR-Addendum

In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE

Mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden insbesondere Diarrhoe, Fatigue, Übelkeit, Infektion der oberen Atemwege und Neutropenie (vgl. Tabelle 23). Es besteht eine hohe Zahl weiterer UE mit geringerer Inzidenz.

Eine Subgruppenanalyse für behandlungsinduzierte UE liegt nicht vor.

Tabelle 23: Behandlungsinduzierte UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit (Inzidenz \geq 5 %)

PCYC-1104-CA	primäre Analyse n (%)	finale Analyse n (%)
Diarrhoe	39 (35,1)	43 (38,7)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Ibrutinib – Anwendungsgebiet MCL

PCYC-1104-CA	primäre Analyse n (%)	finale Analyse n (%)
Fatigue	27 (24,3)	31 (27,9)
Übelkeit	20 (18,0)	22 (19,8)
Infektion der oberen Atemwege	13 (11,7)	17 (15,3)
Neutropenie	16 (14,4)	16 (14,4)
Appetitsminderung	13 (11,7)	14 (12,6)
Hautausschlag	12 (10,8)	13 (11,7)
Thrombozytopenie	12 (10,8)	13 (11,7)
Verstopfung	10 (9,0)	12 (10,8)
Erbrechen	10 (9,0)	12 (10,8)
Muskelspasmen	10 (9,0)	11 (9,9)
Anämie	7 (6,3)	10 (9,0)
Kopfschmerzen	8 (7,2)	10 (9,0)
Fieber	8 (7,2)	10 (9,0)
Atemnot/Dyspnoe	8 (7,2)	9 (8,1)
Hyperurikämie	8 (7,2)	9 (8,1)
Petechie	8 (7,2)	9 (8,1)
Dyspepsie	8 (7,2)	8 (7,2)
Bauchschmerzen	6 (5,4)	7 (6,3)
Myalgie	5 (4,5)	7 (6,3)
Stomatitis	6 (5,4)	7 (6,3)
Vorhofflimmern	5 (4,5)	6 (5,4)
Husten	6 (5,4)	6 (5,4)
Pneumonie	5 (4,5)	6 (5,4)
Pruritus	4 (3,6)	6 (5,4)

Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

Gemäß *Preferred Term MedDRA*

Sortierung nach Häufigkeit in der finalen Analyse

Quelle: CSR-Addendum

Schwere und schwerwiegende UE (SUE)

Bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse traten bei 70 Patienten (63,1 %) folgende SUE auf (vgl. Tabelle 24).

Tabelle 24: SUE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit (Inzidenz ≥ 2 %)

PCYC-1104-CA	primäre Analyse n (%)	finale Analyse n (%)
Mantelzell-Lymphom	8 (7,2)	11 (9,9)
Pneumonie	6 (5,4)	8 (7,2)
Vorhofflimmern	5 (4,5)	7 (6,3)
Harnwegsinfektion	4 (3,6)	4 (3,6)
Bauchschmerzen	3 (2,7)	3 (2,7)
Verwirrtheit	2 (1,8)	3 (2,7)
Febrile Neutropenie	3 (2,7)	3 (2,7)
Peripheres Ödem	3 (2,7)	3 (2,7)
Fieber	3 (2,7)	3 (2,7)
Akutes Nierenversagen	3 (2,7)	3 (2,7)
Subdurale Hämatome	3 (2,7)	3 (2,7)

Gemäß Preferred Term MedDRA

Sortierung nach Häufigkeit in der finalen Analyse

Quelle: CSR-Addendum

Die Subgruppenanalyse mittels logistischer Regression ergab, dass das Alter (< 65 Jahre: 43,9 %, ab 65 Jahre: 74,3 %), der MIPI-Score (niedriges Risiko: 33,3 %, mittleres Risiko: 59,5 %, hohes Risiko: 74,1 %) und eine blastoide Vorerkrankung (ja: 41,2 %, nein: 67,0 %) statistisch signifikant positive Prädiktoren eines SUE sind.

Bei 90 Patienten (81,1 %) wurde bis zur finalen Analyse mindestens ein UE mit CTC-Grad III/IV berichtet (vgl. Tabelle 25). Hierbei traten in der Gesamtpopulation Neutropenien (17,1 %), Thrombozytopenien (12,6 %), Anämien (10,8 %), Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (8,1 %), Vorhofflimmern (6,3 %), Bauchschmerzen (5,4 %) und Diarrhoe (5,4 %) auf.

Es wurden 18 (16,2 %) fatale UE bei finaler Analyse festgestellt. Dies waren in acht Fällen MCL sowie weitere zehn unterschiedliche Ereignisse.

Tabelle 25: UE mit mindestens CTC-Grad 3 in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit (Inzidenz ≥ 2 %)

PCYC-1104-CA	primäre Analyse n (%)	finale Analyse n (%)
Neutropenie	18 (16,2)	19 (17,1)
Thrombozytopenie	12 (10,8)	14 (12,6)

PCYC-1104-CA	primäre Analyse n (%)	finale Analyse n (%)
Anämie	11 (9,9)	12 (10,8)
Mantelzell-Lymphom	8 (7,2)	11 (9,9)
Pneumonie	7 (6,3)	9 (8,1)
Vorhofflimmern	6 (5,4)	7 (6,3)
Bauchschmerzen	6 (5,4)	6 (5,4)
Diarrhoe	6 (5,4)	6 (5,4)
Atemnot /Dyspnoe	5 (4,5)	5 (4,5)
Fatigue	5 (4,5)	5 (4,5)
Bluthochdruck	4 (3,6)	5 (4,5)
Hyperurikämie	5 (4,5)	5 (4,5)
Hyponatriämie	4 (3,6)	5 (4,5)
Leukopenie	4 (3,6)	5 (4,5)
Dehydration	4 (3,6)	4 (3,6)
Febrile Neutropenie	4 (3,6)	4 (3,6)
Harnwegsinfektion	3 (2,7)	4 (3,6)
Asthenie	2 (1,8)	3 (2,7)
Cellulitis	3 (2,7)	3 (2,7)
Gewichtsabnahme	2 (1,8)	3 (2,7)
Akutes Nierenversagen	3 (2,7)	3 (2,7)

Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

Gemäß *Preferred Term MedDRA*

Sortierung nach Häufigkeit in der finalen Analyse

Quelle: CSR-Addendum

Aus der Subgruppenanalyse mittels logistischer Regression ergab sich, dass UE \geq Grad 3 signifikant häufiger bei Patienten ab 65 Jahren gegenüber Patienten unter 65 Jahren, bei Patienten mit *Bulky Disease* (Tumormasse / größer Durchmesser ab 10 cm) gegenüber Patienten mit einer Tumormasse ab 5 cm und Patienten mit refraktärer Erkrankung gegenüber solchen ohne refraktäre Erkrankung auftraten. Alle weiteren Subgruppenmerkmale waren statistisch nicht signifikant.

Bei 18 Patienten (16,2 %) führten UE im Zeitraum von der ersten Gabe von Ibrutinib bis zu 30 Tagen nach letzter Gabe zum Tod. Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, sind in Tabelle 26 dargestellt (vgl. Tab. 26).

Tabelle 26: Zum Tod führende UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

PCYC-1104-CA	primäre Analyse n (%)	finale Analyse n (%)
Kardiale Blockierung	1 (0,9)	1 (0,9)
paralytischer Ileus	1 (0,9)	1 (0,9)
Pneumocystis jirovecii	1 (0,9)	1 (0,9)
Pneumonie	1 (0,9)	1 (0,9)
Sepsis	1 (0,9)	1 (0,9)
Mantelzell-Lymphom	7 (6,3)	8 (7,2)
Pleuraerguss	1 (0,9)	1 (0,9)
Akutes Nierenversagen	1 (0,9)	1 (0,9)
Atemnot/Dyspnoe	1 (0,9)	1 (0,9)
Atemversagen	1 (0,9)	1 (0,9)
Hypovolämischer Schock	0	1 (0,9)

Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

Gemäß *Preferred Term MedDRA*

Quelle: CSR-Addendum

Die Subgruppenanalyse mittels logistischer Regression ergab, dass sich der ECOG-Status, eine vorherige Hochintensitätstherapie (Stammzelltherapie, Hyper-CVAD-Therapie oder Hyper-CVAD-beinhaltende Therapie) und die Region (USA vs. Europa) als statistisch signifikante Prädiktoren von zum Tode führende UE erwiesen haben.

Zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

Bei finaler Analyse waren bei 15 aller Patienten (13,5 %) UE aufgetreten, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten. Diese klinischen Ereignisse sind in Tabelle 27 dargelegt.

Tabelle 27: Zur Behandlungsunterbrechung oder -abbruch führende UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit

PCYC-1104-CA	primäre Analyse n (%)	finale Analyse n (%)
Mantelzell-Lymphom	1 (0,9)	2 (1,8)
Subdurale Hämatoeme	2 (1,8)	2 (1,8)
Asthenie	0	1 (0,9)
Blut Bilirubin abnormal	1 (0,9)	1 (0,9)

PCYC-1104-CA	primäre Analyse n (%)	finale Analyse n (%)
Kardiale Blockierung	1 (0,9)	1 (0,9)
Kongestives kardiales Versagen	0	1 (0,9)
Dysphagie	0	1 (0,9)
Metastatisches Neoplasma	1 (0,9)	1 (0,9)
Halstumor	1 (0,9)	1 (0,9)
Organisierende Pneumonie	0	1 (0,9)
Pneumonie	1 (0,9)	1 (0,9)
Atemversagen	1 (0,9)	1 (0,9)
Sepsis	1 (0,9)	1 (0,9)

Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

Gemäß *Preferred Term MedDRA*

Sortierung nach Häufigkeit in der finalen Analyse

Quelle: CSR-Addendum

Die Subgruppenanalyse mittels logistischer Regression ergab, dass eine vorherige Lenalidomid-Behandlung ein Prädiktor für ein zur Therapieunterbrechung führendes Ereignis ist.

Zu einer Modifizierung der Dosierung der Studienmedikation führende UE

Dosismodifikationen infolge von UE in Form von Dosisreduzierungen traten bei 18 Patienten (16,2 %) bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse auf. In Tabelle 28 sind die UE dargestellt, die zu einer Dosismodifikation geführt haben.

Tabelle 28: Zur Dosismodifikation führende UE in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL), Auswahl nach Häufigkeit (Inzidenz \geq 1 %)

PCYC-1104-CA	primäre Analyse n (%)	finale Analyse n (%)
Neutropenie	5 (4,5)	6 (5,4)
Diarrhoe	3 (2,7)	3 (2,7)
Fatigue	2 (1,8)	2 (1,8)

Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

Gemäß *Preferred Term MedDRA*

Sortierung nach Häufigkeit in der finalen Analyse

Quelle: CSR-Addendum

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Hämorrhagische Ereignisse waren von besonderem Interesse. Sie traten bis zur finalen Analyse bei zehn Patienten (9,0 %) auf. In der Tabelle 29 sind die Häufigkeiten der hämorrhagischen Ereignisse gelistet.

Tabelle 29: UE von besonderem Interesse in der Studie PCYC-1104-CA (Anwendungsgebiet MCL)

PCYC-1104-CA	primäre Analyse n (%)	finale Analyse n (%)
Subdurales Hämatom	4 (4,5)	4 (4,5)
Hämaturie	2 (1,8)	2 (1,8)
untere gastrointestinale Blutung	1 (0,9)	1 (0,9)
Magenblutung	0	1 (0,9)
Milzblutung	0	1 (0,9)
Hirnblutung	0	1 (0,9)

Datenschnitt: finale Analyse (03.03.2014)

Die Anzahl repräsentiert die Anzahl der Ereignisse, die patientenbezogen mehrfach aufgetreten sein konnten und die dann auch mehrfach gezählt und abgebildet wurden.

Quelle: CSR-Addendum

2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Studie PCYC-1104-CA einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulationen ab (Dossier Modul 4B, S. 96). Der pU begründet seine Nutzenbewertung zusammengefasst wie folgt (Dossier Modul 4B, S. 97ff.):

„Mortalität

In der Gesamtpopulation (n = 111) verstarben über den Studienzeitraum 48,6 % (n = 54) der Studienteilnehmer. Das mediane Gesamtüberleben betrug 22,5 Monate (95 %-KI: 13,7 - n. e.). Die Überlebensrate betrug dabei nach 24 Monaten 47,3 % (95 %-KI:37,1 - 56,8).

Eine Therapie mit Ibrutinib nimmt somit einen besonderen Stellenwert für den Patienten ein, da trotz der niedrigen Überlebensraten bei rezidiviertem und refraktärem Mantelzell-Lymphom, ein lebensverlängernder Effekt unter der Gabe von Ibrutinib zu erwarten ist und eine weitere therapeutische Option zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung steht.

Die positiven Ergebnisse einer Behandlung mit Ibrutinib gehen insbesondere vor dem beschriebenen Hintergrund für sich genommen mit einem Zusatznutzen einher. Die zugrunde liegende Evidenz einer einarmigen Studie ermöglicht jedoch keine Beurteilung des Ausmaßes, so dass der Zusatznutzen mit nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“ eingestuft wird.

Morbidität

Nach der Gabe von Ibrutinib wurde beim primären Endpunkt Gesamtansprechraten ein für diese Patientenpopulation hohes komplettes und partielles Ansprechen von 66,7% beobachtet. Vergleichbare Ansprechraten sind bisher nur im Rahmen von intensiven Kombinations-Chemotherapien zu beobachten. Auch bei den Ergebnissen zu der medianen Dauer des Ansprechens sowie medianen Zeit bis zum initialen sowie besten Ansprechen zeigte sich ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Ibrutinib (17,5 Monate bzw. 1,87 Monate). Beim Progressionsfreien Überleben wurde nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten eine mediane Zeitspanne von 13 Monaten bis zum Beginn einer Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes beobachtet.

Das Erreichen eines kompletten oder partiellen Ansprechens bzw. der Erhalt dessen, ist von maßgeblicher Bedeutung für den Krankheitsverlauf bei rezidiv und refraktär erkrankten MCL-Patienten. Jegliche Verschlechterung des lymphatischen Status ist mit einer höheren Krankheitslast, wie beispielsweise ausgeprägter Fatigue sowie erhöhter Infektionsneigung oder Lymphknotenschwellung assoziiert (Heining-Mikesch & Finke 2006). Ein zentrales Therapieziel bei der medikamentösen Behandlung des rezidivierten und refraktären MCL ist daher eine Verminderung der Krankheitslast. Auch in klinischen Leitlinien spielen die Ansprechraten eine zentrale Rolle bei der Abschätzung der

Prognose und der Verlaufskontrolle der jeweils gewählten Behandlung (Abschnitt 4.2.5.2) (NCCN, 2014)

Die positiven Ergebnisse einer Behandlung mit Ibrutinib gehen insbesondere vor dem beschriebenen Hintergrund für sich genommen mit einem Zusatznutzen einher. Die zugrunde liegende Evidenz einer einarmigen Studie ermöglicht jedoch keine Einstufung des Ausmaßes, so dass der Zusatznutzen mit nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“ eingestuft wird.

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. Die Ergebnisse der der Bewertung zugrunde liegenden Studie PCYC-1104-CA zeigen im Vergleich zur *Baseline* zum Teil eine Verbesserung der Lebensqualität. Da aus der zugrunde liegenden einarmigen Zulassungsstudie jedoch keine signifikanten Ergebnisse abgeleitet werden können, ist der Zusatznutzen mit *nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“* einzustufen.

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 sieben bis 18. Auch im weiteren Studienverlauf trat dieses unerwünschte Ereignis nur noch bei 20 bis 27 % der Studienteilnehmer auf. Das Auftreten von Diarrhoe mit einem CTC-Schweregrad 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 Infektionen mit einem CTC-Schweregrad 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-Schweregrad von ≥ 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 % (2 Teilnehmer) später als zwei Jahre nach Studienbeginn.

Generell sind die durch Ibrutinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum anderer zugelassener Wirkstoffe in dieser Indikation. Durch effektive Behandlung der Nebenwirkungen und/oder Dosisreduktion ist zudem ein Management der unerwünschten Ereignisse möglich. Vor dem Hintergrund der stark vorgebehandelten Ibrutinib-Studienpopulation ist dies als positiv zu bewerten und es besteht kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenpotenzial.

Subgruppen

Subgruppenanalysen wurden für die Faktoren Alter, Geschlecht, Bortezomib Therapie, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, simplified MIPI, Baseline ECOG PS, fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline, Bulky Disease (Tumormasse), blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, vorherige High Intensity Therapy, vorherige Lenalidomid-Therapie und Region durchgeführt. Es ergab sich in der Mehrheit kein Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den genannten Subgruppen. Die unterschiedlichen Behandlungseffekte in den Regionen Europe und USA sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine unterschiedliche Verteilung von demographischen Risikofaktoren bei den Patienten in den Regionen zurückzuführen.

Abschließende Bewertung

Bei der Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms führt die Anwendung von Ibrutinib zu einer therapeutisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Darüber hinaus zeigen sich hohe Ansprechraten, was eine verminderte Krankheitslast für den Patienten bedeutet. Diese positiven Ergebnisse gehen dabei mit einer gleichbleibenden Bewertung der Lebensqualität einher, so dass eine Therapie mit Ibrutinib für sich genommen einen Zusatznutzen darstellt. Dieser ist angesichts der zugrundeliegenden Evidenz mit nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“ zu bewerten.“

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Design und Methodik

Ibrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) sowie zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, sowie zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Laut Zulassung (Fachinformation) beträgt die empfohlene Dosis zur Behandlung des MCL 560 mg (vier Kapseln) oral einmal täglich. Dosisanpassungen bis zur Behandlungsunterbrechung werden empfohlen bei gleichzeitiger Einnahme von mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren. Die Behandlung mit Ibrutinib muss unterbrochen werden bei Auftreten von nichthämatologischen neu auftretenden oder sich verschlechternden Toxizitäten von mindestens Grad 3, bei Auftreten einer Neutropenie von mindestens Grad 3 mit Infektion oder Fieber oder bei hämatologischen Toxizitäten von Grad 4. Bei erneutem Auftreten sind die Tagesdosen zu reduzieren.

Der Zulassung und dieser Dossierbewertung liegt die Studie PCYC-1104-CA zugrunde. Ihr Design und ihre Methodik werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Es handelt sich bei der Studie PCYC-1104-CA um eine einarmige (*open-label*), multizentrische und multinationale Phase-II-Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib (560 mg/d ab Tag 1-28 eines 28-Tage-Zyklus, einmal täglich oral, zulassungsadäquate Dosierung) zur Behandlung des rezidierten oder refraktären MCL.

Die Stichprobenziehung erfolgte stratifiziert nach Bortezomib-Vorbehandlung (ja: ≥ 2 / nein: < 2 Bortezomib-Vorbehandlungen) und Region (USA/Europa). Die Patientenrekrutierung basiert auf einer vorangegangenen Studie (PCYC 04753) zur Untersuchung der Effekte von Bortezomib, die im Zweistufen-Design erweitert wurde auf Patienten ohne Bortezomib-Vorbehandlung.

Für die Studie wurden 115 Patienten eingeschlossen, von denen 111 Patienten mindestens eine Dosis Ibrutinib erhalten haben. Der Ausschluss von vier Patienten (3,5 %) erfolgte durch ärztliche Entscheidung, kein Ibrutinib zu verabreichen. Die Gründe hierfür sind nicht dargelegt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten (*all treated population*) waren zwischen 40 und 84 Jahren alt (Median 68 Jahre). Gemessen mit dem *Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)* wiesen 86,4 % der Patienten ein mittleres oder hohes Risiko sowie einen überwiegend guten Gesundheitsstatus auf (99 Patienten [89,2 %] mit ECOG-Status 0 oder 1). Durchschnittlich waren drei Vorbehandlungen durchgeführt worden. Hinsichtlich der Art der Vorbehandlung und dem zeitlichen Abstand zur letzten Therapie unterschieden sich die Patienten beträchtlich.

Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrage, die basierend auf dem *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* (Cheson et al., 2007) bestimmt wurde. Weiterhin wurden – ebenfalls den o. g. *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* folgend – Daten für fünf sekundäre Endpunkte erhoben: Ansprechdauer, progressionsfreies

Überleben, Gesamtüberlebensrate, Zeit bis zum Ansprechen sowie Sicherheitsendpunkte (Nebenwirkungen).

Aus der Studie schieden 82 Patienten bis zur finalen Analyse aus (73,9 %). Der Hauptgrund für das Ausscheiden war bei 62 Patienten (55,9 %) die Krankheitsprogression. Bis zur finalen Analyse schieden 16 Patienten (14,4 %) aufgrund von Entscheidungen des Sponsors aus. Die Gründe hierfür wurden nicht genannt. Ebenfalls unbegründet oder nicht erläutert ist die Rücknahme der Einwilligung bis zur finalen Analyse durch 9 Patienten (8,1 %) und „Lost to follow-up“ bei 3 Patienten (2,7 %).

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 12,7 Monate mit einer hohen Spannweite (1; 30). Die Dosierung wurde bei 45 Patienten (40,5 %) während der Studie geändert. In 16 Fällen (14,4 %) wurde eine Dosisreduktion durchgeführt, in 44 Fällen (39,6 %) fand eine Dosierungsunterbrechung (*dose withholding*, definiert als eine fehlende Dosis an mindestens sieben aufeinanderfolgenden Tagen) statt.

Die Studie PCYC-1104-CA wurde an 18 Zentren in vier Ländern zwischen dem 08. Februar 2011 (Einschluss des ersten Patienten) und dem 17. Januar 2014 (letzte Untersuchung, Besuch des letzten Patienten) durchgeführt. Patienten konnten im Anschluss an die Studie PCYC-1104-CA an einer Langzeitbeobachtung teilnehmen.

Aufgrund des einarmigen, nicht kontrollierten Designs und der Methodik der Studie PCYC-1104-CA muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Kausale Schlussfolgerungen in Bezug auf den Nutzen und Schaden der Studienmedikation können nicht gezogen werden.

Anwendbarkeit

Die Anwendbarkeit der Ergebnisse der Studie ist generell gegeben. Gleichwohl sind folgende Einschränkungen der Anwendbarkeit zu berücksichtigen:

- Sowohl hinsichtlich der Erkrankung als auch der Therapie der eingeschlossenen Patienten ist unklar, inwiefern diese für MCL typisch sind bzw. der Spannbreite der Merkmale von Patienten mit MCL entsprechen.

Aus den vom pU zur Verfügung gestellten Unterlagen geht nicht hervor, nach welchen Kriterien die in Studie PCYC 04753 behandelten Patienten in die Studie PCYC-1104-CA übernommen wurden. Ebenso fehlen grundsätzliche Angaben zu den Modalitäten der Stichprobenziehung in der Studie PCYC-1104-CA. Es kann somit nicht eingeschätzt werden, wie repräsentativ die in die Studie PCYC-1104-CA eingeschlossene Patientenpopulation für Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem MCL sind. Entsprechende Vergleiche der Stichprobe mit der Grundgesamtheit – etwa auf Deutschland bezogen – wurden vom pU nicht vorgelegt. Damit ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit fraglich (eingeschränkte externe Validität).

Damit ist auch der Anspruch der Studie PCYC-1104-CA in Frage gestellt, wonach die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib in einer breiteren, repräsentativen Stichprobe

nach einer vorherigen Bortezomib-Behandlung von Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem MCL untersucht werden sollte (CSR, S. 19).

- Die Auswahl der Studienteilnehmer basierte auf vorheriger Bortezomib-Therapie (ja vs. nein). Bortezomib ist in der EU nicht für die Behandlung des MCL zugelassen. Weder im Studienbericht noch im Dossier ist dargelegt, wie hoch die (durchschnittliche) Dosis von Bortezomib bei denjenigen war, die diesen Wirkstoff erhalten hatten.
- Die relative Bedeutung von Bortezomib unter allen anderen Vorbehandlungen der Patienten ist vom pU nicht dargelegt. Eine inhaltliche Begründung für die Patientenrekrutierung aus Bortezomib-vorbehandelten Patienten hat es nicht gegeben.
- Der pU führt im Dossier aus, dass die unterschiedlichen Behandlungseffekte in den Regionen Europa und USA mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine unterschiedliche Verteilung von demographischen Risikofaktoren bei den Patienten in den Regionen zurückzuführen sind. Es lägen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher könne davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Bezüglich der Bewertung der Ergebnisrelevanz einer in Deutschland nicht zugelassenen Vorbehandlung kann man – in Anlehnung an die Auffassung des IQWiG (Allgemeine Methoden 4.2, Entwurf, S. 56-57) – den Maßstab legen, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung (z. B. geforderte Vorbehandlung) beeinflusst werden dürfen. Die Gleichwertigkeit der Effekte ist i. d. R. mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen. „Diese Untersuchungen sollen auf den Nachweis der Gleichwertigkeit des Effekts zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Merkmal ausgerichtet sein. Ergebnisse, die auf Patientinnen und Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt werden, anwendbar sind, können in das Fazit der Bewertung einbezogen werden. Als ‚nicht anwendbar‘ sind die Ergebnisse aus Studien anzusehen, wenn kein Nachweis der Anwendbarkeit vorliegt und wenn plausible Gründe gegen die Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen.“

Der pU hat – abgesehen von den o. g. Darlegungen – keine Untersuchung vorgelegt, die spezifisch die Gleichwertigkeit der Effekte der Bortezomib-vorbehandelten und der Bortezomib-naiven Gruppe beim Gesamtüberleben nachweisen. Innerhalb der Subgruppenanalysen ist der Status der Bortezomib-Vorbehandlung eines von 14 unabhängigen Merkmalen, die in die logistischen Regressionen für jedes Wirksamkeits-Outcome eingingen. (Für die Lebensqualität wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, sonstige Analysen zur Gleichwertigkeit der Effekte wurden nicht vorgelegt.) Wenngleich sich bei keinem der Wirksamkeitsparameter ein signifikanter Einfluss des Bortezomib-Vorbehandlungsstatus zeigt, kann damit noch nicht davon ausgegangen werden, dass die Gleichwertigkeit nachgewiesen ist. Dies ist darin begründet, dass die Zuteilung in die Bortezomib-vorbehandelte und in eine

Bortezomib-naive Gruppe nicht randomisiert erfolgte, die Auswahl der Subgruppenmerkmale nicht begründet wurde und die Modellgüte der logistischen Regressionen für die einzelnen Outcome-Parameter nicht dargestellt ist.

- Es schieden Patienten vorzeitig aus, wobei die Gründe des Ausscheidens nur zum Teil dargelegt wurden. Sie können nicht für die Ergebnisinterpretation herangezogen werden, was die Bewertung der Übertragbarkeit erschwert und die Ergebnisunsicherheit erhöht.
- Protokolländerungen in Form von Amendments, die nicht im Dossier enthalten waren, erfolgten an relevanten Stellen, ohne dass hierfür aus den vom pU dargelegten Unterlagen eine Begründung für diese Änderungen gegeben wurde. Diese betreffen:
 - Die Heraufsetzung der maximalen Anzahl möglicher Vorbehandlungen von drei auf fünf.
 - Das zuvor erforderliche vierteljährliche Treffen der Untersucher wurde durch ein Sicherheitsmonitoring seitens eines durch den Sponsor eingesetzten „*Pharmacovigilance Committee*“ ersetzt.
 - Die Auswertungszeitpunkte waren von zwei relevanten Zeitpunkten (primäre und finale Analyse) auf einen (finale Analyse) Zeitpunkt („ungefähr acht Monate nach Einschluss des letzten Patienten“) reduziert worden.
- Die Modalitäten der Datenerhebung – insbesondere zur Lebensqualität – sind weitgehend unklar.
- Der Studienbericht (einschließlich Addendum) weist keine Sensitivitätsanalysen für DOR und ORR aus, so dass die Robustheit der Ergebnisse nicht bewertet werden kann. Dies kann jedoch vor dem Hintergrund einer nur beschreibenden Darstellung des ORR und einer Nichtberücksichtigung des DOR in der Dossierbewertung vernachlässigt werden.
- Der Einfluss vieler, z. T. sehr heterogener Vorbehandlungen auf die Ergebnisparameter wird nicht dargelegt oder diskutiert und bleibt somit ungeklärt. Dies betrifft auch den möglichen Einfluss des Zeitraums zwischen der letzten Vortherapie und der ersten Einnahme von Ibrutinib, der durchschnittlich 3,5 Monate betrug (Spannweite 0,7-115,4). Welchen Einfluss diese Heterogenität auf die Wirksamkeit von Ibrutinib hat oder haben könnte, wurde nicht dargestellt oder diskutiert.
- Dosismodifikationen erfolgten bei 17,1 % der Patienten. Insofern muss weiterhin einschränkend in Hinblick auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse festgehalten werden, dass die in der Zulassung (Fachinformation) von IMBRUVICA® empfohlenen Dosisanpassungen bei Auftreten bestimmter Toxizitäten oder Nebenwirkungen in der Studie PCYC-1104-CA nicht nachvollziehbar erfolgten. Das heißt, dass es zwar Dosisanpassungen in der Studie PCYC-1104-CA gab, diese jedoch nicht den in der Fachinformation genannten Toxizitäten oder Nebenwirkungen patientenbezogen empirisch zuordenbar sind. Vergleicht man hingegen die im Protokoll geplanten

Dosisanpassungen mit der Zulassung, so kann man im Wesentlichen davon ausgehen, dass die erfolgten Dosisanpassungen denen in der Zulassung entsprechen.

- Der ECOG-Status eines Patienten (> 2 bei Baseline) liegt außerhalb der Einschlusskriterien.

3.2 Endpunkte zur Wirksamkeit

In die Beurteilung der Wirksamkeit gingen die Gesamtmortalität (OS) sowie die Lebensqualität ein.

Gesamtüberleben

Die Daten zur Mortalität (Tod jeglicher Ursache) wurden vierteljährig nach Beginn der Behandlung mit Ibrutinib ermittelt. Im Monat 24 nach Behandlungsbeginn standen noch 46 Patienten (41 %) unter Therapie.

Bei finaler Analyse (Datenschnitt: 03. März 2014) betrug das mediane Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation 22,5 Monate (95 %-KI: 13,7-n. e.). Die mediane Studiendauer betrug dabei 26,7 Monate. Die Daten waren zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts zensiert. *Lost-to-follow-up*-Patienten waren zensiert zu dem Datum, zu dem ihre letzten Daten erfasst worden waren.

Von 111 Studienteilnehmern waren bei finaler Analyse 54 Patienten (48,6 %) verstorben. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 47,3 % (95 %-KI: 37,1-56,8).

In der Bortezomib-vorbehandelten Teilstichprobe lag die 24-Monats-OS-Rate bei 56,5 % (95 %-KI: 41,0 %-69,4 %), in der nicht Bortezomib-vorbehandelten Teilstichprobe bei 40,8 % (95 %-KI: 27,6 %-53,6 %). Eine Effektmodifikation gemäß Subgruppenanalyse liegt nicht vor. Dennoch unterscheiden sich die Raten zugunsten der Bortezomib-vorbehandelten Patienten, die allerdings auch etwas weniger schwer krank waren als die nicht vorbehandelten Patienten. Die Therapiedauer lag in der Bortezomib-vorbehandelten Patientengruppe durchschnittlich etwas höher als in der nicht vorbehandelten Gruppe.

Der pU hat keine Daten aus einer systematischen Recherche vorgelegt, aus der eine Bewertung des Ausmaßes und der Variabilität des Gesamtüberlebens abgeleitet werden könnte. Der pU verweist in seinem Dossier sowie im Studienbericht auf Ergebnisse einer Studie mit Temsirolimus, dem einzigen derzeit in Deutschland in der hier behandelten Patientenpopulation zugelassenen Arzneimittel (Hess et al., 2009). Dort habe sich die Lebensdauer moderat verlängert, und es konnten bedeutsame Verminderungen der Nebenwirkungen erzielt werden. Das mediane Gesamtüberleben lag hier bei 12,8 Monaten (Temsirolimus 175/75 mg) im Vergleich zur Gruppe mit „Therapiewahl des Untersuchers“ bei 9,7 Monaten ($p=0,232$).

Bortezomib-Vorbehandlung führte zu keinem signifikant differenten Wert im Vergleich zur Nicht-Vorbehandlung mit Bortezomib.

Lebensqualität

Der Endpunkt „Lebensqualität“ wurde mit dem EORTC QLQ-C30 zur Baseline (Screening), dem Tag 1 von Zyklus 3, 5, 7 und anschließend jedem dritten folgenden Zyklus erfasst. Als bewertungsrelevant wurden die Änderungswerte von Zyklus 10 zur Baseline sowie Zyklus 16 zur Baseline herangezogen. Die Änderungssensitivität des EORTC QLQ-C30 wurde mit Lungenkrebspatienten in der Version 1.0 des Instruments nachgewiesen (Aaronson et al., 1993). In der Studie PCYC-1104-CA wurde allerdings die Version 3.0 des EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Somit kann auch keine Aussage darüber getroffen werden, wie zuverlässig die dargelegten Änderungswerte sind.

Nach Angaben des pU beträgt ein etablierter Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung > 10 Punkte zu jedem Post-Baseline-Assessment. Die zur Interpretation der Relevanzschwelle vom pU vorgelegte Studie beruht jedoch auf der Beobachtung von Brustkrebspatienten, so dass die Übertragbarkeit der klinischen Relevanzschwelle für MCL-Patienten hinterfragt werden muss. Ebenso ist unklar, inwiefern Patienten an der Entwicklung des eingesetzten Instruments beteiligt waren.

Sowohl in den Symptom- als auch in den Funktionsskalen und der Skala „globaler Gesundheitszustand“ sind nur geringe Änderungen in den Zyklen 10 und 16 gegenüber Baseline zu erkennen. Der Messzeitpunkt Zyklus 22 ist aufgrund der geringen Fallzahlen zu vernachlässigen.

Die Änderungswerte wurden lediglich als mittlere Differenzen der Änderungswerte ohne statistische Testung auf Zeitunterschiede dargestellt. Dagegen wird im EORTC-Handbuch (vgl. Fayers et al., 1998) empfohlen, auf den Mann-Whitney-Test für verbundene Stichproben zurückzugreifen, insbesondere dann, wenn die Normalverteilungsvoraussetzung (für stetige Variablen) verletzt ist.

Die hohen Standardabweichungen (über 20 Punkte) bei zahlreichen Skalendifferenzen zeigen starke intraindividuelle Unterschiede in der subjektiven Wahrnehmung des Krankheitszustandes und seiner Auswirkungen auf die Funktionen an.

Für den Endpunkt „Lebensqualität“ liegen keine Ergebnisse aus Subgruppenanalysen vor. Davon abgesehen kann eingeschätzt werden, dass Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Patientenzahlen in den höheren Behandlungszyklen statistisch nicht sinnvoll und nicht aussagekräftig gewesen wären.

Eine mögliche Effektmodifikation der Bortezomib-Vorbehandlung bei den Dimensionen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 wurde nicht geprüft.

3.2.1 Zusammenfassende Einschätzung zu den Wirksamkeitsendpunkten

In die Dossierbewertung gingen die Endpunkte Gesamtüberleben, Lebensqualität und Nebenwirkungen/Sicherheit ein. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate, die allerdings nur beschreibend dargestellt wurde, weil sie als nicht adäquater Surrogatendpunkt eingeschätzt, jedoch als primärer Endpunkt der Studie verwendet wurde.

Es fehlen Ergebnisse einer Vergleichsgruppe zu den mit Ibrutinib behandelten Patienten. Zwar zeigt sich ein Überlebensvorteil im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien mit Patienten der vorliegenden Indikation, jedoch können weder das Ausmaß noch die Sicherheit des Vorteils von Ibrutinib bestimmt werden. Zudem kann nicht bewertet werden, in welchem Maße der Behandlungseffekt auf die Vorbehandlungen zurückgeführt werden kann.

3.3 Endpunkte zur Sicherheit

Die Erhebung der UE und SUE erfolgte gemäß dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, Version 15.3) unter Verwendung der CTC und dem *preferred term*. Die nachfolgenden Daten beziehen sich auf die finale Analyse.

Jegliche unerwünschte Ereignisse

Bei jedem Patienten wurden UE festgestellt. Am häufigsten war es zu Durchfall (60 Patienten 54,1 %), Fatigue (55 Patienten, 49,5 %), Übelkeit (37 Patienten, 33,3 %), Konstipation (36 Patienten, 32,4 %) und Erkrankung der oberen Atemwege (31 Patienten, 27,9 %) gekommen.

In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE

Mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden insbesondere Durchfall (43 Patienten, 38,7 %), Fatigue (31 Patienten, 27,9 %), Übelkeit (22 Patienten, 19,8 %), Infektion der oberen Atemwege (17 Patienten, 15,3 %) und Neutropenie (16 Patienten, 14,4 %).

Schwere und schwerwiegende UE (SUE)

Bei 70 Patienten (63,1 %) wurden SUE beobachtet. Am häufigsten handelte es sich dabei um Mantelzell-Lymphom (11 Patienten, 9,9 %), Pneumonie (8 Patienten, 7,2 %), Vorhofflimmern (7 Patienten, 6,3 %), Harnwegsinfektion (4 Patienten, 3,6 %) und Bauchschmerzen (3 Patienten, 2,7 %).

Bei 90 Patienten (81,1 %) wurden bis zur finalen Analyse mindestens ein UE mit CTC-Grad III/IV berichtet. Hierbei traten in der Gesamtpopulation Neutropenien (17,1 %), Thrombozytopenien (12,6 %), Anämien (10,8 %), Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (8,1 %), Vorhofflimmern (6,3 %), Bauchschmerzen (5,4 %) und Diarrhoe (5,4 %) auf.

Bei 18 Patienten (16,2 %) führten UE im Zeitraum von der ersten Gabe von Ibrutinib bis zu 30 Tagen nach letzter Gabe zum Tod.

Zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

Bei finaler Analyse waren bei 15 aller Patienten (13,5 %) unerwünschte Ereignisse aufgetreten, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten. Diese waren am häufigsten (bei jeweils zwei Patienten, 1,8 %) das Mantelzell-Lymphom und subdurale Hämatome.

Zu einer Modifizierung der Dosierung der Studienmedikation führende UE

Dosismodifikationen infolge von UE in Form von Dosisreduzierungen traten bei 18 Patienten (16,2 %) bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse auf. Dies waren vor allem Neutropenie (6 Patienten, 5,4 %), Diarrhoe (3 Patienten, 2,7 %), Fatigue (2 Patienten, 1,8 %).

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Ibrutinib zeichnet sich durch umfangreiche Nebenwirkungen aus, die in einigen Fällen auch schwerwiegend waren und/oder zum Tod führten. Ein umfassendes Nebenwirkungsprofil charakterisiert jedoch auch die anderen in der vorliegenden Patientenpopulation bisher eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen.

4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA®) soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat.

Bei Patienten, bei denen nichthämatologische Toxizitäten vom Grad ≥ 3 neu auftreten oder sich verschlechtern oder bei denen sich eine Neutropenie vom Grad 3 oder höher mit Infektion oder Fieber oder hämatologische Toxizitäten vom Grad 4 entwickeln, muss die Behandlung mit Ibrutinib unterbrochen werden. Sobald die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind (Abklingen), kann die Behandlung mit Ibrutinib in der anfänglichen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls die Toxizität erneut auftritt, soll die einmal tägliche Dosis von Ibrutinib um eine Kapsel (140 mg) reduziert werden. Bei Bedarf kann eine zweite Reduktion der Dosis um 140 mg in Betracht gezogen werden. Falls diese Toxizitäten weiter bestehen oder nach zwei Dosisreduktionen erneut auftreten, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

Zusammenfassung der Bewertung

Die Ergebnisse der Studie PCYC-1104-CA werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst.

Da es sich bei der Studie PCYC-1104-CA um eine einarmige, vergleichsfreie Untersuchung handelt, ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die zu beobachtenden, teilweise nur deskriptiven Effekte können nur als reine Zeiteffekte (keine Vergleichseffekte) verstanden werden.

Der primäre Endpunkt der Studie PCYC-1104-CA ist das Gesamtansprechen bzw. die Gesamtansprechrate (*overall response rate, ORR*), die in dieser Dossierbewertung nur beschreibend dargestellt wird und nicht in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingeht. Dies ist darin begründet, dass dieser Endpunkt mittels eines Instruments ermittelt wurde, der auf nicht patientenrelevanten Kriterien der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* beruht. Es wurde nicht nachgewiesen, dass es sich bei den für die Morbidität gemäß den IWG-Kriterien erhobenen Endpunkten um patientenrelevante Endpunkte oder um valide und adäquate Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte handelt.

Tabelle 30: Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendete Endpunkte und deren Ergebnisse (Studie PCYC-1104-CA, Ibrutinib im Anwendungsgebiet MCL)

Endpunkt	Ibrutinib
Mortalität	
Gesamtüberleben ¹⁾	Median: 22,5 Monate (95 %-KI: 13,7-n. e.)
Morbidität	
-	
Lebensqualität	
Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (zu den Zyklen 10, 16) ²⁾ mittlere Differenz (Skalenpunkte [Mittelwert, Standardabweichung], maximaler Range: -100 bis 100)	
allgemeiner Gesundheitsstatus	Zyklus 10-BL: -3,5 (21,7) Zyklus 16-BL: 0,6 (17,1)
Physische Funktionsfähigkeit	Zyklus 10-BL: -1,5 (19,4) Zyklus 16-BL: 1,8 (17,5)
Rollenfunktionsfähigkeit	Zyklus 10-BL: 1,4 (32,2) Zyklus 16-BL: 5,6 (28,5)
Emotionale Funktionsfähigkeit	Zyklus 10-BL: -0,5 (18,9) Zyklus 16-BL: 2,3 (18,8)
Kognitive Funktionsfähigkeit	Zyklus 10-BL: -1,4 (16,4) Zyklus 16-BL: 1,1 (18,3)
Soziale Funktionsfähigkeit	Zyklus 10-BL: 4,2 (20,8) Zyklus 16-BL: 3,4 (26,5)

Endpunkt	Ibrutinib
Fatigue	Zyklus 10-BL: 4,1 (23,0) Zyklus 16-BL: -0,4 (2,1)
Übelkeit und Erbrechen	Zyklus 10-BL: 0,3 (6,4) Zyklus 16-BL: 1,1 (7,5)
Schmerz	Zyklus 10-BL: 0,0 (23,6) Zyklus 16-BL: -5,6 (19,7)
Dyspnoe	Zyklus 10-BL: 0,0 (28,4) Zyklus 16-BL: 3,3 (28,2)
Insomnie	Zyklus 10-BL: -5,6 (29,4) Zyklus 16-BL: -6,7 (26,8)
Appetitlosigkeit	Zyklus 10-BL: 1,4 (23,8) Zyklus 16-BL: -4,4 (16,9)
Obstipation	Zyklus 10-BL: -0,7 (22,3) Zyklus 16-BL: 0,0 (17,5)
Diarrhoe	Zyklus 10-BL: 1,4 (21,7) Zyklus 16-BL: 3,4 (22,4)
Finanzielle Schwierigkeiten	Zyklus 10-BL: 4,2 (20,2) Zyklus 16-BL: -2,3 (18,8)
Nebenwirkungen	
UE (gesamt) n (%)	111 (100)
UE \geq CTC-Grad 3 n (%)	84 (75,7)
SUE (gesamt) n (%)	32 (28,8)
zu einer Unterbrechung der Behandlung führendes UE n (%)	15 (13,5)
UE, die zum Tod führten n (%)	18 (16,2)

¹⁾ Anteil nach 24 Monaten: 47,3 % (95 %-KI: 37,1-56,9)

²⁾ durchschnittliche Mittelwertdifferenz, Zyklus 10 zu Baseline: n=48, Zyklus 16 zu Baseline: n=30; Werte aus Zyklus 22 wurden im Text lediglich beschreibend und aufgrund geringer Fallzahl (n=6) nicht als bewertungsrelevant dargestellt

Referenzen

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (5): 365-76.

Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer* 2000; 36 (14): 1796-807.

Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9583): 230-9.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579-86.

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960; 20 (1): 37-46.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinien: Mantelzell-Lymphom: Risikogruppen. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2012; <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom/index.html>, Zugriff am 12.12.2014.

Doorduyn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Eur J Haematol* 2005; 75 (2): 116-23.

Dreyling M, Herold M, Drach J, Rummel M, Buske C. Mantelzell-Lymphom - Leitlinie. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2012 <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom/mantelzell-lymphom.pdf>, Zugriff am 14.1.2015.

Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3 iii83-iii92.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report Imbruvica, EMA/CHMP/645137/2014. London: EMA, 2014.

Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3rd edition. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2001.

Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (4): 441-50.

Heining-Mikesch K, Finke J. 7.5.6 Mantelzell-Lymphom (MCL). In: Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (Eds.): *Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie*. Landsberg/Lech: Ecomed, 2006. S. 670-674.

Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (23): 3822-9.

Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0, März 2011. London: The Cochrane Collaboration, 2011; www.cochrane-handbook.org, Zugriff am 14.1.2015.

Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol* 1995; 13 (5): 1249-54.

Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *Eur J Haematol* 2004; 72 (6): 381-9.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Köln: IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf, Zugriff am 14.1.2015.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 4.2 vom 18.06.2014. Köln: IQWiG, 2014; https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf, Zugriff am 15.1.2015.

Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ibrutinib (Imbruvica). 2014.

Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Imbruvica (Ibrutinib) 140 mg Hartkapseln, Stand: September 2014.

Janssen Research and Development. Statistical Analysis Plan: Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Protocol PCYC-1104-CA, Phase 2. 2013.

Kompetenznetz Maligne Lymphome. Informationen zur Krankheit Mantelzell-Lymphom. Köln: Kompetenznetz Maligne Lymphome, 2014 <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/Mantelzell-Lymphom/index.jsp>, Zugriff am 14.01.2015.

Mapi Research Trust. PROQOLID Database. Lyon: Mapi Research Trust, 2015; <http://www.proqolid.org/>, Zugriff am 5.1.2015.

McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 159 (4): 405-26.

National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, Juni 2010. Bethesda: NCI, 2010; http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, Zugriff am 14.1.2015.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3.2014. Fort Washington: NCCN, 2014.

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 139-44.

Pharmacyclics Inc. Study Protocol: Multicenter, phase 2 study of Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma, Protocol No: PCYC-1104-CA, amendment 3. 2012.

Pharmacyclics Inc. Clinical Study Report: Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Protocol PCYC-1104-CA, Phase 2, Ibrutinib (PCI-32765). 2013.

Pharmacyclics Inc. Clinical Study Report Addendum - Final Analysis: Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Protocol PCYC-1104-CA, Phase 2, Ibrutinib (PCI-32765), draft 4. 2014.

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24 (19): 3187-205.

Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369 (6): 507-16.