

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

Vom 16. April 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. April 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. März 2015 (BAnz AT 29.04.2015 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ibrutinib wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Ibrutinib

Beschluss vom: 16. April 2015

In Kraft getreten am: 16. April 2015

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassene Anwendungsgebiete:

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

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Ibrutinib 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 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Anwendungsgebiet 1:

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

Nicht quantifizierbar.

Anwendungsgebiet 2:

- a) Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben

Nicht quantifizierbar.

- b) Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Nicht quantifizierbar.

Anwendungsgebiet 1:

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

| Endpunktkategorie Endpunkt | Ibrutinib (N = 111) |
|---|--|
| Mortalität | |
| | <i>Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]</i> |
| Gesamtüberleben ^a | 22,5 [13,7; n. e.] |
| Morbidität | |
| | <i>n (Anteil Patienten in % [95 %-KI])</i> |
| Gesamtansprechrates ^b (IRC-Assessment) | 76 (68,5 [59,0; 77,0]) |
| | <i>Median in Monaten [95 %-KI]</i> |
| Progressionsfreies Überleben ^c | 13,0 [7,00; 17,5] |
| (gesundheitsbezogene) Lebensqualität | |
| Es liegen keine verwertbaren Daten vor. | |
| Nebenwirkungen | |
| | <i>n (Anteil Patienten mit Ereignis in %)</i> |
| UE | 111 (100) |
| UE, CTCAE-Grad ≥ 3 | 90 (81,1) |
| SUE | 70 (63,1) |
| UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten | 15 (13,5) |
| UE, die zum Tod führten | 18 (16,2) |
| ^a Anteil nach 24 Monaten: 47,3 % [95 %-KI: 37,1; 56,9]. ^b Berechnungen basieren auf der exakten Binomialverteilung. ^c Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. | |
| Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | |

¹ Daten der Studie PCYC-1104-CA aus der Dossierbewertung des G-BA, sofern nicht anders angegeben.

Anwendungsgebiet 2:

- a) Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben
- b) Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Studienergebnisse nach Endpunkten (vorbehandelte Patienten)²:

| Endpunktkategorie Endpunkt | Ibrutinib (N = 195) | Ofatumumab (N = 196) | Ibrutinib vs. Ofatumumab |
|--|--|--|---|
| Mortalität | | | |
| | <i>Mediane Zeit in Monaten</i> | <i>Mediane Zeit in Monaten</i> | <i>HR [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Gesamtüberleben | n. e. | n. e. | 0,434 [0,238; 0,789] p = 0,0049 |
| Morbidität | | | |
| | <i>Anteil Patienten mit Ereignis in %</i> | <i>Anteil Patienten mit Ereignis in %</i> | <i>RR [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Gesamtansprechen | 42,6 | 4,1 | 10,16 [5,06; 20,42] p ≤ 0,00001 |
| | <i>Mediane Zeit in Monaten</i> | <i>Mediane Zeit in Monaten</i> | <i>HR [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Progressionsfreies Überleben | n. e. | 8,1 | 0,215 [0,146; 0,317] p ≤ 0,0001 |
| EORTC QLQ-C30^a (Symptomskalen) | | | |
| | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Fatigue | -8,3 (22,80) | -3,7 (22,60) | 2,05 [-3,19; 7,29] p = 0,4415 |
| Übelkeit und Erbrechen | 0,7 (13,38) | -1,5 (10,05) | -1,48 [-4,27; 1,30] p = 0,2953 |
| Schmerz | -1,0 (23,6) | 0,4 (22,7) | -0,01 [-0,20; 0,17] p = 0,8703 |
| Dyspnoe | -11,1 (26,6) | -8,4 (26,5) | 1,51 [-4,02; 7,04] p = 0,5916 |
| Insomnie | -5,4 (27,7) | -6,1 (24,1) | 1,83 [-4,24; 7,90] p = 0,5527 |
| Appetitlosigkeit | -8,0 (26,9) | -12,6 (27,0) | -0,50 [-5,49; 4,50] p = 0,8452 |
| Obstipation | -4,8 (25,6) | 1,1 (21,8) | 3,76 [-1,24; 8,77] |

² Daten der Studie PCYC-1112-CA aus der Dossierbewertung des G-BA und den im Stimmnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Unterlagen.

| Endpunktkategorie Endpunkt | Ibrutinib (N = 195) | Ofatumumab (N = 196) | Ibrutinib vs. Ofatumumab |
|--|--|--|---|
| | | | p = 0,1397 |
| Diarrhö | 5,7 (29,1) | -0,4 (18,7) | -4,77 [-10,95; 1,40] p = 0,1292 |
| EQ-5D^{a, b} (Gesundheitszustand) | | | |
| | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Visuelle Analogskala | 9,3 (20,81) | 4,9 (16,43) | -3,3 [7,7; 1,1] p = 0,1432 |
| | <i>Veränderung ≥ 7 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>Veränderung ≥ 7 Punkte zu jedem post-Baseline- Wert: n (%)</i> | <i>HR [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Verbesserung | 105 (53,8) | 82 (41,8) | 1,142 [0,853; 1,528] p = 0,3714 |
| Verschlechterung | - | - | - |
| (gesundheitsbezogene) Lebensqualität | | | |
| EORTC QLQ-C30^{a, b} (Lebensqualität) | | | |
| <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> | | | |
| | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i> |
| | 9,2 (24,1) | 5,4 (21,4) | -2,18 [-7,31; 2,94] p = 0,4012 |
| | <i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post- Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>HR [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Verbesserung | 90 (46,2) | 78 (39,8) | 1,012 [0,745; 1,374] p = 0,9406 |
| Verschlechterung | 60 (30,8) | 53 (27,0) | 0,886 [0,611; 1,285] p = 0,5239 |
| Rollenfunktion | | | |
| | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i> |
| | 4,1 (28,3) | 5,4 (26,5) | 0,49 [-5,63; 6,61] p = 0,8749 |
| | <i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem</i> | <i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-</i> | <i>HR [95 %-KI] p-Wert</i> |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Ibrutinib (N = 195) | Ofatumumab (N = 196) | Ibrutinib vs. Ofatumumab |
|-------------------------------|--|--|---|
| | <i>post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>Baseline-Wert: n (%)</i> | |
| Verbesserung | - | - | - |
| Verschlechterung | 81 (41,5) | 49 (25,0) | 1,455 [1,018; 2,080] p = 0,0385 |
| <i>Emotionales Empfinden</i> | | | |
| | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i> |
| | 2,4 (19,5) | 2,8 (16,4) | -0,30 [-4,91; 4,32] p = 0,8997 |
| | <i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>HR [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Verbesserung | - | - | - |
| Verschlechterung | 45 (23,1) | 40 (20,4) | 0,890 [0,580; 1,366] p = 0,5951 |
| <i>Physische Funktion</i> | | | |
| | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i> |
| | 6,3 (18,2) | 1,5 (15,7) | -2,21 [-6,1; 1,69] p = 0,2646 |
| | <i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>HR [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Verbesserung | - | - | - |
| Verschlechterung | 52 (26,7) | 45 (23,0) | 0,967 [0,646; 1,447] p = 0,8710 |
| <i>Kognitive Funktion</i> | | | |
| | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i> |
| | 0,4 (16,1) | -3,1 (16,9) | -3,06 [-7,02; 0,91] p = 0,1306 |
| | <i>Veränderung ≥ 10</i> | <i>Veränderung ≥ 10</i> | <i>HR [95 %-KI]</i> |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Ibrutinib (N = 195) | Ofatumumab (N = 196) | Ibrutinib vs. Ofatumumab |
|--------------------------------------|--|--|---|
| | <i>Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>p-Wert</i> |
| Verbesserung | 62 (31,8) | 39 (19,9) | 1,391 [0,930; 2,082] p = 0,1067 |
| Verschlechterung | 65 (33,3) | 71 (36,2) | 0,646 [0,459; 0,909] p = 0,0114 |
| Soziale Funktion | | | |
| | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i> |
| | 8,0 (24,9) | 7,7 (20,3) | 0,30 [-4,73; 5,33] p = 0,9064 |
| | <i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>HR [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Verbesserung | - | - | - |
| Verschlechterung | 66 (33,8) | 49 (25,0) | 1,146 [0,790; 1,664] p = 0,4727 |
| FACIT-Fatigue^{a, b} | | | |
| | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Veränderung in Skalenpunkten Woche 24 zu Baseline (SD)</i> | <i>Mittlere Differenz Woche 24 zu Baseline [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Fatigue-bezogene Lebensqualität | 5,1 (9,9) | 2,9 (9,5) | -1,46 [-3,68; 0,76] p = 0,1959 |
| | <i>Veränderung ≥ 4 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>Veränderung ≥ 4 Punkte zu jedem post-Baseline-Wert: n (%)</i> | <i>HR [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Verbesserung | 103 (52,8) | 75 (38,3) | 1,216 [0,896; 1,649] p = 0,2082 |
| Verschlechterung | 67 (34,4) | 54 (27,6) | 0,934 [0,647; 1,349] p = 0,7167 |
| Nebenwirkungen^c | | | |
| | <i>Anzahl Patienten mit Ereignis</i> | <i>Anzahl Patienten mit Ereignis</i> | <i>HR [95 %-KI] p-Wert</i> |
| UE | 194 | 187 | 0,89 [0,727; 1,089] p = 0,2563 |
| UE, CTCAE-Grad ≥ 3 | 111 | 90 | 1,061 [0,802; 1,403] p = 0,6795 |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Ibrutinib (N = 195) | Ofatumumab (N = 196) | Ibrutinib vs. Ofatumumab |
|---|------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| SUE | 81 | 58 | 1,111 [0,791; 1,561] p = 0,5445 |
| UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten | 16 | 16 | 0,789 [0,392; 1,588] p = 0,5096 |
| UE, die zum Tod führten | 12 | 16 | 0,572 [0,268; 1,22] p = 0,1484 |

^a Berechnung der mittleren Differenzen mittels Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode.
^b p-Werte basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.
^c Zeitadjustierte Analyse (time to first event).

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimal clinically important difference (klinisch bedeutsame Verbesserung); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RR: Risk Ratio; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation:

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

- 700 - 950 Patienten

Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben

- 2 000 - 7 500 Patienten

Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

- 200 - 300 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu IMBRUVICA® (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. März 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA®) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie oder Mantelzell-Lymphom erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Ibrutinib | 1 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke (mg) | Menge pro Packung (Hartkapseln) ³ | Dosierung pro Tag | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|---|-----------------|--|-------------------|------------------------------|
| Zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms | | | | |
| Ibrutinib | 140 | 120 | 560 mg | 1 460 |
| Zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie | | | | |
| Ibrutinib | 140 | 120 | 420 mg | 1 095 |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|-------------------------------|---|
| Ibrutinib | 11 163,57 € | 10 527,52 € [1,77 € ⁴ ; 634,28 € ⁵] |

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

³ Jeweils größte Packung (120 Kapseln).

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V.

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|----------------------------------|
| Zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms | |
| Ibrutinib | 128 084,83 € |
| Zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie | |
| Ibrutinib | 96 063,62 € |

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. April 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken