

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