

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab)

Vom 1. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. März 2021 (BAnz AT 21.04.2021 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ibrutinib

Beschluss vom: 1. April 2021

In Kraft getreten am: 1. April 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. August 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.04.2021):

IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab
- oder
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Überwiegend Vorteile bei schweren UEs, Abbruch wegen UEs und spezifischen UEs

Erläuterungen:
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie ECOG-E1912: Ibrutinib + Rituximab **vs.** Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab

Relevante Teilpopulation: Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

Mortalität

Endpunkt	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
Hauptanalyse	141	n. e. 0 (0)	65	n. e. 6 (9,2)	n. b. < 0,001

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-88) sofern nicht anders indiziert.

1. Datenschnitt (17.07.2018)					AD: n.b.
Hauptanalyse 2. Datenschnitt (02.08.2019)	141	n. e. 0 (0)	65	n. e. 7 (10,8)	n. b. < 0,001 AD: n.b.
Sensitivitäts- analyse 2. Datenschnitt ^b	141	n. e. 1 (0,7)	65	n. e. 7 (10,8)	0,06 [0,01; 0,48] < 0,001 AD: n.b.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) ^c							
	141	n. e. [n.e.; n.e.] 17 (12,1)		65	57,3 [43,99; n.e.] 23 (35,4)		0,25 [0,14; 0,48] < 0,0001 AD: n.b.
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
FACT-Leu-TOI							
FACT-Leu-TOI ^d	139	93,2 (19,0)	6,0 (1,0)	64	93,5 (17,4)	8,1 (1,5)	-2,04 [-5,58; 1,50] 0,258
PWB	140	22,8 (5,4)	0,4 (0,3)	65	23,5 (4,2)	0,5 (0,4)	-0,08 [-1,11; 0,95]
FWB	140	20,6 (5,7)	1,1 (0,3)	65	20,3 (5,5)	1,8 (0,4)	-0,74 [-1,77; 0,30]
Leu	139	49,6 (9,9)	4,5 (0,5)	64	49,8 (9,5)	5,9 (0,8)	-1,41 [-3,27; 0,46]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)					
	141	1,0 [n. b.; n. b.] 141 (100,0)	65	1,0 [n. b.; n. b.] 65 (100,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
keine Ergebnisse vorhanden					
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	141	1,9 [1,0; 1,9] 126 (89,4)	65	1,0 [1,0; 1,9] 59 (90,8)	0,71 [0,52; 0,97] 0,035 AD: +0,9 Monate
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)					
	141	n. e. 15 (10,6)	65	n. e. 8 (12,3)	0,29 [0,10; 0,86] 0,025 AD: n. b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Blutungen					
schwere Blutungen (SMQ Blutungs- begriffe [ausschl. Laborbegriffe] ^f , schwere UE ^e) ^g	141	n. e. 1 (0,7 %)	65	n. e. 0 (0)	n. b.
Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Labor- begriffe] ^f , UEs) ^g	141	37,7 66 (46,8)	65	n. e. 6 (9,2)	3,46 [1,47; 8,12] 0,0044 AD: n. b.
Kontusion (PT, UEs)	141	n. e. 41 (29,1)	65	n. e. 3 (4,6)	4,47 [1,36; 14,70] 0,014 AD: n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	141	21,2 [12,9; 26,7] 90 (63,8)	65	n. e. [5,6; n. b.] 24 (36,9)	0,78 [0,48; 1,28] 0,323

Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs)	141	n. e. [40,5; n. b.] 50 (35,5)	65	n. e. 17 (26,2)	0,31 [0,15; 0,63] 0,001 AD: n. b.
Herz-erkrankungen (SOC, schwere UEs ^e)	141	n. e. 11 (7,8)	65	n. e. 0 (0)	n. b. 0,266
Übelkeit (PT, UEs)	141	37,8 [12,9; n. b.] 69 (48,9)	65	1,0 [1,0; 2,8] 45 (69,2)	0,42 [0,28; 0,62] < 0,001 AD: + 36,8 Monate
Obstipation (PT, UEs)	141	n. e. 29 (20,6)	65	n. e. 22 (33,8)	0,33 [0,18; 0,61] < 0,001 AD: n. b.
Erbrechen (PT, UEs)	141	n. e. 28 (19,9)	65	n. e. 20 (30,8)	0,30 [0,15; 0,58] < 0,001 AD: n. b.
Appetit vermindert (PT, UEs)	141	n. e. 21 (14,9)	65	n. e. 17 (26,2)	0,37 [0,18; 0,74] 0,005 AD: n. b.
Pollakisurie (PT, UEs)	141	n. e. 8 (5,7)	65	n. e. 8 (12,3)	0,18 [0,05; 0,63] 0,007 AD: n. b.
Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^e)	141	n. e. 12 (8,5)	65	2,8 [1,9; 3,7] 49 (75,4)	0,03 [0,01; 0,08] < 0,001 AD: n. b.
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^e)	141	n. e. 11 (7,8)	65	n. e. [5,6; n. b.] 25 (38,5)	0,06 [0,02; 0,17] < 0,001 AD: n. b.
febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^e)	141	n. e. 1 (0,7)	65	n. e. 8 (12,3)	0,05 [0,01; 0,41] 0,005 AD: n. b.
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^e)	141	n. e. 2 (1,4)	65	n. e. 4 (6,2)	0,11 [0,01; 0,97] 0,047 AD: n. b.
Leukozytose (PT, schwere UEs ^e)	141	n. e. 21 (14,9)	65	n. e. 1 (1,5)	8,02 [1,07; 60,28] 0,043 AD: n. b.
Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs ^e)	141	1,9 [1,9; n. b.] 78 (55,3)	65	n. e. 17 (26,2)	2,16 [1,28; 3,66] 0,004 AD: n. b.

Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^d)	141	n. e. 6 (4,3)	65	n. e. 4 (6,2)	0,15 [0,02; 0,96] 0,045 AD: n. b.
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; 2. Datenschnitt</p> <p>^c Zur Berechnung der Effektschätzer und Konfidenzintervalle wurde im Interventionsarm ein Ereignis imputiert</p> <p>^d Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseres Befinden; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>^e operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>^f „Ausschließlich Laborbegriffe“ bedeutet, dass in der SMQ keine PTs enthalten sind, die aus Laboruntersuchungen resultieren.</p> <p>^g Nachgereichte Daten des pU aus dem Stellungnahmeverfahren</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACT-Leu = Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FCR = Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FWB = Functional Well-being; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PWB: Physical Well-being; PT = bevorzugter Begriff; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus; TOI = Trial Outcome Index</p>					

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
ca. 1.810 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
ca. 810 Patienten
- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
ca. 470 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: 29. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	75.227,15 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68,95 €
Gesamt:	95.096,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1.892,40 €
Cyclophosphamid	213,69 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	21.963,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1.458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1.458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	75.227,15 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68,95 €
Gesamt:	95.096,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5.261,55 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	25.119,16 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	165,70 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	20.023,31 €
Chlorambucil + Obinutuzumab	
Chlorambucil	165,70 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,68 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gesamt:	28.210,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9	639 €

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	75.227,15 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68,95 €
Gesamt:	95.096,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Ibrutinib	75.227,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	75.238,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. April 2021 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:

Die jeweils zu der Patientengruppe a) „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. April 2024 befristet.

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

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken