

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum 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

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten.....	12
4. Verfahrensablauf .....	13

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 Drug 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). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ibrutinib ist der 1. November 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Verfo am 22. Oktober 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) und 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, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Februar 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertungen, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ibrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung und der Auswertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten, zu folgender Bewertung gelangt:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

### Anwendungsgebiet 1:

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

### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie PCYC-1104-CA vor.

Bei der Studie PCYC-1104-CA handelt es sich um eine einarmige, open-label Studie an 111 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib. Patienten mit einer durch Cyclin-D1-Überexpression oder t(11; 14)-Translokation gesicherten MCL-Diagnose und Progress nach 1 bis 5 (median 3) Vortherapien wurden in die Studie eingeschlossen und bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen mit einmal täglich 560 mg Ibrutinib behandelt. Die Patienten wurden im Median 8,3 Monate lang mit der Studienmedikation behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das partielle oder komplette Ansprechen nach den überarbeiteten Kriterien der International Working Group (IWG) Criteria for non-Hodgkin's Lymphoma. Als sekundäre Endpunkte wurden die Ansprechdauer, die Zeit bis zum Ansprechen, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen erhoben. Darüber hinaus wurde die Symptomatik und die Lebensqualität mittels des patientenberichteten Instruments EORTC-QLQ-C30 ermittelt.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, liegt für Ibrutinib ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

### Begründung:

#### **Mortalität**

##### *Gesamtüberleben*

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache.

Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Studie PCYC-1104-CA 22,5 Monate [95%-KI: 13,7 Monate; nicht erreicht].

Auch unter Berücksichtigung von bisher in vergleichbaren Patientenkollektiven beobachteten medianen Überlebenszeiten erscheint ein qualitativer Vorteil von Ibrutinib plausibel. Da es sich bei PCYC-1104-CA um eine einarmige Studie handelt, kann der Zusatznutzen von Ibrutinib für die Endpunktkategorie Mortalität jedoch nicht quantifiziert werden.

#### **Morbidität**

##### *Progressionsfreies Überleben*

Der sekundäre Endpunkt PFS war definiert als Zeitspanne von Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nach dem welches Ereignis früher

auftrat. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma<sup>2</sup> definiert (u.a. Vergrößerung von Lymphknoten, Hepato- oder Splenomegalie oder Manifestation im Knochenmark).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in Studie PCYC-1104-CA 13,0 Monate [95%-KI: 7,0 Monate; 17,5 Monate].

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht primär symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### *Gesamtansprechrates*

Der primäre Endpunkt Gesamtansprechrates wurde definiert als Anteil der Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen (u.a. definierte Abnahme der Größe der Lymphknoten, des Volumens der Leber oder Milz, kein Nachweis einer Knochenmarksinfiltration) gemäß der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma<sup>2</sup> auf die Studienmedikation zeigten. Die Erhebung des Endpunktes Gesamtansprechrates erfolgte folglich nicht primär symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, weshalb dieser Endpunkt allein nicht unmittelbar als patientenrelevant bewertet wird. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Die Gesamtansprechrates (*overall response rate*, ORR, gemäß IRC-Assessment) betrug zum Datenschnitt am 3. März 2014 68,5% (95%-KI: 59,0%; 77,0%).

### *Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)*

Die Rücklaufquote des EORTC-QLQ-C30 zu Zyklus 10 betrug lediglich 49%, zu Zyklus 16 nur 29% und zu Zyklus 22 nur etwa 6%. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der einarmigen Studie und der geringen Rücklaufquote sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Wegen der dadurch bedingten unzureichenden Aussagekraft wurde auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Eine Quantifizierung zum Ausmaß des Zusatznutzens für Ibrutinib lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten.

Zudem ergibt sich weder in den Mittelwertdifferenzen zwischen Zyklus 10 und Baseline noch zwischen Zyklus 16 und Baseline eine klinisch relevante Veränderung.

## **Lebensqualität**

### *EORTC-QLQ-C30 (Lebensqualität)*

Die Rücklaufquote des EORTC-QLQ-C30 zu Zyklus 10 betrug lediglich 49%, zu Zyklus 16 nur 29% und zu Zyklus 22 nur etwa 6%. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der einarmigen Studie und der geringen Rücklaufquote sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Wegen der dadurch bedingten unzureichenden

---

<sup>2</sup> Cheson et al. "Revised response criteria for malignant lymphoma." Journal of Clinical Oncology 25.5 (2007): 579-586.

Aussagekraft wurde auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Eine Quantifizierung zum Ausmaß des Zusatznutzens für Ibrutinib lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten.

Zudem ergibt sich weder in den Mittelwertdifferenzen zwischen Zyklus 10 und Baseline noch zwischen Zyklus 16 und Baseline eine klinisch relevante Veränderung, definiert als Unterschied von mindestens 10 Punkten.

## **Nebenwirkungen**

Alle Patienten in der Studie PCYC-1104-CA hatten im Verlauf der Behandlung mit Ibrutinib mindestens ein unerwünschtes Ereignis, wobei Durchfall, Fatigue und Übelkeit am häufigsten auftraten. Alle Gesamtraten beziehen sich hierbei auf die finale Analyse nach durchschnittlich 12,7 Monaten Behandlungszeit. Bei 81,1% der Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad nach CTCAE<sup>3</sup>  $\geq 3$  auf und bei 63,1% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Die am häufigsten aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Pneumonien, Vorhofflimmern und Harnwegsinfekte. 13,5% der Patienten mussten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung unterbrechen und bei 16,2% der Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Tod.

## **Fazit**

Quantitative Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation MCL lassen sich aus den Ergebnissen der einarmigen Studie PCYC-1104-CA nicht ableiten. Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie, unter Beachtung von bisher bei ähnlichen Patientenkollektiven deskriptiv beschriebenen Studienergebnissen zum Gesamtüberleben, kommt der G-BA zu dem Entschluss, dass für Ibrutinib in der Indikation MCL ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation MCL auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

## 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.*

---

<sup>3</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events

### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie PCYC-1112-CA herangezogen.

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab. In die Studie wurden 391 Patienten (195 im Ibrutinib-Arm und 196 Patienten im Ofatumumab-Arm) mit CLL-Diagnose (oder auch SLL) nach den Kriterien der IWCLL von 2008 (International Working Group on CLL) eingeschlossen, die rezidivierend oder refraktär auf mindestens eine vorangegangene CLL-Therapie waren. Etwa ein Drittel der Patienten in jedem Studienarm wies eine Deletion in Chromosom 17 auf (Del17p).

Die finale Analyse erfolgte zum Datenschnitt am 18. Dezember 2013 nachdem die prädefinierten 176 PFS-Ereignisse aufgezeichnet wurden. Die Nachbeobachtung der Patienten ist zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch nicht abgeschlossen. Die Dauer der Studienmedikationsexposition betrug zum Datenschnitt median 8,6 Monate im Interventionsarm und 5,3 Monate im Vergleichsarm. Patienten mit Progress unter Ofatumumab-Therapie konnten nach Einführung des dritten Protokoll-Amendements nach Zustimmung des Studienarztes in den Ibrutinib-Arm wechseln. Cross-over-Patienten wurden zum Zeitpunkt der ersten Ibrutinib-Gabe für die weiteren Analysen zensiert; in einer Sensitivitätsanalyse wurde diese Zensierung aufgehoben.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben gemäß IRC-Assessment (Independent Review Committee). Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, Ansprechraten, Patient-reported Outcomes und unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhoben.

Die Zulassung von Ibrutinib in der Indikation CLL beruht darüber hinaus auch auf den Ergebnissen der einarmigen Phase Ib/II-Studie PCYC-1102-CA. In diese Studie wurden 31 therapienaive Patienten und 85 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL eingeschlossen, wovon insgesamt 78 Patienten zulassungskonform mit 420 mg Ibrutinib täglich behandelt wurden. Die Ergebnisse dieser Studie werden aufgrund der geringen Aussagekraft der einarmigen Studie und des heterogenen Patientenkollektivs lediglich unterstützend zur Herleitung eines Zusatznutzens in der Gesamtschau herangezogen.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder Patienten in Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, liegt für Ibrutinib ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

## Begründung:

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben*

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Studie PCYC-1112-CA weder im Interventions- noch im Kontrollarm erreicht. Zwischen beiden Armen wurde jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kaplan-Meier-Kurven festgestellt (HR 0,434 [95%-KI: 0,238; 0,789],  $p = 0,0049$ ). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass dieser Unterschied nur für Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vorbehandlung mit einem Purinanalogen (HR 0,26 [95%-KI: 0,10; 0,65],  $p = 0,004$ ) besteht. Zudem profitieren nur Patienten mit schlechterem Gesundheitszustand (ECOG  $\geq 1$ ) statistisch signifikant mehr von einer Behandlung mit Ibrutinib (HR 0,26 [95%-KI: 0,12; 0,54],  $p = 0,0003$ ).

Die Daten zum Gesamtüberleben sind wegen der im Vergleich zur noch erwarteten Lebenserwartung relativ kurzen Studienlaufzeit und der geringen Anzahl an Ereignissen als unreif anzusehen.

Aufgrund des Cross-Overs einer relevanten Anzahl von Patienten des Kontrollarms ist von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen, die zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Ibrutinib führen könnte.

Aus diesen Erwägungen heraus kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib für den Endpunkt Mortalität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben*

Der primäre Endpunkt der Studie PCYC-1112-CA, das progressionsfreie Überleben, war definiert als Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nach dem welches Ereignis früher auftrat. Die Progression der Erkrankung wurde gemäß den IWCLL-Kriterien<sup>4</sup> (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) definiert (unter anderem als Vergrößerung von Lymphknoten oder Hepato- oder Splenomegalie oder Erhöhung der Lymphozytenzahl oder Zytopenie).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in Studie PCYC-1112-CA 8,1 Monate im Ofatumumab-Arm und wurde im Ibrutinib-Arm noch nicht erreicht. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied aus der Kaplan-Meier-Kurve für PFS zugunsten von Ibrutinib (HR 0,215 [95%-KI: 0,146; 0,317],  $p \leq 0,0001$ ).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des

---

<sup>4</sup> Hallek et al. "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines." Blood 111.12 (2008): 5446-5456.

Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### *Gesamtansprechen*

Der sekundäre Endpunkt Gesamtansprechen wurde definiert als Anteil der Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen (u.a. reduzierte Anzahl an Lymphozyten, Reduktion oder Abwesenheit der Hepatosplenomegalie oder Lymphadenopathie) gemäß der IWCLL-Kriterien<sup>4</sup> auf die Studienmedikation zeigten. Die Erhebung des Endpunktes Gesamtansprechen erfolgte somit nicht primär symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, weshalb dieser Endpunkt allein nicht unmittelbar als patientenrelevant bewertet wird. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR, gemäß IRC-Assessment) betrug im Interventionsarm 42,6% und im Kontrollarm 4,1%. Patienten, die mit Ibrutinib behandelt wurden, zeigten signifikant häufiger ein Ansprechen auf die Studienbehandlung (RR 10,16 [95%-KI: 5,06; 20,42],  $p < 0,0001$ ).

#### *Krankheitsbezogene Symptome*

Die Klassifizierung der vom Prüfarzt erhobenen krankheitsbezogenen Symptome erfolgte gemäß der CTCAE-Kriterien in 4 Graden (zusätzliche Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“) und die Kodierung gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Ausgewertet wurde der Unterschied zwischen Screening und dem besten Status während der Behandlungszeit. Der Großteil der Patienten wurde bereits zum Screening für alle untersuchten Symptome (Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen und Anorexie) in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingeordnet, sodass nur für wenige Patienten Änderungen der krankheitsbezogenen Symptome aufgezeichnet wurden. Zudem ist wegen der Erfassung durch den unverblindeten Prüfarzt von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der unklaren Relevanz einer Änderung um einen Grad gemäß den CTCAE-Kriterien, können diese Daten nicht für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen werden.

#### *Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)*

Aus den Ergebnissen der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 ergab sich in der Mittelwertdifferenz zwischen Woche 24 und Baseline keine statistisch signifikante Veränderung zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 67% vs. 55% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt. Da zu Woche 60 weniger als 3% der zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten in die Auswertung eingingen, wird aufgrund der fehlenden Aussagekraft dieser Ergebnisse auf eine Darstellung verzichtet.

#### *Veränderung des Gesundheitszustands (Visuelle Analogskala des EQ-5D)*

Hinsichtlich der Skalenpunkte der visuellen Analogskala des EQ-5D ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 7 Punkten liegt ebenso wenig ein signifikanter Unterschied vor. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten

zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 67% vs. 54% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt. Da zu Woche 60 weniger als 3% der zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten in die Auswertung eingingen, wird aufgrund der fehlenden Aussagekraft dieser Ergebnisse auf eine Darstellung verzichtet.

Bei der Verwendung der für die jeweilige Auswertung adäquaten Effektschätzer bei den patientenberichteten Instrumenten liegen keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Endpunktkategorie Morbidität vor.

## **Lebensqualität**

### *Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)*

Hinsichtlich der Skalenpunkte der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 67% vs. 55% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt. Da zu Woche 60 weniger als 3% der zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten in die Auswertung eingingen, wird aufgrund der fehlenden Aussagekraft dieser Ergebnisse auf eine Darstellung verzichtet.

### *Lebensqualität (FACIT-Fatigue)*

Hinsichtlich der Skalenpunkte des FACIT-Fatigue ergibt sich aus den Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 4 Punkten liegt ebenso wenig ein signifikanter Unterschied vor. Aufgrund der unverblindeten Erhebung in der offenen Studie sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als potenziell hochverzerrt anzusehen. Zudem bestehen nicht unerhebliche Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen (zu Woche 24 66% vs. 52% bezogen auf die ITT-Population). Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt. Da zu Woche 60 weniger als 3% der zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten in die Auswertung eingingen, wird aufgrund der fehlenden Aussagekraft dieser Ergebnisse auf eine Darstellung verzichtet.

Bei der Verwendung der für die jeweilige Auswertung adäquaten Effektschätzer liegen keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse in der Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

## **Nebenwirkungen**

Nahezu alle Patienten in der Studie PCYC-1112-CA hatten im Verlauf der Behandlung mit Ibrutinib und auch mit Ofatumumab mindestens ein unerwünschtes Ereignis (99,5% vs. 97,9%). Unter Behandlung mit Ibrutinib traten häufiger Diarrhö und Fieber auf (47,7% vs. 17,8% bzw. 23,6% vs. 14,7%)<sup>5</sup>. Unter Ofatumumab traten häufiger infusionsbedingte Reaktionen auf (0% vs. 27,7%)<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> UE jeglichen Grades nach MedDRA Preferred Terms

Bei 56,9% der mit Ibrutinib behandelten Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad nach CTCAE  $\geq 3$  auf und bei 41,5% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Im Ofatumumab-Arm trat bei 47,1% der Patienten ein unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad nach CTCAE  $\geq 3$  auf und bei 30,4% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Das am häufigsten aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignis war Pneumonie. 8,2% vs. 8,4% der Patienten mussten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung unterbrechen und bei 6,2% vs. 8,4% der Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Tod.

Bei Betrachtung der rohen Inzidenzraten treten unter Ibrutinib signifikant mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR: 1,37 [95%-KI: 1,04; 1,8];  $p = 0,012$ ) und unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE  $\geq 3$  (RR: 1,21 [95%-KI: 1; 1,47];  $p = 0,028$ ) auf. Bei Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten sind die Unterschiede jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen (median 8,6 Monate unter Ibrutinib und 5,3 Monate unter Ofatumumab) ist eine expositionsadjustierte Betrachtung der Nebenwirkungsraten in diesem Fall adäquat. Die präspezifizierte Adjustierung auf 100 Patienten-Monate wird daher, ebenso wie die nachgereichte Sensitivitätsanalyse (Time-to-First-Event-Analyse mit Berechnung der Hazard Ratios), für die Herleitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib herangezogen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist somit ein größerer Schaden von Ibrutinib nicht belegt und die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

## **Fazit**

Die Daten zum Gesamtüberleben für vorbehandelte Patienten mit CLL sind jedoch als unreif zu betrachten. Ein medianes Gesamtüberleben wurde aufgrund weniger Todesfälle in keinem der beiden Studienarme erreicht, der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben ergibt sich aus dem Hazard Ratio der Kaplan-Meier Kurven. Die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm für die nicht direkt patientenrelevanten Endpunkte PFS und Gesamtansprechraten sind allerdings in einer Weise ausgeprägt, wie dies bei vergleichbaren Patientenkollektiven in dieser Indikation im Rahmen von Studien bislang kaum beobachtet wurde und stützen hierbei das Ergebnis zum Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich jedoch auch, dass Patienten mit unterschiedlichem Gesundheitszustand und unterschiedlichem Ansprechen auf die Vorbehandlung unterschiedlich stark von einer Therapie mit Ibrutinib profitieren. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens für die zu betrachtende Gesamtpopulation ist in dieser Fallkonstellation nicht möglich.

Darüber hinaus kann anhand der Einschlusskriterien nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten im Vergleichsarm mit Ofatumumab-Behandlung eine intensivere Behandlungsoption infrage gekommen wären, wodurch sich die Ergebnisse beim Gesamtüberleben in beiden Studienarmen hätten annähern können.

Zwar stehen den positiven Ergebnissen beim Gesamtüberleben keine signifikant erhöhten Nebenwirkungen entgegen, doch werden die Ergebnisse auch nicht durch Vorteile in der Symptomatik oder der Lebensqualität gestützt.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse erkennt der G-BA einen Zusatznutzen von Ibrutinib an. Da jedoch heterogene Ergebnisse vorliegen und reife Mortalitätsdaten nicht verfügbar sind,

ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten mit CLL nicht möglich.

Für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Erstlinienbehandlung mit einer Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, liegen keine relevanten Studiendaten zur Behandlung mit Ibrutinib vor. Nur 2 Patienten in der einarmigen Studie PCYC-1102-CA waren therapienaiv und wiesen gleichzeitig eine entsprechende Mutation auf.

Grundlage der Zulassung für diese Teilindikation sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen der Studie PCYC-1112-CA (vorbehandelte Patienten) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen und Nebenwirkungen, unterstützt durch die Ergebnisse der Studie PCYC-1102-CA. Insbesondere für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation zeigten sich laut EMA deutliche und über das Subgruppenmerkmal hinweg konsistente Behandlungseffekte. Aus Sicht der EMA ist es hinreichend plausibel, dass auch Erstlinien-Patienten mit Hochrisikoprofil von einer Ibrutinib-Behandlung profitieren, das heißt es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen.

Da die Übertragung von Studienergebnissen von vorbehandelten auf unbehandelte Patienten mit erheblichen Unsicherheiten einhergeht, deren Ausmaß nicht mit ausreichender Sicherheit bestimmt werden kann, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ibrutinib in dieser Teilindikation nicht möglich ist.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation CLL auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.

Die hier genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2015). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Ibrutinib wird die entsprechend der Fachinformation für IMBRUVICA® (Stand: Oktober 2014) empfohlene Dosierung für die jeweilige Indikation zugrunde gelegt.

#### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Es erfolgt eine nach Anwendungsgebiet differenzierte Betrachtung der Arzneimittelkosten, da jeweils unterschiedliche Dosierungen empfohlen werden (Indikation MCL: 560 mg Ibrutinib täglich, Indikation CLL: 420 mg Ibrutinib täglich).

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

keine

## **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 10. April 2014 (eingegangen am 11. April 2014) und vom 22. August 2014 (eingegangen am 26. August 2014) zwei Beratungen nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Die Beratungsgespräche fanden am 11. Juni 2014 und am 5. November 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Oktober 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 22. Oktober 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige

Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Ibrutinib ist der 1. November 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Februar 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Februar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. April 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. April 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. März 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung der Nachauswertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten
AG § 35a	17. März 2015 31. März 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16. April 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken