

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 21. Juli 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	9
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	22
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	22
2.4 Therapiekosten	24
3. Bürokratiekosten	38
4. Verfahrensablauf	38

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Ibrutinib zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, des Mantelzell-Lymphoms und des Morbus Waldenström 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.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 20. Oktober 2015 über die Überschreitung der 50 Millionen € Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert.

Somit ist der maßgebliche Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 12 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Ibrutinib der 1. Februar 2016. Der pharmazeutische Unternehmer

hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO am 1. Februar 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ibrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica®) gemäß Zulassungen vom 21.10.2014 und 03.07.2015

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.

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

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, ist:

- 1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist
 - Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.
- 1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist
 - Idelalisib oder Best-Supportive-Care

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib für die Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, ist:

- 2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind
 - Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom ist:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Außerhalb der Zulassung:

Unter Beachtung von Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ist:

- Eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use).

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie

zu 1. Neben Ibrutinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Idelalisib, Obinutuzumab, Ofatumumab, Prednisolon, Prednison, Rituximab, Cytarabin, Doxorubicin, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin.

zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar, wurde jedoch bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht betrachtet. Die allogene Stammzelltransplantation kommt nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage und kann nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt werden.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschluss vom 5. Februar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab

Beschluss vom 19. März 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib

Beschluss vom 16. April 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, in zwei relevante Teilpopulationen in Abhängigkeit von deren Eignung für eine weitere Chemotherapie aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. Diese Aufteilung erfolgt insbesondere vor dem Hintergrund des relativ hohen Durchschnittsalters der Patienten im Anwendungsgebiet und des sich daraus ergebenden Risikos für Komorbiditäten sowie möglicher persistierender hämatotoxischer Effekte von Vortherapien.

Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie den Therapiestandard dar. Dabei sind, je nach Allgemeinzustand des Patienten, verschiedene Kombinationen etabliert.

Patienten im Anwendungsgebiet zeigen Unterschiede hinsichtlich des Erfolgs der vorangegangenen Therapielinie. Bei Krankheitsprogression oder Therapieversagen innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer antileukämischen Behandlung wird im Allgemeinen von einer refraktären Therapiesituation gesprochen. Eine scharfe Grenze zwischen refraktärer und rezidivierender CLL kann allerdings mit Bezug auf die vorliegende Evidenz und die klinische Behandlungspraxis nicht gezogen werden. Für Patienten mit Rezidiv und kurzer Remissionsdauer sowie für refraktäre Patienten liegen zudem vergleichbare Therapieempfehlungen vor. Auf die Bildung von Teilpopulationen in Abhängigkeit des Erfolgs der Vortherapie wird deshalb verzichtet.

1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

Die Therapie der rezidivierenden oder refraktären CLL ist geprägt von patientenindividuellen Entscheidungen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie. Die vorhandene Evidenz zeigt, dass auch Patienten in der zweiten Therapielinie von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist insbesondere nach längerer Remissionsdauer möglich. Patienten mit refraktärer CLL zeichnen sich durch eine schlechtere Prognose aus. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist für diese Teilpopulation in der Regel nicht angezeigt.

1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes, von Kontraindikationen oder anderen klinischen Kriterien nicht angezeigt ist, wurde neben Idelalisib in Kombination mit Rituximab auch Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Grundsätzlich ist Idelalisib zwar ein zugelassener Wirkstoff im Anwendungsgebiet, der auch in aktuellen Leitlinien empfohlen wird, der G-BA bewertete Idelalisib allerdings auf Basis von unreifen Studiendaten mit einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen und befristete den Beschluss. Eine Untersuchung neuer Sicherheitsdaten zu Idelalisib durch die EMA ist zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch nicht abgeschlossen. Der Stellenwert von Ofatumumab ist in dieser Behandlungssituation gering, insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass die laut Anwendungsgebiet notwendige Vorbehandlung mit Alemtuzumab nicht mehr regelhaft erbracht wird und eine Zulassung nur für refraktäre CLL-Patienten vorliegt. In der Versorgung wird Ofatumumab in der vorliegenden Indikation nur in Einzelfällen eingesetzt.

2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind

Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation werden klinisch als Hochrisikopatienten eingestuft. Sie sprechen schlecht auf gängige Therapieschemata an, rezidivieren gewöhnlich schnell und haben, bezogen auf das Anwendungsgebiet eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung. Für die Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, wird vom G-BA Best-Supportive-Care als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Idelalisib (Zydelig®) wurde mit Beschluss der EU-Kommission vom 23. März 2016, basierend auf einer vorläufigen Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), geändert. Diese Änderung betrifft die vorliegende Teilpopulation. Im Ergebnis der Zulassungsänderung ist Idelalisib für diese Teilpopulation zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht mehr als Erstlinientherapie zugelassen, sondern ist zum Zeitpunkt des Beschlusses nur noch zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten angezeigt, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde. Zwischenzeitlich hat das PRAC mit Datum vom 08. Juli 2016 das Ergebnis Ihres Reviews zu Idelalisib veröffentlicht, und seine vorläufige Empfehlung revidiert: sofern keine alternative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht, und die empfohlenen Infektionsprophylaxe durchgeführt wird, soll Idelalisib wieder in der

Erstlinientherapie von diesen Hochrisikopatienten eingesetzt werden können. Zudem wird explizit darauf verwiesen, dass die SUEs in Studien mit anderen als der derzeit zugelassenen Kombination von Idelalisib mit Rituximab aufgetreten sind. Das Review wird jetzt im nächsten Schritt an das CHMP übersandt, erst dann kann eine für EU Mitglieder bindende Entscheidung fallen.

Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom

zu 1. Neben Ibrutinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Temsirolimus, Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin, Vincristin, Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Lomustin, Prednisolon, Prednison, Pixantron.

zu 2. Die allogene und nachrangig auch die autologe Stammzelltransplantation stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar, die jedoch nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommen und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt werden können. Gleiches gilt für die Strahlentherapie.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschluss vom 16. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pixantron

Beschluss vom 21. Oktober 2011 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: PET; PET/CT bei malignen Lymphomen.

Beschluss vom 17.02.2011 über eine Änderung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten: Fludarabin

zu 4. Der Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine Empfehlung für einen einzelnen, aufgrund des Zulassungsstatus infrage kommenden, Wirkstoff abgeleitet werden. Temsirolimus wird in relevanten Leitlinien durchgängig als eine Option unter mehreren, im speziellen in der fortgeschrittenen Therapiesituation nach mehreren Rezidiven, genannt. Das Therapie-regime R-FCM (Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab) zeigte in einer Studie aus dem Jahr 2004 einen Vorteil gegenüber FCM. Insgesamt liegt zu wenig Evidenz für die Nennung einer bestimmten Vergleichstherapie vor. Zudem ist die Behandlung des Mantelzelllymphoms von patientenindividuellen Therapieentscheidungen des behandelnden Arztes geprägt, weshalb als zweckmäßige Vergleichstherapie „eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus“ bestimmt wird. Hierbei ist der Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von R-FCM unter anderem in dieser Indikation zu beachten.

Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

zu 1. Neben Ibrutinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Chlorambucil, Prednisolon, Prednison, Fludarabin, Bendamustin, Cyclophosphamid, Vincristin, Vinblastin, Trofosfamid, Nimustin, Mitoxantron, Teniposid, Cytarabin, Asparaginase, Methotrexat.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen die Plasmapherese und die allogene Stammzelltransplantation prinzipiell in Betracht, sind aber nur in Einzelfällen im vorliegenden Anwendungsgebiet angezeigt.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschluss vom 17.02.2011 über eine Änderung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten: Fludarabin

zu 4. Der Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet. Insgesamt liegt in der vorliegenden Indikation nur sehr wenig hochwertige Evidenz zu den in Betracht kommenden Therapieoptionen vor. Die Leitlinien empfehlen einhellig verschiedene Chemotherapiekombinationen, häufig in Kombination mit den in dieser Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffen Rituximab oder Bortezomib. Ein eindeutiger Behandlungsstandard lässt sich aus den vorliegenden Quellen jedoch nicht ableiten. Ausschlaggebend für die Behandlung in der vorliegenden Therapiesituation sind individuelle Patienten- und Krankheitscharakteristika, wie beispielsweise die Art und Anzahl, sowie das Ansprechen, auf etwaige Vortherapien oder auch der allgemeine Gesundheitszustand und ggf. Komorbiditäten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet:

Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie

1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, einen direkten Vergleich und indirekte Vergleiche vorgelegt. Keiner dieser Nachweise ist für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Als direkten Vergleich hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie CLL3001 vorgelegt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei vorbehandelten Patienten mit CLL untersucht wurde. In die randomisierte, multizentrische, doppelblinde Studie wurden insgesamt 578 Patienten eingeschlossen (Ibrutinib + BR: 289 Patienten, BR: 289 Patienten), die auf Grundlage der IWCLL-Kriterien² eine aktive, behandlungsbedürftige, rezidierte oder refraktäre CLL aufwiesen. Über einen Zeitraum von bis zu sechs 28-tägigen Zyklen wurden die Patienten in beiden Studienarmen mit BR behandelt und erhielten zusätzlich entweder täglich 420 mg Ibrutinib oder ein entsprechendes Placebo. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben erhoben; als sekundäre Endpunkte neben dem Ansprechen auch die krankheitsbezogene Symptomatik, Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse.

Die Studie CLL3001 kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da Ibrutinib bislang nicht in Kombination mit einer Chemoimmuntherapie zugelassen ist und somit diese Kombination nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist. In den für die verfahrensgegenständliche Zulassung relevanten Studien wurde Ibrutinib stets als Monotherapie untersucht. Darüber hinaus bleibt offen, ob und inwieweit die Kombination von Bendamustin und Rituximab eine geeignete Operationalisierung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA und des Vergleichsarms der Studie CLL3001 (Bendamustin in Kombination mit Rituximab) kann ebenso wenig für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation herangezogen werden. In der für diesen indirekten Vergleich und auch für weitere Teilpopulationen herangezogenen Studie, der randomisierten, offenen Phase-III-Studie PCYC-1112-CA, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib (195 Patienten) gegenüber dem aktiven Komparator Ofatumumab (196 Patienten), jeweils in Verbindung mit Best-Supportive-Care, untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status 0 und 1) und mit aktiver, rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mindestens einer systemischen Vortherapie. Patienten mit Progress unter der maximal 24-wöchigen Ofatumumab-Therapie war es nach Einführung des dritten Protokoll-Amendements gestattet mit Zustimmung des Studienarztes in den Ibrutinib-Arm zu wechseln. Zum ersten Datenschnitt nach prädefinierten 176 PFS-Ereignissen hatten in der Gesamtpopulation ca. 29 % der Patienten im Ofatumumab-Arm zu Ibrutinib gewechselt; zum zweiten Datenschnitt etwa 10 Monate später bereits ca. 63 %. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Erhobene patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Krankheitssymptomatik, der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse. Das Gesamtüberleben wurde bis zum Tod oder Studienende nachverfolgt, die übrigen Endpunkte bis zur Progression oder Studienende. Die Nachbeobachtung der unerwünschten Ereignisse endete 30 Tage nach der letzten Behandlung mit Studienmedikation.

Des Weiteren legte der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vor, durch den über den Brückenkomparator Ofatumumab ein Vergleich zwischen Ibrutinib und „physician's choice“ ermöglicht werden sollte. Für den indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse des Interventionsarms der Studie PCYC-1112-CA und des Vergleichsarms der Studie OMB114242 herangezogen. In der unverblindeten Studie OMB114242 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit Ofatumumab gegenüber Physician's Choice in Patienten mit Fludarabin-refraktärer CLL und einer

² IWCLL-Kriterien (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) von 2008.

Tumormasse größer als 5 cm untersucht. Erhoben wurde primär das progressionsfreie Überleben. Zudem wurden das Ansprechen, das Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse und, mittels des Fragebogens EORTC-QLQ-CLL16, die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Eingeschlossen wurden insgesamt 122 Patienten, die im Verhältnis 2:1 dem Interventionsarm bzw. dem Vergleichsarm mit Therapie nach Maßgabe des Arztes randomisiert zugeteilt wurden. Nach der primären Randomisierung wurden die Patienten des Ofatumumab-Arms, die unter der 24-wöchigen Therapie nicht progredient waren, erneut randomisiert einer weiteren, bis zu 24-wöchigen Ofatumumab-Therapie oder einer behandlungsfreien Beobachtungsgruppe zugeteilt.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist aus mehreren Gründen nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL zu belegen. Zum einen wurde Ofatumumab in der Studie OMB114242 entgegen den Angaben in der aktuellen Fachinformation bis zu 48 Wochen angewendet. Die Behandlung mit Ofatumumab in der Studie PCYC-1112-CA war hingegen fachinformationskonform auf 24 Wochen begrenzt. Somit ergibt sich für den indirekten Vergleich aufgrund der maßgeblich unterschiedlichen Behandlungsdauer eine nicht hinreichend ähnliche Anwendung des Brückenkomparsators Ofatumumab. Eine geeignete zeitadjustierte Auswertung wurde nicht vorgelegt. Darüber hinaus unterscheiden sich die Studienpopulationen hinsichtlich der Anzahl an Vortherapien (Ofatumumab-Arm: Median 2 Vortherapien in der Studie PCYC-1112-CA und 4 Vortherapien in der Studie OMB114242). Aufgrund der hohen Anzahl an Vortherapien und dem Einschlusskriterium von mindestens 2 Vortherapien in der Studie OMB114242 ist es fraglich, für welchen Anteil der Patienten eine Chemotherapie noch angezeigt war und somit ob die untersuchte Population für die zugrundeliegende Fragestellung im Anwendungsgebiet 1a repräsentativ ist. Der pharmazeutische Unternehmer selbst geht bei doppelt-refraktären Patienten davon aus, dass für diese Population eine nachfolgende Chemotherapie nicht geeignet ist.

Aufgrund der nicht hinreichenden Vergleichbarkeit der Ofatumumab-Anwendung in den beiden Studien kann darüber hinaus auch die vorgelegte Netzwerk-Metaanalyse nicht herangezogen werden, in die zusätzlich noch die Studie GS-1101 einbezogen wurde. In der noch nicht publizierten, offenen Phase-III-Studie GS-1101 wurde die Kombination von Idelalisib mit Ofatumumab gegenüber Ofatumumab untersucht.

Der vorgelegte Matching-adjustierte indirekte Vergleich, für den nur die den Einschlusskriterien der Studie OMB114242 entsprechenden Patienten berücksichtigt wurden, kann aufgrund fehlender Angaben ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Es fehlen unter anderem Angaben dazu, welche Patientencharakteristika für die Gewichtung herangezogen wurden und somit hinsichtlich welcher Eigenschaften die selektierte Teilpopulation mit der Population der Studie OMB114242 vergleichbar ist. Zudem ist auch für diesen Vergleich unklar, für welchen Anteil der Patienten in der Studie überhaupt noch eine Chemotherapie angezeigt war.

1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die vorliegende Patientenpopulation die Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA vor. Als Operationalisierung des Kriteriums der Ungeeignetheit für eine Chemotherapie werden die Ergebnisse der Teilpopulation der

doppelt-refraktären Patienten herangezogen (Ibrutinib + BSC: 34 Patienten, Ofatumumab + BSC: 25 Patienten). Von dieser Teilpopulation sind jedoch nicht alle Patienten der Gesamtpopulation umfasst, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, insbesondere auch weil Patienten mit 17p-Deletion ohne nähere Begründung nicht eingeschlossen wurden. Die Gesamtpopulation hingegen umfasst eine unbestimmte Anzahl an Patienten, die das Kriterium nicht erfüllen.

Der in der Studie verwendete Komparator Ofatumumab bildet darüber hinaus die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Die Herleitung eines Zusatznutzens aus den Studienergebnissen ist unter der Berücksichtigung vorhandener Limitationen allerdings trotzdem möglich. Die Ergebnisse können herangezogen werden, da der Einfluss der Anwendung von Ofatumumab, zusätzlich zur bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, als gering eingeschätzt wird. Im vorliegenden Fall kann nicht davon ausgegangen werden, dass Patienten im Vergleichsarm gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie untertherapiert wurden. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ist die Ableitung eines Zusatznutzens aus den vorgelegten Nachweisen möglich.

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Aussagekraft zu treffen (vgl. 2 Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Ausgehend von diesen Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, hält der G-BA es ausnahmsweise für gerechtfertigt, Feststellungen zum Vorliegen eines Zusatznutzens von Ibrutinib zu treffen, auch wenn die Aussagekraft der Studie für die vorliegende Fragestellung aus den genannten Gründen eingeschränkt ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Das mediane Gesamtüberleben wurde zum relevanten zweiten Datenschnitt in der Studie PCYC-1112-CA weder im Interventions- noch im Kontrollarm erreicht. Für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten wurde jedoch zwischen beiden Armen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kaplan-Meier-Kurven festgestellt (Hazard Ratio (HR) 0,19 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,06; 0,62], $p = 0,002$). In geringerem Ausmaß liegt dieser Unterschied zugunsten von Ibrutinib auch in der Gesamtpopulation vor (HR 0,52 [95%-KI: 0,32; 0,84], $p = 0,007$). Auch für die Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion ist das Gesamtüberleben in Bezug auf den präzisen p-Wert von 0,0496 statistisch signifikant unterschiedlich; das zugehörige Konfidenzintervall des Effektschätzers übersteigt jedoch 1 und liegt somit partiell in einem Wertebereich, für den kein Unterschied zwischen den Interventionen angenommen werden kann (HR 0,49 [95%-KI: 0,23; 1,01], $p = 0,0496$). Die Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion umfasst auch doppelt-refraktäre Patienten,

womit die beiden betrachteten Teilpopulationen zum Teil überlappen und daher keine disjunkten Subgruppen darstellen.

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. Unter der Annahme, dass die Behandlung mit Ofatumumab keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, ist ebenso von einer Unterschätzung des Vorteils von Ibrutinib und damit von einer Verzerrung zuungunsten des zu bewertenden Wirkstoffs auszugehen.

Aus diesen Erwägungen heraus, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten durch die nur näherungsweise adressierte Patientenpopulation und der nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden Behandlung im Vergleichsarm, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib für den Endpunkt Mortalität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.

Morbidität

Auf Grundlage der vorgelegten Daten kann nicht eingeschätzt werden, in welchem Ausmaß und in welche Richtung die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten aufgrund der inadäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglicherweise verzerrt sind. Da unklar ist, ob die Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib verzerrt sind, kann keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität kann aufgrund der Anwendung von Ofatumumab im Vergleichsarm der Studie PCYC-1112-CA und des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials ebenso wie für die Endpunktkategorie Morbidität keine belastbaren Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden. Insbesondere Ergebnisse zu subjektiven, patientenberichteten Endpunkte weisen aufgrund des hier vorliegenden offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen können ebenso wenig für die Bewertung herangezogen werden. Die Richtung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ist nicht klar einzuschätzen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die zusätzliche Gabe von Ofatumumab unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, die unter alleiniger Behandlung mit BSC nicht aufgetreten wären. Eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib ist somit möglich. Darüber hinaus sind die vorgelegten und auch die nachgereichten Daten nicht vollständig. Es liegen keine Analysen unter Einbeziehung der vollständigen hier relevanten doppelt-refraktären Teilpopulation vor. Zudem wurden nur Ergebnisse nach 9-monatiger Beobachtung dargestellt, obwohl unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Studie teilweise länger erhoben wurden. Im Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1112-CA traten bei einem größeren Anteil der doppelt-refraktären Patienten unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad nach CTCAE ≥ 3 auf (67,6 % vs. 54,2 %). Vor allem hinsichtlich schwerer Neutropenien (23,5 % vs. 12,5%) und schwerer Pneumonien (17,6 % vs. 4,2 %) bestanden Unterschiede. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei doppelt-refraktären Patienten ebenso häufiger auf (52,9 % vs. 41,7 %). In der Gesamtpopulation traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Ibrutinib-Arm bei 41,5 % der Patienten auf und im Ofatumumab-Arm bei 30,4 % der Patienten. Hinsichtlich der Abbrüche wegen unerwünschten Ereignissen sind die Anteile zwischen den Studienarmen ähnlich (Ibrutinib + BSC: 8,2 %; Ofatumumab + BSC: 8,4 %).

Gesamtbewertung

Den eingeschränkt aussagekräftigen Ergebnissen zum Gesamtüberleben mit Vorteilen für Ibrutinib stehen potenziell Nachteile hinsichtlich der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den unerwünschten Ereignissen gegenüber. Unter Behandlung mit Ibrutinib erlitten mehr Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad > 3 (67,6 % vs. 54,2 %) oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (52,9 % vs. 41,7 %). Wird für den Fragebogen EORTC-QLQ-C30 ein Schwellenwert von 10 Punkten für einen bedeutsamen Unterschied herangezogen, wurde für die Patienten im Ibrutinib-Arm eine signifikant kürzere Zeit bis zum Anstieg der Symptomskalen Appetitlosigkeit (HR 1,69 [95%-KI: 1,06; 2,68], p = 0,027) und Diarrhö (HR 1,77 [95%-KI: 1,17; 2,67], p = 0,007) ermittelt. Für höhere Schwellenwerte zeigten sich zudem auch Nachteile hinsichtlich der Rollenfunktion und der Zeit bis zur Verbesserung des emotionalen Empfindens. Aufgrund des unklaren Ausmaßes und der unklaren Richtung der Verzerrung, bedingt durch die Therapie mit Ofatumumab im Vergleichsarm der Studie PCYC-1112-CA und durch das offene Studiendesign, ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik, zu den unerwünschten Ereignissen und zur Lebensqualität jedoch derart limitiert, dass diese nicht für die Bewertung herangezogen werden können.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird nicht davon ausgegangen, dass die potenziellen Nachteile von Ibrutinib bei den Endpunkten zur Symptomatik und zur Lebensqualität und insbesondere zu den unerwünschten Ereignissen den statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben egalisieren.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der vorliegenden Population 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 daher als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Entscheidungsrelevant sind hierbei insbesondere die limitierte Evidenzgrundlage sowie die genannten Unsicherheiten, 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.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Da die vorgelegten Nachweise aus der offenen Studie PCYC-1112-CA nur näherungsweise für die bewertungsrelevante Patientenpopulation, für die eine Chemotherapie ungeeignet ist, repräsentativ sind und zudem die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht vollumfänglich umgesetzt wurde, bestehen große Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse. Aus der Studie PCYC-1112-CA kann daher für die vorliegende Patientenpopulation maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind

Für Patienten in der Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens legte der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse der Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion aus der Studie PCYC-1112-CA vor. Grundsätzlich kann für diese Patienten davon ausgegangen werden, dass sie für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind und somit die vom Anwendungsgebiet umfasste Population beschreiben. In der Studie wurden jedoch keine Patienten in der Erstlinientherapie untersucht, sondern Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach mindestens einer vorangegangenen Therapie.

Die Zulassung für diese Teilindikation erfolgte auf Grundlage der Ergebnisse von Subgruppenanalysen der Studie PCYC-1112-CA zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen und Nebenwirkungen. Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch die einarmige Studie PCYC-1102-CA, in der unter anderem 2 zuvor unbehandelte Hochrisiko-Patienten untersucht wurden. Insbesondere für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation zeigten sich laut EMA deutliche und über das Subgruppenmerkmal hinweg konsistente Behandlungseffekte. Nach Einschätzung der EMA ist es hinreichend plausibel, dass auch Erstlinien-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation von einer Ibrutinib-Behandlung profitieren³.

Für die vorliegende Teilindikation können die Ergebnisse von Ibrutinib gegenüber Ofatumumab, jeweils in Kombination mit BSC zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Obwohl Ofatumumab keine adäquate Komponente einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care) darstellt, kann im konkreten Fall nicht von einer Untertherapie der Patienten ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung der Richtung möglicher Ergebnis-Verzerrungen ist ein Zusatznutzen ableitbar.

Für vorbehandelte Patienten mit 17p-Deletion wurde in der Studie PCYC-1112-CA für Ibrutinib nach 9 Monaten eine signifikant höhere Ansprechrate ermittelt (47,6% vs. 4,7%; Odds Ratio (OR) 18,48 [95%-KI: 5,24; 65,18], $p < 0,0001^4$) und auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (Median nicht erreicht vs. 5,8 Monate; HR 0,241 [95%-KI: 0,132; 0,440], $p < 0,0001^4$) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte beim PFS und auch bei der Erhebung der Ansprechrate nicht nur symptombezogen, sondern hauptsächlich 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. Für das Gesamtüberleben (HR 0,429 [95%-KI: 0,185; 0,997], $p = 0,0428^4$) liegen auf Grundlage des Datenschnitts nach 9 Monaten statistisch signifikante Vorteile von Ibrutinib + BSC gegenüber Ofatumumab + BSC vor. In Bezug auf den p-Wert ist das Gesamtüberleben auch zu einem späteren Datenschnitt (06.10.2014) signifikant unterschiedlich (HR 0,49 [95%-KI: 0,23; 1,01], $p = 0,0496$).

Da die Übertragung von Studienergebnissen von vorbehandelten auf unbehandelte Patienten jedoch mit erheblichen Unsicherheiten einhergeht, deren Ausmaß nicht mit ausreichender Sicherheit bestimmt werden kann, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass

³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf

⁴ Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4A.

eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ibrutinib in dieser Teilindikation nicht möglich ist. Aus der Studie PCYC-1112-CA kann für die bewertungsrelevante Patientenpopulation zudem maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, 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 II: Mantelzell-Lymphom

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom

- Für Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:

Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

- Für Patienten, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom die randomisierte, offene Phase-III Studie MCL3001 vorgelegt, in der Ibrutinib mit Temsirolimus verglichen wurde.

In der Studie MCL3001 wurden insgesamt 280 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen Rituximab-haltigen Chemotherapie eingeschlossen und randomisiert im Verhältnis 1:1 den beiden Studienarmen zugeordnet (Ibrutinib: 139 Patienten, Temsirolimus: 141 Patienten). Die Patienten erhielten fachinformationskonform entweder täglich 560 mg Ibrutinib oder in 21-tägigen Zyklen 75 mg Temsirolimus an den jeweiligen Tagen 1, 8 und 15. In den Anwendungen im ersten Zyklus der Temsirolimus-Behandlung betrug die Dosierung jeweils 175 mg. Als primäres Zielkriterium wurde das progressionsfreie Überleben erhoben, als sekundäre Endpunkte unter anderem das Gesamtansprechen, die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zum Ansprechen, sowie das Gesamtüberleben. Die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mittels des validierten, patientenberichteten Fragebogens FACT-Lym und der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D-5L erhoben. Patienten konnten bei Bedarf gemäß Protokoll Begleitmedikation zur Behandlung krankheitsassoziierter Symptome erhalten, nicht jedoch weitere Therapien zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms. Nach

bestätigter Progression (nach Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma⁵) war Patienten in beiden Studienarmen ein Behandlungswechsel gestattet. 23 % der Patienten im Temsirolimus-Arm wechselten nach Progression zu einer Ibrutinib-Behandlung.

Für Patienten in der vorliegenden Therapiesituation stehen neben Temsirolimus weitere, auch in Leitlinien empfohlene Therapieoptionen zur Verfügung. Nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet stellt Temsirolimus die patientenindividuell am besten geeignete Therapieoption dar und ist daher keine vollumfänglich geeignete Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insbesondere jedoch für die Teilpopulation mit mehr als 3 Vortherapien kann davon ausgegangen werden, dass Temsirolimus die primäre Therapieoption darstellt, wobei dies auch für eine unbestimmte Anzahl an Patienten mit weniger Vortherapien möglich ist. Die Teilpopulation der in die Studie MCL3001 eingeschlossenen Patienten mit mehr als 3 Vortherapien wird bei Hinweisen auf Effektmodifikation (Patienten > 3 Vortherapien vs. Patienten ≤ 3 Vortherapien) zusätzlich zur Gesamtpopulation für die Bewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR 0,76 [95%-KI: 0,53; 1,09], $p = 0,132$). Aufgrund des hohen Anteils an Patienten im Vergleichsarm mit Behandlungswechsel zu einer nachfolgenden Therapie und insbesondere zu Ibrutinib weist der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Zu den vorgelegten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Strategien zum Umgang mit dem Therapiewechsel fehlen überprüfbare Angaben zu den zugrunde gelegten Annahmen.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich insgesamt daher kein Zusatznutzen von Ibrutinib.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war in der Studie MCL3001 definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Rückfall vom kompletten Ansprechen bzw. Tod.

Das PFS war in der Ibrutinib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (Median 14,6 Monate vs. 6,2 Monate; HR: 0,43 [0,32; 0,58], $p < 0,0001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MCL3001 über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern primär mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes

⁵ Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E., Gascoyne R. D., Specht L., Horning S. J., Coiffier B., Fisher R. I., Hagenbeek A., Zucca E., Rosen S. T., Stroobants S., Lister T. A., Hoppe R. T., Dreyling M., Tobinai K., Vose J. M., Connors J. M., Federico M., Diehl V. & International Harmonization Project on Lymphoma. 2007. J Clin Oncol 25: 579-586.

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

Visuelle Analogskala des EQ-5D-5L

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde in der Studie MCL3001 mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D-5L erhoben. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib vor, sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwerts von 7 Skalenpunkten (HR 0,47 [95%-KI: 0,33; 0,68], $p < 0,001$), als auch unterstützend unter Berücksichtigung des nicht-validierten Schwellenwerts von 12 Punkten (HR 0,38 [95%-KI: 0,25; 0,57], $p < 0,001$). Im Median trat eine Verschlechterung um 7 Skalenpunkte im Ibrutinib-Arm der Studie erst nach 48 Wochen auf, wohingegen dies im Temsirolimus-Arm bereits nach median 9,1 Wochen der Fall war.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse unter Berücksichtigung des validierten Schwellenwerts von 10 Skalenpunkten nachgereicht. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Ibrutinib statistisch signifikant verlängert war (HR 0,41 [95%-KI: 0,28; 0,59], $p < 0,001$).

Die Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands war in geringem Ausmaß nur für den Schwellenwert von 7 Punkten statistisch signifikant zugunsten von Ibrutinib verlängert (HR 1,52 [95%-KI: 1,05; 2,19], $p = 0,025$), nicht jedoch für den Schwellenwert von 10 Punkten (HR 1,37 [95%-KI: 0,93; 2,01], $p = 0,108$).

Im Vergleich zum Studienbeginn ergab sich auch für die mittlere Veränderung ein relevanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib (Änderung Studienende zu Studienbeginn +6,0 für Ibrutinib vs. -1,8 für Temsirolimus; HR 7,83 [95%-KI: 5,10; 10,55], $p < 0,001$)

Für die Ergebnisse zum Gesundheitszustand ist aus mehreren Gründen von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Zum einen wurde die Studie ohne Verblindung durchgeführt und zum anderen wechselte ein bedeutender Anteil der Patienten im Laufe der Studie die Behandlung, im Temsirolimus-Arm deutlich früher als im Ibrutinib-Arm. Insbesondere für die vorgelegten Analysen zur mittleren Veränderung kommt hinzu, dass es relevante Unterschiede beim Anteil fehlender Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen gibt.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen auf Grundlage der Ergebnisse zur visuellen Analogskala des EQ-5D-5L unter Berücksichtigung der eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse positive Effekte von Ibrutinib vor.

Lebensqualität

FACT-Lym

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des validierten, krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-Lym erhoben. Dieser besteht neben einer krankheitsspezifischen Subskala (FACT-LymS) aus 4 generischen Subskalen zum physischen Wohlbefinden, zum sozialen Wohlbefinden, zum emotionalen Wohlbefinden und zum funktionalen Wohlbefinden. Darüber hinaus liegen Ergebnisse zum Trial Outcome Index (TOI) vor, der sich aus den beiden Subskalen zum physischen und funktionalen Wohlbefinden zusammensetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte neben Responderanalysen auch MMRM-Analysen vor, die jedoch aufgrund der deutlich zwischen den Behandlungsarmen differierenden Beobachtungsdauer nicht verwertbar sind.

Für die Bewertung des Zusatznutzens sind nur die Analysen relevant, die auf Grundlage eines validierten Schwellenwerts einen signifikanten Unterschied gezeigt haben. Für die Subskala FACT-G sind die Schwellenwerte 5 und 7 Skalenpunkte hinreichend validiert; für die Subskala FACT-LymS die Schwellenwerte 3 und 5 Skalenpunkte. Für die übrigen

Subskalen wurden keine Analysen unter Berücksichtigung validierter Relevanzschwellen vorgelegt.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung (FACT-G Subskala) liegt für den Schwellenwert von 5 Punkten (HR 1,57 [95%-KI: 1,08; 2,28], $p = 0,017$), nicht jedoch für den Schwellenwert von 7 Punkten (HR 1,49 [95%-KI: 1,00; 2,22], $p = 0,051$), ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 5 Skalenpunkte trat unter Ibrutinib nach im Median 15 Wochen auf und unter Temsirolimus nach im Median 6,3 Wochen. Der Unterschied ist, ebenso wie die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR 0,54 [95%-KI: 0,38; 0,75], $p < 0,001$), statistisch signifikant (HR 0,53 [95%-KI: 0,39; 0,74], $p < 0,001$).

Für die Lymphom-Subskala FACT-LymS ist die Zeit bis zur Verbesserung unter Behandlung mit Ibrutinib jeweils für den unteren und oberen Schwellenwert statistisch signifikant verkürzt und die Zeit bis zur Verschlechterung für beide Schwellenwerte statistisch signifikant zugunsten von Ibrutinib verlängert. Eine Verbesserung um 5 Punkte trat im Median um 50,3 Wochen früher auf (HR: 2,19 [95%-KI: 1,52; 3,14], $p < 0,001$); eine Verbesserung um 3 Punkte im Median 8,7 Wochen früher (HR: 1,65 [95%-KI: 1,20; 2,28], $p = 0,002$). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 3 Skalenpunkte unterschied sich um 72,9 Wochen zugunsten von Ibrutinib (HR 0,30 [95%-KI: 0,20; 0,43], $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 5 Skalenpunkte betrug für Temsirolimus 9,7 Wochen und wurde für Ibrutinib nicht erreicht (HR 0,27 [95%-KI: 0,18; 0,41], $p < 0,001$).

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Grundlage der Auswertungen des Fragebogens FACT-Lym positive Ergebnisse für Ibrutinib vor. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war in allen berücksichtigten Analysen im Ibrutinib-Arm signifikant länger als im Temsirolimus-Arm; die mediane Zeit bis zur Verbesserung bis auf eine Analyse stets signifikant kürzer.

Insgesamt wurden für die Endpunktkategorie Lebensqualität deutliche Unterschiede zugunsten von Ibrutinib festgestellt, die mit großen Verbesserungen für die Patienten einhergehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für nahezu alle Patienten in beiden Studienarmen der Studie MCL3001 wurde ein unerwünschtes Ereignis aufgezeichnet (Ibrutinib: 99,3 %, Temsirolimus: 99,3 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die Gesamtpopulation wurde hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib festgestellt (HR: 0,53 [95%-KI: 0,38; 0,74], $p < 0,001$). Im Temsirolimus-Arm trat bei 57,6 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf, wohingegen dies im Ibrutinib-Arm nur bei 48,2 % der Patienten der Fall war. Die mediane Zeit bis zum unerwünschten Ereignis war im Ibrutinib-Arm der Studie deutlich länger (60,7 Wochen vs. 17,9 Wochen).

Aufgrund der signifikant längeren Beobachtungszeit im Ibrutinib-Arm sind die Ergebnisse zudem potenziell zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE unterscheiden sich die Ergebnisse für Patienten mit mehr als 3 Vortherapien von denen der Patienten mit weniger als 3 Vortherapien. Für die Bewertung wird daher aus den bereits genannten Gründen die Patientenpopulation mit mehr

als 3 Vortherapien herangezogen (54 Patienten im Ibrutinib-Arm und 56 Patienten im Temsirolimus-Arm).

Im Ibrutinib-Arm der Studie MCL3001 brachen 18,5 % der Patienten die Studienbehandlung ab, im Temsirolimus-Arm 25,0 %. Die mediane Zeit bis zum Abbruch wurde in beiden Armen noch nicht erreicht, es liegt aber ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib vor ((HR 0,40 [95%-KI: 0,17; 0,92], $p = 0,031$).

Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)

Unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad nach CTCAE von 3 oder 4 traten unter Behandlung mit Ibrutinib bei deutlich weniger Patienten und zu einem deutlich späteren Zeitpunkt auf. Für 75,5 % der Patienten im Temsirolimus-Arm wurde ein schweres unerwünschtes Ereignis aufgezeichnet, unter Ibrutinib-Behandlung hingegen für 51,1 % der Patienten in der Gesamtpopulation. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug für den Temsirolimus-Arm 2,9 Wochen und für den Ibrutinib-Arm median 48,0 Wochen. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,28 [95%-KI: 0,20; 0,39], $p < 0,001$).

Auch für diesen Endpunkt sind die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrt.

Insgesamt ergeben sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen aus den Ergebnissen der Studie MCL3001 für alle betrachteten Endpunkte Vorteile von Ibrutinib gegenüber Temsirolimus, die aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen in Ihrem Ausmaß potenziell noch unterschätzt sind.

Insgesamt wurden für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen deutliche Unterschiede zugunsten von Ibrutinib festgestellt, die mit großen Verbesserungen gegenüber Temsirolimus einhergehen.

Gesamtbewertung

In der Gesamtschau der berücksichtigten Endpunkte liegen für Ibrutinib in der Indikation rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom ausschließlich positive Ergebnisse vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen in Verbindung mit der Endpunktkategorie Lebensqualität ergaben sich konsistent deutliche Vorteile für Ibrutinib gegenüber Temsirolimus. Diese Ergebnisse werden jedoch nicht durch statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens gestützt, welches in der vorliegenden Indikation einen für die Patienten besonders bedeutenden Endpunkt darstellt. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse ein relevanter Anteil der Patienten vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Ibrutinib gewechselt hatte (Cross-over), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt. In Anbetracht der positiven Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, unter Berücksichtigung eines nicht nachgewiesenen Vorteils hinsichtlich des Gesamtüberlebens, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib 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 beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung hinsichtlich des Gesundheitszustands und der Lebensqualität und zudem eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.

Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als erheblich ist jedoch nicht gerechtfertigt, da insbesondere kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte und auch bei den Ergebnissen zum Gesundheitszustand kein Ausmaß erreicht wird, das als erheblich zu werten wäre.

Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignetste Therapieoption darstellt, wurden keine Nachweise vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist für diese Patientenpopulation somit nicht belegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation Mantelzell-Lymphom liegt eine randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist insbesondere für subjektive Endpunkte von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen, mit entsprechend eingeschränkter Aussagekraft der Ergebnisse. Hinzu kommt, dass ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patienten innerhalb der Beobachtungszeit die Studienbehandlung wechselte. Dies ist insbesondere für den Vergleichsarm von Bedeutung, in dem ein Cross-over zu Ibrutinib möglich war. Diese Verzerrung wirkt sich auf die betrachteten Endpunkte unterschiedlich aus und ist hinsichtlich der Richtung der Verzerrung nicht in jedem Fall sicher einzuschätzen.

Weiter einschränkend auf die Aussagesicherheit wirkt sich die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungs- und Behandlungsdauer aus. Da die Studienpatienten im Median deutlich länger mit Ibrutinib behandelt wurden als mit Temsirolimus (14,4 Monate vs. 3,0 Monate) und ein Behandlungswechsel ggf. erst deutlich später erfolgte, kann die Richtung der Verzerrung jedoch eingeschätzt werden. Da trotz des großen Ausmaßes des Vorteils von Ibrutinib eine potenzielle Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3/4 vorliegt, kann für diese Ergebnisse eine hohe Aussagesicherheit angenommen werden.

In der Gesamtschau kommt der G-BA trotz der genannten Limitationen der Studie MCL3001 zu dem Ergebnis, dass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen aus den vorgelegten Ergebnissen ableitbar ist.

Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Für Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, hat der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens einen historischen Vergleich vorgelegt. Die Ergebnisse der in den USA durchgeführten einarmigen Zulassungsstudie PCYC-1118E wurden hierzu den Ergebnissen einer retrospektiven Erhebung von deutschen Krankenakten gegenübergestellt. In der Studie PCYC-1118E wurden 63 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Morbus Waldenström fachinformationskonform mit 420 mg Ibrutinib täglich behandelt. Erhoben wurden unter anderem Parameter des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, sowie unerwünschte Ereignisse.

Ausschließlich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden Ergebnissen aus einer europaweit durchgeführten Online-Befragung von Behandlungszentren gegenübergestellt, aus denen der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse deutscher Zentren extrahierte. Eine adäquate Begründung für den Ausschluss der Ergebnisse aus den übrigen europäischen Zentren sowie für die Nichtbetrachtung weiterer patientenrelevanter Endpunkte wurde nicht vorgebracht. Die Krankenaktenstudie wurde darüber hinaus nicht durch eine systematische Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, sondern wurde selektiv vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogen. Ob der vorgelegte historische Vergleich die best-verfügbare Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation Morbus Waldenström darstellt, ist somit unklar. Des Weiteren gibt es hinsichtlich der angewandten Methodik und der herangezogenen Werte mehrere Diskrepanzen und Widersprüche zwischen den vorgelegten Analysen und den zitierten Quellen.

Aufgrund der genannten Mängel kann der historische Vergleich nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden. Selbst wenn der Vergleich berücksichtigt werden könnte, liegt bei Betrachtung der gesamteuropäischen Ergebnisse kein signifikanter Vorteil von Ibrutinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Auch gegenüber den Vergleichswerten aus deutschen Behandlungszentren ist der Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Vielzahl an berücksichtigten Vergleichstherapien nicht derart groß, dass von einem Effekt ausgegangen werden kann, der nicht allein aufgrund von Verzerrungen und Zufallsbefunden zustande kommen konnte.

Für das Anwendungsgebiet Morbus Waldenström ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.

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

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

Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen sind dem Beschluss nach § 35a zu Idelalisib vom 19. März 2015 entnommen. Die dort genannten Spannen für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, sowie für die Chemotherapieungeeigneten Erstlinien-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die Herleitung der Teilpopulationen der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, bzw. nicht angezeigt ist, wird als plausibel bewertet, ist jedoch mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet. Die jeweiligen Angaben zur Anzahl der Patienten in den Subpopulationen basieren auf den Daten von 3 Registern (Tumorregister Lymphatische Neoplasien, GermanOncology und Deutsche CLL-Studiengruppe) und wurden aus dem Anteil der vorbehandelten Patienten, die eine Chemotherapie bzw. eine andere Therapie erhalten haben, berechnet. Wegen der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlagen, beispielsweise aufgrund der unvollständigen Angaben zu Therapien nach mehr als 3 Vorbehandlungen, ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier berechneten Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die Anzahl an Patienten mit Mantelzell-Lymphom in Deutschland berechnet der pharmazeutische Unternehmer als Mittelwert aus Angaben von Orphanet, dem Robert-Koch-Institut und einer beauftragten Analyse von Krankenkassendaten. Die aus diesen Angaben berechnete Prävalenzrate ist aufgrund teilweise fehlender Angaben zur Aktualität der zugrunde gelegten Publikationen und der unklaren Repräsentativität der betrachteten Stichproben mit Unsicherheiten behaftet. Von der berechneten Gesamtanzahl zieht der pharmazeutische Unternehmer 90 % der inzidenten Patienten ab, von denen er annimmt, dass sie innerhalb eines Jahres kein Rezidiv erleiden oder eine Folgetherapie erhalten und somit nicht Teil der bewertungsrelevanten rezidierten oder refraktären Patientenpopulation sind. Diese Annahme beruht auf einer Publikation⁶ aus dem Jahr 2005, die neben der mangelnden Aktualität auch hinsichtlich der definierten Ein- und Ausschlusskriterien nur bedingt geeignet ist. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten ist jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Eine Zuteilung der Patienten in die Patientengruppe, für die Temsirolimus die individuell geeignete Therapieoption darstellt bzw. in die Patientengruppe, für die eine andere Therapieoption geeigneter ist, ist aufgrund der limitierten Datengrundlage nicht möglich.

Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die Prävalenz der Erkrankung berechnet der pharmazeutische Unternehmer aus einer in Auftrag gegebenen Analyse von Krankenkassendaten. In dieser Analyse erhielten 18,4 % der diagnostizierten Patienten innerhalb von 2 Jahren eine Chemotherapie und sind somit Teil der verfahrensgegenständlichen vorbehandelten Patientenpopulation. Hinzu kommen noch zuvor unbehandelte Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist. Diese Anzahl ermittelt der pharmazeutische Unternehmer aus dem Anteil der Patienten in der Erstlinie, die eine Monotherapie erhielten. Zudem werden noch Patienten hinzugezählt, die nach initialer Chemotherapie eine weitere Therapie innerhalb eines Jahres erhielten. Es ist unklar, ob durch dieses Vorgehen alle Patienten im Anwendungsgebiet identifiziert wurden, insbesondere hinsichtlich der Patienten in der Erstlinientherapie, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist. Darüber hinaus könnten Patienten eingeschlossen worden sein, die zwar vorbehandelt waren, aber in der Folge kein Rezidiv erlitten und für die damit zu diesem Zeitpunkt keine weitergehende Therapie angezeigt war. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten, insbesondere hinsichtlich der Untergrenze, und der allgemein äußerst limitierten epidemiologischen Datengrundlage in der vorliegenden Indikation ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

⁶ Lenz G., Dreyling M., Hoster E., Wormann B., Duhrsen U., Metzner B., Eimermacher H., Neubauer A., Wandt H., Steinhauer H., Martin S., Heidemann E., Aldaoud A., Parwaresch R., Hasford J., Unterhalt M. & Hiddemann W. 2005. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23(9): 1984-1992.

2.3 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: 7. Juni 2016):

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 oder Morbus Waldenström 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: 1. Juli 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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 wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauches die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt und daraufhin die Arzneimittelkosten auf Basis Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs 1 SGB V, erhoben.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg (Körperoberfläche 1,89 m²), entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, des Mantelzell-Lymphoms oder des Morbus Waldenström hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie

1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln (420 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁷				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ⁸				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m ² ~ 47 mg	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m ² ~ 473 mg	6 Zyklen	3	18
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Bendamustin + Rituximab (BR) ⁹				
Bendamustin	alle 28 Tage Tag 1 und 2 70 mg/m ² ~ 132 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6

⁷ Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

⁸ Robak T et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Apr 1; 28(10):1756-65.

⁹ Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ¹⁰				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg ~ 38 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 1 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹¹	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹²
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	18 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	500 mg	18 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen
Bendamustin + Rituximab (BR)			
Bendamustin	2,5 mg/ml	25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)			
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	228 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen

¹⁰ Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10.

¹¹ Jeweils größte Packung.

¹² Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)		
Fludarabin	118,20 €	111,34 € [1,77 € ¹³ ; 5,09 € ¹⁴]
Cyclophosphamid	22,80 €	20,38 € [1,77 € ¹³ ; 0,65 € ¹⁴]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹³ ; 63,10 € ¹⁴]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹³ ; 155,98 € ¹⁴]
Bendamustin + Rituximab (BR)		
Bendamustin	793,02 €	754,13 € [1,77 € ¹³ ; 37,12 € ¹⁴]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹³ ; 63,10 € ¹⁴]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹³ ; 155,98 € ¹⁴]
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)		
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ¹³ ; ,68,79 € ¹⁴]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹³ ; 63,10 € ¹⁴]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹³ ; 155,98 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € ¹⁵ Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ¹⁶		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol	14,46 €	6	43,38 €
		10,07 € ¹⁷	6	10,07 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)				
Fludarabin	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	71 €	1	6	426 €
Gesamt				3 342 €
Bendamustin + Rituximab (BR)				
Bendamustin	81 €	2	12	972 €
Rituximab	71 €	1	6	426 €
Gesamt				1 398 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)				
Rituximab	71 €	1	6	426 €

¹⁵ GOP-Ziffer 32781

¹⁶ GOP-Ziffer 32614

¹⁷ Auf Basis eines Festbetrags.

1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln (420 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab				
Idelalisib	150 mg 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rituximab	Woche 1 375 mg/m ² ~ 709 mg Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 500 mg/m ² ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8
Best-Supportive-Care (BSC)				
BSC	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹¹	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹²
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Idelalisib in Kombination mit Rituximab			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	15 Durchstechflaschen
Best-Supportive-Care (BSC)			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Idelalisib in Kombination mit Rituximab		
Idelalisib 150 mg	4 837,55 €	4 562,78 € [1,77 € ¹³ ; 273,00 € ¹⁴]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹³ ; 63,10 € ¹⁴]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹³ ; 155,98 € ¹⁴]
Best-Supportive-Care		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € ¹⁵ Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ¹⁶		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol	14,46 €	8	57,84 €
		10,07 € ¹⁷	8	10,07 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab				
Rituximab	71 €	1	8	568 €

2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln (420 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)				
BSC	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹¹	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹²
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care (BSC)			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 4 Kapseln (560 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁷				
Temsirolimus				
Temsirolimus	Woche 1, 2, 3 175 mg ab Woche 4 75 mg	kontinuierlich	1	52
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) ¹⁸				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m ² ~ 47 mg	4 Zyklen	3	12
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m ² ~ 473 mg	4 Zyklen	3	12
Mitoxantron	alle 28 Tage Tag 1 8 mg/m ² ~ 15 mg	4 Zyklen	1	4
Rituximab	alle 28 Tage Tag 0 375 mg/m ² ~ 709 mg	4 Zyklen	1	4

¹⁸ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.02.2011: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie - Anlage VI - Off-Label-Use: Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹¹	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹²
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 460 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Temsilolimus			
Temsilolimus	30 mg	30 mg	165 Durchstechflaschen
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	12 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	500 mg	12 Durchstechflaschen
Mitoxantron	20 mg	20 mg	4 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	12 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	4 Durchstechflaschen

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Temsilolimus		
Temsilolimus	1 145,08 €	1 080,52 € [1,77 € ¹³ ; 62,79 € ¹⁴]
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)		
Fludarabin	118,20 €	111,34 € [1,77 € ¹³ ; 5,09 € ¹⁴]
Cyclophosphamid	22,80 €	20,38 € [1,77 € ¹³ ; 0,65 € ¹⁴]
Mitoxantron	235,24 €	222,83 € [1,77 € ¹³ ; 10,64 € ¹⁴]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹³ ; 63,10 € ¹⁴]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹³ ; 155,98 € ¹⁴]

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € ¹⁵ Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ¹⁶		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,46 €	4	28,92 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	10,07 € ¹⁷	4	10,07 €
Temsirolimus	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Diphenhydramin i.v.	15,10 €	52	166,10 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Temsirolimus				
Temsirolimus	81 €	1	52	4 212 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)				
Fludarabin	81 €	3	12	972 €
Cyclophosphamid	81 €	3	12	972 €
Mitoxantron	81 €	1	4	324 €
Rituximab	71 €	1	4	284 €
Gesamt				2 552 €

Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln (420 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁷				
Chlorambucil				
Chlorambucil	1 x täglich 0,1 mg pro kg KG ~ 8 mg	kontinuierlich	365	365
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) ¹⁸				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m ² ~ 47 mg	4 Zyklen	3	12
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m ² ~ 473 mg	4 Zyklen	3	12
Mitoxantron	alle 28 Tage Tag 1 8 mg/m ² ~ 15 mg	4 Zyklen	1	4
Rituximab	alle 28 Tage Tag 0 375 mg/m ² ~ 709 mg	4 Zyklen	1	4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹¹	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹²
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Chlorambucil			

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹¹	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹²
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	1 460 Tabletten
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	12 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	500 mg	12 Durchstechflaschen
Mitoxantron	20 mg	20 mg	4 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	12 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	4 Durchstechflaschen

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Chlorambucil		
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ¹³ ; 68,79 € ¹⁴]
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)		
Fludarabin	118,20 €	111,34 € [1,77 € ¹³ ; 5,09 € ¹⁴]
Cyclophosphamid	22,80 €	20,38 € [1,77 € ¹³ ; 0,65 € ¹⁴]
Mitoxantron	235,24 €	222,83 € [1,77 € ¹³ ; 10,64 € ¹⁴]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹³ ; 63,10 € ¹⁴]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹³ ; 155,98 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € ¹⁵ Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ¹⁶		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,46 €	4	28,92 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	10,07 € ¹⁷	4	10,07 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)				
Fludarabin	81 €	3	12	972 €
Cyclophosphamid	81 €	3	12	972 €
Mitoxantron	81 €	1	4	324 €
Rituximab	71 €	1	4	284 €
Gesamt				2 552 €

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2015 (MW) / 27. Oktober 2015 (CLL) / 28. Oktober 2014 (MCL) die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Beratungsgespräche fanden am 22. Mai 2015 (MW), 29. Oktober 2015 (CLL) und am 5. November 2014 (MCL) statt.

Am 1. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ibrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juni 2016 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juni 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Juni 2016 übermittelt.

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 12. Juli 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014 (MCL) 12. Mai 2015 (MW) 27. Oktober 2015 (CLL)	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Juni 2016 28. Juni 2016 5. Juli 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken