



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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 15. Dezember 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17

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

Der Wirkstoff Ibrutinib wurde am 1. November 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 16. April 2015 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Ibrutinib im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Ibrutinib zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie 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.

Am 21. Juli 2016 hat der G-BA auf Grundlage von Kapitel 5, § 12 Nr. 12 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA erneut über den Zusatznutzen von Ibrutinib beschlossen.

Am 26. Mai 2016 hat Ibrutinib die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. Juni 2016, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ibrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1)“ eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 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 Addendum des IQWiG, 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:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Neu zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica®) gemäß Fachinformation (Zulassung vom 26.05.2016)

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die bisher keine Therapie erhalten haben, ist:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:

- Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.

Für Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP-53-Mutation aufweisen:

- 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.

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib für nicht-vorbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

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:

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

Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Idelalisib, Obinutuzumab, Ofatumumab, Prednisolon, Prednison, Rituximab, Doxorubicin, Vinblastin und 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 Anwendungsgebiet CLL 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

Beschlüsse vom 16. April 2015 und 15. Oktober 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.

Die Kombination einer Chemotherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper 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.

Aktuelle nationale sowie internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend eine Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (FCR) für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Für Patienten, für die beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten oder nicht ausreichender Knochenmarkreserven eine FCR-Behandlung nicht in Frage kommt, stehen mehrere Kombinationstherapien, bestehend jeweils aus einem Chemotherapeutikum und einem Anti-CD20-Antikörper, zur Verfügung. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz ist es jedoch nicht möglich einen eindeutigen Therapiestandard für diese Patientenpopulation zu definieren. Die Monotherapie mit einem Chemotherapeutikum wie Chlorambucil oder Bendamustin wird bei unbehandelten Patienten nicht mehr empfohlen.

Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes, von Kontraindikationen oder anderen klinischen Kriterien nicht angezeigt ist und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, sind keine in der Anwendung bewährten zielgerichteten Therapien verfügbar. Die Behandlung dieser Patienten erfolgt symptomorientiert, mit dem Ziel die Symptomatik zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet:

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, keine direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab, vorgelegt. Für adjustierte indirekte Vergleiche geeignete Studien konnten ebenso wenig identifiziert werden.

Die Zulassung von Ibrutinib für diese Patientenpopulation wurde auf Grundlage der Ergebnisse der pivotalen Studie RESONATE-2 (PCYC-1115-CA) erteilt.

Die Studie RESONATE-2 (PCYC-1115-CA) ist eine offene, randomisierte, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib gegenüber dem Komparator Chlorambucil. Eingeschlossen wurden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie oder mit kleinzelligem lymphozytischem Lymphom, die älter als 65 Jahre waren und aufgrund einer zu niedrigen Creatinin-Clearance, Thrombozytenzahl, einer Autoimmun-Zytopenie oder eines zu schlechten Allgemeinzustands nicht für eine Erstlinientherapie mit FCR infrage kamen. Eingeschlossene Patienten wurden je nach Zuteilung zu den beiden Studienarmen mit entweder täglich 420 mg Ibrutinib (136 Patienten) oder einer körperegewichtabhängigen Dosis Chlorambucil (133 Patienten) an den Tagen 1 und 15 eines jeweils 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen behandelt. Primärer Endpunkt der Studie ist das von einem unabhängigen Komitee bestätigte progressionsfreie Überleben nach den Kriterien der IWCLL². Darüber hinaus wurden das Ansprechen, das Gesamtüberleben, Nebenwirkungen sowie Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EQ-5D und FACIT-Fatigue erhoben. Zum maßgeblichen Auswertungszeitpunkt betrug die mediane Beobachtungszeit der Patienten 18,4 Monate. Im Anschluss an die Studie war es auch für Patienten im Vergleichsarm möglich an der offenen Extensionsstudie PCYC-1116-CA teilzunehmen, in der die Patienten nach Maßgabe des Arztes weiterbehandelt wurden.

Da in RESONATE-2 nur Patienten, für die FCR explizit nicht geeignet war, untersucht wurden, kann diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Population nicht herangezogen werden. Nachweise, die einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber FCR belegen, liegen somit nicht vor. Die EMA leitet im EPAR³ ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ab und geht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse in der untersuchten Population auf Patienten, die für eine FCR-Therapie infrage kommen, aus. Grundlage hierfür ist ein nicht-adjustierter Vergleich von Studienergebnissen, der nach Auffassung der EMA die Schlussfolgerung zulässt, dass Erstlinienpatienten mit CLL nicht substantiell weniger von einer Ibrutinib-Therapie profitieren als von einer Therapie mit FCR.

² Hallek, Michael, et al. "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines." *Blood* 111.12 (2008): 5446-5456.

³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003791/WC500208430.pdf

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL, die zwar für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind, für die aber eine Therapie mit einer anderweitigen Kombination aus Anti-CD20-Antikörper und Zytostatikum infrage kommt, hat der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche auf Grundlage der Studien RESONATE-2, CLL11 und COMPLEMENT-1 vorgelegt. Als Brückenkompator dient das in allen Studien untersuchte Chlorambucil.

Bei der Studie CLL11 handelt es sich um eine randomisierte, offene, dreiarmlige Studie zur Untersuchung verschiedener Chemo- beziehungsweise Chemoimmuntherapien bei Patienten ab 18 Jahren mit behandlungsbedürftiger aber bislang nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie. Verglichen wurden in einem zweistufigen Design die Kombinationen Obinutuzumab plus Chlorambucil, Rituximab plus Chlorambucil und das Zytostatikum Chlorambucil als Monotherapie. Die Behandlung erfolgte über maximal 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen; ein Behandlungswechsel hin zu Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil war für Patienten im Chlorambucil-Arm bei Krankheitsprogression möglich. Eingeschlossene Patienten mussten klinisch relevante Komorbiditäten aufweisen, die einen Therapieversuch mit der Kombination FCR weitestgehend aber nicht definitiv ausschlossen. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben erhoben; als sekundäre Endpunkte wurden das Ansprechen, inklusive des Anteils der Patienten mit molekularen Remissionen (MRD-Negativität), das ereignisfreie und krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen erhoben.

In der Zulassungsstudie COMPLEMENT-1 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab im Vergleich zu einer Chlorambucil-Monotherapie untersucht, bei Patienten ab 18 Jahren mit nicht vorbehandelter CLL, die nicht für eine Chemoimmuntherapie mit FCR infrage kamen. Die Allokation zur Studienbehandlung erfolgte randomisiert; eine Verblindung der Studienärzte oder der Patienten erfolgte nicht. Auch in dieser Studie wurde das progressionsfreie Überleben als primäres Zielkriterium erhoben; darüber hinaus wurden unter anderem Endpunkte des Ansprechens, das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen erhoben. Behandelt wurde in beiden Studienarmen über mindestens 3 und maximal 12 Zyklen á 28 Tagen.

Die Studie RESONATE-2 wurde bereits in der Begründung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Population 1a beschrieben.

Die für einen adjustierten indirekten Vergleich notwendige hinreichende Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika und der Behandlung ist für beide vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche nicht gegeben. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Therapie mit FCR infrage gekommen wären.

Patientencharakteristika

In die Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 wurde ein relevanter Anteil an Patienten jünger als 65 Jahre eingeschlossen, wohingegen die Einschlusskriterien der Studie RESONATE-2 ein Mindestalter von 65 Jahren vorgaben. Etwa 20% der in CLL11 und 31% der in COMPLEMENT-1 untersuchten Patienten waren jünger als 65 Jahre. Dies führt insoweit zu

Unsicherheiten, da insbesondere für Patienten mit CLL gezeigt wurde, dass ein höheres Alter mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung einhergeht. In Bezug auf die Studie RESONATE-2 unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Subgruppenanalysen, dass das Alter der Patienten einen effektmodifizierend Einfluss haben kann.

Auch hinsichtlich der mittels des CIRS-Scores erfassten Komorbiditäten unterscheiden sich die Populationen der einzelnen Studien. Patienten in den Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 wiesen durchschnittlich höhere CIRS-Scores auf als die in der Studie RESONATE-2 untersuchten Patienten.

Darüber hinaus wurden in die Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 Patienten eingeschlossen, bei denen molekulargenetisch eine 17p-Deletion nachgewiesen wurde (ca. 8% beziehungsweise ca. 6%). Eine 17p-Deletion geht mit einer ungünstigen Prognose der CLL einher. Von diesen Patienten kann auf Grundlage des jetzigen Stands der medizinischen Erkenntnisse davon ausgegangen werden, dass sie von der durchgeführten Chemoimmuntherapie nicht nennenswert profitiert haben. In Studie RESONATE-2 war das Vorliegen einer 17p-Deletion hingegen ein Ausschlusskriterium.

Insgesamt unterscheiden sich die Studienpopulationen so deutlich voneinander, dass die für einen indirekten Vergleich notwendige Ähnlichkeit nicht gegeben ist. Da Unterschiede hinsichtlich prognostisch relevanter Patientencharakteristika vorliegen, kann ein verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht ausgeschlossen werden.

Dosierung von Chlorambucil

Die Dosierung des Brückenkomparators Chlorambucil unterschied sich in den einzelnen Studien. In der Studie RESONATE-2 wurde Chlorambucil jeweils an den Tagen 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus, mit einer Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts (0,5 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Eine stufenweise Auftitrierung bis zu 0,8 mg/kg KG pro Dosis war bei guter Verträglichkeit möglich. Die Anzahl der Zyklen war auf 12 begrenzt. In der Studie CLL11 war die Anzahl der Zyklen hingegen auf 6 limitiert. Darüber hinaus wurde die Anfangsdosierung von Chlorambucil im Verlauf der Behandlung nicht in Abhängigkeit der Verträglichkeit angepasst. Im Ergebnis erhielten Patienten in der CLL11-Studie eine signifikant geringere kumulative Chlorambucil-Gesamtdosis als Patienten in RESONATE-2. Unterschiedliche bewertungsrelevante Endpunkte können durch diese Diskrepanz in verschiedenem Ausmaß und in nicht einheitlicher Richtung verzerrt sein. In der Studie COMPLEMENT-1 wurden die Patienten nicht fachinformationskonform mit einer von der Körperoberfläche abhängigen, im Vergleich zu den beiden anderen Studien sehr hohen Chlorambucil-Dosierung behandelt (10 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 bis 7 eines jeden Zyklus). Im Gegensatz zu RESONATE-2 und CLL11 war bei COMPLEMENT-1 gemäß Studienprotokoll keine Auftitrierung bei guter Verträglichkeit, sondern eine Dosisreduktion bei Unverträglichkeit der Initialdosis vorgesehen. Dieses Vorgehen entspricht weder den Vorgaben der Fachinformation von Chlorambucil, noch steht es im Einklang mit dem üblichen Vorgehen in der klinischen Praxis.

Eignung für FCR-Therapie

Es ist des Weiteren unklar, ob alle für die Bewertung dieser Teilpopulation herangezogenen Studienpatienten für eine Therapie mit FCR nicht mehr infrage kamen. Die Operationalisierung der Ungeeignetheit unterschied sich in den Studien COMPLEMENT-1, CLL11 und RESONATE-2. In COMPLEMENT-1 wurden Patienten als für FCR ungeeignet definiert, wenn sie mindestens 65 Jahre alt waren oder mindestens 2 Komorbiditäten oder eine reduzierte Nierenfunktion aufwiesen. Ein entsprechendes Ausschlusskriterium wurde jedoch erst 8 Monate nach Studienbeginn aufgenommen, sodass auch Patienten untersucht wurden, die nicht zur relevanten Teilpopulation gehören. In der Studie CLL11 wurden

Patienten mit einem CIRS-Score größer 6 eingeschlossen und Patienten mit reduzierter Nierenfunktion. In der Studie RESONATE-2 wurde die Ungeeignetheit für eine FCR-Therapie über eine reduzierte Nierenfunktion, reduzierte Hämoglobin- oder Thrombozytenwerte, autoimmune Zytopenie, einen ECOG Performance-Status von 1 oder 2 oder ein Alter über 70 Jahre operationalisiert. Insbesondere letzteres Kriterium, auf Grundlage dessen für einen Großteil der Patienten die Ungeeignetheit definiert wurde, ist auch gemäß aktueller Leitlinien allein nicht ausreichend eine Therapie mit FCR auszuschließen. Auch ein ECOG Performance Status von 1 ist für diese Feststellung nicht maßgeblich.

Für alle 3 bewertungsrelevanten Einzelstudien ist somit davon auszugehen, dass ein nicht näher bestimmbarer Anteil an Patienten noch für eine Therapie mit FCR infrage gekommen wäre und folglich nicht Teil des definierten Anwendungsgebiets ist.

Fazit

In der Gesamtschau sind nicht alle Kriterien für einen adäquaten indirekten Vergleich erfüllt. Die herangezogenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich relevanter Kriterien, sodass die vorgelegten Nachweise nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit CLL, für die eine nicht auf Fludarabin basierende Chemoimmuntherapie geeignet ist, berücksichtigt werden können.

In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer eine Population innerhalb der Studie RESONATE-2 nachträglich definiert, die für eine Chemoimmuntherapie nicht mehr geeignet ist (siehe auch Begründung zu Patientenpopulation 2). Diese Population, mit höherem Schweregrad der Erkrankung, mehr Komorbiditäten und schlechterem Gesundheitszustand wurde für die indirekten Vergleiche in der vorliegenden Population 1b aus der Gesamtpopulation entfernt. Eine vergleichbare Population wurde aus den Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 für die indirekten Vergleiche jedoch nicht ausgenommen. Durch dieses einseitige Vorgehen ist die Vergleichbarkeit der Populationen noch weniger gegeben. Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind daher auch unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist und die nicht der bereits bewerteten Hochrisikopopulation mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation angehören, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse für einen Teil der in Studie RESONATE-2 untersuchten Patienten vorgelegt.

Die Studienteilnehmer von RESONATE-2 wurden entweder mit Ibrutinib oder mit Chlorambucil behandelt. Der pharmazeutische Unternehmer ist der Auffassung, dass von der Studienpopulation sowohl Patienten, für die eine anderweitige Chemoimmuntherapie als FCR geeignet ist, als auch Patienten, für die nur eine unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptomatik und zum Erhalt der Lebensqualität, Best-Supportive-Care, zur Verfügung steht, umfasst sind. Mit dieser Begründung wurden im Dossier die Ergebnisse der

Studie RESONATE-2 sowohl für den Nachweis eines Zusatznutzens in Population 1b als auch in Population 2 vorgelegt.

Zur näheren Eingrenzung der für das vorliegende Teilanwendungsgebiet relevanten Patientenpopulation hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Patienten darüber hinaus gesondert betrachtet, für die aufgrund ihres Alters und gegebenenfalls ihrer eingeschränkten Nierenfunktion seiner Ansicht nach eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist. Die post-hoc definierten Kriterien sind jedoch nicht ausreichend um mit hinreichender Sicherheit Patienten zu identifizieren, die nicht für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass auf Grundlage dieser Kriterien ca. 30% der Gesamtstudienpopulation dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet zugeordnet wurden; ein Anteil in einer Größenordnung der nicht im Einklang mit Erfahrungen aus der klinischen Praxis steht. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein nicht-quantifizierbarer Anteil der in dieser Teilpopulation ausgewerteten Patienten noch für eine Chemoimmuntherapie geeignet gewesen wäre.

In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vorgelegt, die weitere für die Therapieauswahl relevante Kriterien berücksichtigen. Zur Identifikation von Studienpatienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist, wurde in dieser nachgereichten Analyse neben den bereits berücksichtigten Kriterien zusätzlich der CIRS-Score (CIRS > 6), der ECOG Performance-Status (ECOG-PS = 2) oder der Mutationsstatus (IGVH-unmutiert oder 11q-Deletion) herangezogen. Insgesamt 62 Patienten aus der RESONATE-2-Studie (29 im Interventionsarm und 33 im Kontrollarm) wurden auf Grundlage dieser Kriterien als Teil der vorliegenden Population identifiziert (ca. 23% der Gesamtpopulation). Weitere für die Identifikation der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet relevante Kriterien bleiben jedoch, obwohl diese Daten erhoben wurden, nach wie vor unberücksichtigt. Insbesondere wurden Patienten, die jünger als 75 Jahre waren, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, den Komorbiditäten und sonstigen Patientencharakteristika nicht betrachtet. Für diese Patienten liegen somit keine Ergebnisse vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könnten. Durch das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen kann zudem noch immer nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten in der vorliegenden Teilpopulation betrachtet wurden, für die eine Chemoimmuntherapie noch eine Therapieoption dargestellt hätte. Ein Einfluss auf die Ergebnisse durch die selektive Auswahl von Kriterien zur Identifizierung der relevanten Teilpopulation kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt kann auch auf Grundlage des neuen Zuschnitts der Studienpopulation nicht davon ausgegangen werden, dass repräsentative Ergebnisse für die gesamte bewertungsrelevante Teilpopulation vorgelegt wurden.

Die Studie RESONATE-2 ist auch aus dem Grund nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Teilpopulation geeignet, dass Chlorambucil keine geeignete Umsetzung einer Best-Supportive-Care-Behandlung für alle hier betrachteten Patienten ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist definiert als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Dem entspricht die im Vergleichsarm der RESONATE-2 verbindlich vorgegebene Behandlung mit dem Zytostatikum Chlorambucil nicht. Zum einen fand keine Wahl der Therapie mit dem Ziel einer patientenindividuell optimierten Behandlung statt und zum anderen ist die Behandlung mit einem wirksamen, lange Zeit als Standard in der Behandlung geltendem Zytostatikum für einen Großteil der Patienten nicht als unterstützende Behandlung zu werten. Auch für einen technischen Vergleich, allein mit dem Ziel einen Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens zu ermöglichen, können die vorgelegten Auswertungen nicht herangezogen werden. Es kann nicht mit hinreichender Sicherheit bewertet werden, in welchem Ausmaß und gegebenenfalls mit welcher Effektrichtung die

Ergebnisse in einem Vergleich mit Chlorambucil gegenüber einem Vergleich mit einer adäquaten BSC-Behandlung verzerrt beziehungsweise über- oder unterschätzt sind. Es ist beispielsweise davon auszugehen, dass unter einer rein supportiven BSC ohne Zytostatika weniger Nebenwirkungen aufgetreten wären als unter Behandlung mit Chlorambucil.

Fazit

In der Gesamtschau sind die vorgelegten Nachweise nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib bei Patienten im Teilanwendungsgebiet 2 nachzuweisen. Es ist unklar, inwiefern nur Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt, berücksichtigt wurden. Darüber hinaus wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen wird insgesamt als adäquat erachtet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

Für die Ermittlung der Gesamtzahl der Patienten im Anwendungsgebiet zieht der pharmazeutische Unternehmer die für den Beschluss vom 5. Februar 2015 zu Obinutuzumab zugrunde gelegte Patientenzahl heran. Die Anteile der jeweiligen Teilpopulationen werden anhand einer aktuellen Publikation⁴ ermittelt. In dieser Publikation wird unter anderem der Gesundheitszustand mittels einer Umfrage erhoben. Auf Grundlage des Gesundheitszustands wird die Gesamtpopulation vom pharmazeutischen Unternehmer den einzelnen Teilpopulationen zugeordnet. Insbesondere der Anteil an Patienten in Population 1a wird durch dieses Vorgehen jedoch überschätzt, da neben dem Gesundheitszustand weitere Kriterien für die Eignung eines Patienten für eine Therapie mit FCR berücksichtigt werden müssen und nicht alle Patienten mit gutem Gesundheitszustand für eine Therapie mit diesem Schema infrage kommen. Infolge dessen sind auch die angegebenen Patientenzahlen in den Teilpopulationen 1b und 2 mit Unsicherheiten behaftet, wobei tendenziell eine Unterschätzung vorliegt.

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: 2. November 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 erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

⁴ Zoellner, Anna-Katharina, et al. "Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade." *Annals of hematology* 95.6 (2016): 853-861.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 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.

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				
<i>Anwendungsgebiet 1a</i>				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ⁵				
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
<i>Anwendungsgebiet 1b⁶</i>				
Bendamustin + Rituximab (BR) ⁷				
Bendamustin	alle 28 Tage Tag 1 und 2 70 mg/m ² ~ 132 mg	6 Zyklen	2	12

⁵ 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.

⁶ Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

⁷ 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
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
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ⁸				
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
<i>Anwendungsgebiet 2</i>				
Best-Supportive-Care (BSC)				
BSC	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁹	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹⁰
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Anwendungsgebiet 1a</i>			
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	18 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	500 mg	18 Durchstechflaschen

⁸ 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.

⁹ Jeweils größte Packung.

¹⁰ Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁹	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹⁰
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen
<i>Anwendungsgebiet 1b</i>			
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
<i>Anwendungsgebiet 2</i>			
Best-Supportive-Care (BSC)			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

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 patientenindividuell

elle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

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 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Anwendungsgebiet 1a</i>		
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)		
Fludarabin	118,20 €	111,34 € [1,77 € ¹¹ ; 5,09 € ¹²]
Cyclophosphamid	22,80 €	20,38 € [1,77 € ¹¹ ; 0,65 € ¹²]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹¹ ; 63,10 € ¹²]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹¹ ; 155,98 € ¹²]
<i>Anwendungsgebiet 1b⁶</i>		
Bendamustin + Rituximab (BR)		
Bendamustin	793,02 €	754,13 € [1,77 € ¹¹ ; 37,12 € ¹²]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹¹ ; 63,10 € ¹²]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹¹ ; 155,98 € ¹²]
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)		
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ¹¹ ; ,68,79 € ¹²]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹¹ ; 63,10 € ¹²]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹¹ ; 155,98 € ¹²]
<i>Anwendungsgebiet 2</i>		
Best-Supportive-Care		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹² Rabatt nach § 130a SGB V.

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 hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

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 € ¹³ Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ¹⁴		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,46 €	6	43,38 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	10,07 € ¹⁵	6	10,07 €

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.

¹³ GOP-Ziffer 32781.

¹⁴ GOP-Ziffer 32614.

¹⁵ Auf Basis eines Festbetrags.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Anwendungsgebiet 1a</i>					
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					3 342 €
<i>Anwendungsgebiet 1b</i>					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					1 398 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 5. Oktober 2015, eingegangen am 8. Oktober 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. November 2015 statt.

Am 23. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. Juni 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. September 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2016 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken