



**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: chronische lymphatische
Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und
Rituximab)**

Vom 16. März 2017

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 (Zulassung von 25. August 2016)	4
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16

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 Deutschland in den Verkehr gebracht.

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. Am 15. Dezember 2016 hat der G-BA auf Grundlage von Kapitel 5, § 8 Nr. 2 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA über den Zusatznutzen von Ibrutinib im neuen Anwendungsgebiet beschlossen.

Am 25. August 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 22. September 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 „in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2017 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 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 Fachinformation (Zulassung von 25. August 2016)

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

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:

Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Idelalisib, Obinutuzumab, Ofatumumab, Prednisolon, Prednison, Venetoclax und Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, wovon auch Bendamustin umfasst ist.

Da die CLL zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome gezählt wird, sind auch die Wirkstoffe Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin grundsätzlich verordnungsfähig.

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

Beschlüsse vom 19. März 2015 und vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib

Beschlüsse vom 16. April 2015, 15. Oktober 2015, 21. Juli 2016 und vom 15. Dezember 2016 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 Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, 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.

Idelalisib in Kombination mit Rituximab und Ibrutinib (als Monotherapie) sind zugelassen zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, nach mindestens einer vorangehenden Therapie und wurden vom G-BA einer Nutzenbewertung nach § 35a unterzogen. Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, ist ein Zusatznutzen jedoch nicht belegt.

Der G-BA hat deshalb im geplanten Anwendungsgebiet „eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt“ bestimmt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet:

- a) Für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, liegt ein **Anhaltspunkt** auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, die Ergebnisse der HELIOS-Studie (Studie PCI32765CLL3001) vorgelegt. In der randomisierten, bis zur ersten Interimsanalyse doppelblinden Zulassungsstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Ibrutinib, Bendamustin und Rituximab gegenüber dem aktiven Komparator Bendamustin in Kombination mit Rituximab untersucht.

Bendamustin und Rituximab wurden gemäß gängiger Behandlungsprotokolle über insgesamt 6 28-tägige Zyklen in einer von der patientenindividuellen Körperoberfläche abhängigen Dosierung verabreicht. Im Interventionsarm wurde zusätzlich -auch über das Ende der zyklischen BR-Behandlung hinaus- fachinformationskonform 420 mg Ibrutinib p.o. täglich verabreicht; im Kontrollarm ein entsprechendes Placebo. Nach Progress der Erkrankung war es Patienten im Vergleichsarm gestattet in den Interventionsarm zu wechseln.

Den Behandlungsarmen wurden jeweils 289 Patienten randomisiert zugeteilt, stratifiziert nach der Anzahl der Vortherapien (1 vs. > 1) und dem Vorliegen einer Refraktärität auf eine vorherige Purinanaloga-Behandlung. Die Studie wurde an 133 Zentren in 21 Ländern durchgeführt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit aktiver, gemäß IWCLL-Kriterien behandlungsbedürftiger CLL oder SLL (small lymphocytic lymphoma), die nach mindestens einer systemischen Vortherapie mit mindestens 2 Zyklen eines Chemotherapie-beinhaltenden Regimes ein Rezidiv aufwiesen. Es wurden nur Patienten mit einem ECOG-Performancestatus von ≤ 1 untersucht.

Primärer Endpunkt der HELIOS-Studie war das durch ein Independent Review Committee erhobene progressionsfreie Überleben gemäß den Kriterien der IWCLL von 2008. Darüber hinaus wurden unter anderem das Gesamtüberleben, das Ansprechen, die unerwünschten Ereignisse und -mittels der patientenberichteten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 in Verbindung mit dem EORTC-QLQ-CLL16 sowie des EQ-5D-5L- Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Für die Nutzenbewertung werden die Datenschnitte vom 12. Januar 2015 und 1. Oktober 2015 (zu letzterem Datenschnitt wurden in der HELIOS-Studie nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben, dem Ansprechen und den unerwünschten Ereignissen erhoben) herangezogen.

Für das Nutzenbewertungsdossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer anhand der Stratifikationsmerkmale eine Teilpopulation der HELIOS-Studie mit Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und Refraktärität gegenüber einer Purinanaloga-Therapie gebildet, da für diese angenommen werden kann, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Teilpopulation hinreichend sicher abgebildet ist. Von den insgesamt 578 in die HELIOS-Studie eingeschlossenen Patienten sind 106 dieser Teilpopulation zuzuordnen (jeweils 53 Patienten im Interventions- und Vergleichsarm).

Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu einer erweiterten Teilpopulation nachgereicht, die Patienten mit mindestens zwei Vortherapien

oder solche mit Refraktärität gegenüber einer vorangegangenen Purinanaloga-Therapie umfasst. Für diese Population ist nicht davon auszugehen, dass für alle umfassten Patienten Bendamustin und Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, und damit die zweckmäßige Vergleichstherapie, darstellt. Für einen nicht bestimmbar- en Anteil der Patienten ist davon auszugehen, dass eine andere Therapieoption, wie beispielsweise Chlorambucil in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper, geeigneter gewesen wäre. Die nachgereichte, erweiterte Patientenpopulation wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtstudienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Hazard Ratio (HR): 0,671 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,442; 1,019]; p-Wert = 0,0595). In der für die vorliegende Bewertung herangezogenen Teilpopulation liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dreifachkombination vor (HR: 0,43 [95%-KI: 0,21; 0,89]; p = 0,022); die mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache betrug im Vergleichsarm 34,5 Monate und wurde im Interventionsarm zum Datenschnitt vom 1. Oktober 2015 noch nicht erreicht. Angaben zur Beobachtungs- und Behandlungsdauer lagen für die Teilpopulation nicht vor. Aufgrund des hohen Anteils an Patienten im Vergleichsarm (23 Patienten zum zweiten Datenschnitt, entsprechend 43%) mit Behandlungswechsel zu Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab weist der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Im weiteren Verlauf der Studie stieg der Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel stetig an, sodass aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten späteren Datenschnitten keine aussagekräftigen Ergebnisse hervorgehen, die über die vorliegenden Ergebnisse hinausgehende Informationen beinhalten. Die nachgereichten 3. und 4. Datenschnitte werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der vorgelegten Ergebnisse zur Teilpopulation a) insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die Hinzunahme von Ibrutinib zu der Kombination von Bendamustin und Rituximab.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war in der HELIOS-Studie definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression nach IWCLL-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache.

Das PFS (nach IRC-Assessment) war in der Ibrutinib-Behandlungsgruppe zum ersten Datenschnitt gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (Median noch nicht erreicht vs. 8,6 Monate; HR: 0,243 [95%-KI: 0,139; 0,424]; p < 0,0001). Zum zweiten Datenschnitt liegen keine Angaben zum PFS nach IRC-Assessment vor.

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 CLL3001 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

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

EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)

Für keine Symptomskala des EORTC-QLQ-C30 wurde ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied festgestellt, weder hinsichtlich einer Verbesserung noch einer Verschlechterung.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts zugrunde gelegt, da nachfolgend keine verblindete Erhebung mehr erfolgte und dadurch insbesondere subjektive Endpunkte als potenziell hoch verzerrt anzusehen sind. Aufgrund dessen und aufgrund der zusätzlichen Verzerrung durch den hohen Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel werden die Ergebnisse der nachgereichten 3. und 4. Datenschnitte nicht berücksichtigt.

EQ-5D-5L Visuelle Analogskala

Unter Berücksichtigung der Zeit bis zur Verschlechterung oder Zeit bis zur Verbesserung um 7 mm oder 10 mm der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L ergaben sich in der HELIOS-Studie in der herangezogenen Teilpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

FACIT-Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue wurden die Ergebnisse des FACIT-Fatigue zur Zeit bis zur Änderung um 3 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert berücksichtigt. Weder für eine Verbesserung um 3 Punkte (HR: 0,96 [95%-KI: 0,60; 1,55]; $p = 0,869$) noch für eine Verschlechterung um 3 Punkte (HR: 1,23 [95%-KI: 0,71; 2,12]; $p = 0,456$) waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

Auch für die Bewertung des Symptoms Fatigue wurden ausschließlich die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt aus den bereits erwähnten Gründen herangezogen.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität weder für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, noch hinsichtlich der mittels des FACIT-Fragebogens nochmals erhobenen Fatigue ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin und Rituximab alleine vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELIOS-Studie mittels der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 erhoben. Als klinisch relevanter Unterschied wurde, wie auch bei den Symptomskalen, jeweils eine Änderung um 10 Punkte angesehen.

Ausschließlich für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination vor (HR: 0,54 [95%-KI: 0,29; 0,996]; $p = 0,049$). Alle weiteren Funktionsskalen zeigten weder hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung noch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Nutzenbewertung relevant waren auch bezüglich der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 die Ergebnisse des 1. Datenschnitts, da später erhobene Ergebnisse aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als weniger aussagekräftig erachtet werden.

In der Gesamtschau liegt ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab in der Endpunktkategorie Lebensqualität bei der sozialen Funktion vor.

Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der HELIOS-Studie vom 1. Oktober 2015 herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für nahezu alle Patienten der relevanten Teilpopulation in beiden Studienarmen der HELIOS-Studie wurde ein unerwünschtes Ereignis aufgezeichnet (Interventionsarm: 98,1 %, Vergleichsarm: 98,1 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (HR: 0,96 [95%-KI: 0,57; 1,62]; $p = 0,874$). Aufgrund fehlender Daten kann nicht beurteilt werden, inwieweit die Ergebnisse durch unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauern verzerrt sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind darüber hinaus aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Behandlungswechsel als potenziell hochverzerrt anzusehen.

Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR: 0,67 [95%-KI: 0,44; 1,02]; $p = 0,064$). Abweichend von den SUEs, die im Median nach 13,4 (Interventionsarm) bzw. 11,4 Monaten (Vergleichsarm) auftraten, traten schwere UEs mit CTCAE-Grad 3/4 im Median bereits nach 2,3 (Interventionsarm) bzw. 1,6 Monaten (Vergleichsarm) auf. Da ein Großteil der SUEs mit CTCAE-Grad 3/4 für die Studienpatienten erstmalig innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn auftraten, ist von einem geringeren Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auszugehen, da in diesem Zeitraum wenige Patienten aufgrund eines Progresses in den Interventionsarm wechselten.

Abbruch wegen UE

Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant voneinander (HR: 0,39 [95%-KI: 0,15; 1,01]; $p = 0,052$). Die im Dossier vorgelegten Daten sind jedoch nicht vollständig interpretierbar, da daraus nicht hervorgeht, wie viele Abbrüche wegen UEs auf die in beiden Armen angewandte Bendamustin/Rituximab-Therapie zurückzuführen sind. Entsprechende Daten, die eine Zuordnung der Therapieabbrüche zu den einzelnen Therapiekomponenten erlaubt hätten, wurden im Stellungnahmeverfahren nur für die nicht berücksichtigte, erweiterte Teilpopulation, nicht aber für die hier herangezogene Teilpopulation a) nachgereicht.

Da die Ergebnisse in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufzeigten oder nicht hinreichend interpretierbar waren, ist für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Zusatznutzen der Dreifachkombination nicht belegt.

Fazit

In der Gesamtschau der berücksichtigten Endpunkte liegen für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ausschließlich positive Ergebnisse vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität ergaben sich deutliche Vorteile für Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegt ein

einzelnes positives Ergebnis hinsichtlich der sozialen Funktion vor. In Anbetracht der genannten positiven Ergebnisse kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der vorliegenden Indikation 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 moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird.

Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als erheblich ist jedoch nicht gerechtfertigt, da weder eine Heilung der Erkrankung, noch eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird. Bei den Ergebnissen zum Gesamtüberleben wird kein Ausmaß erreicht, das als erheblich zu werten wäre.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab in der vorliegenden Indikation liegt eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie vor. Für die Nutzenbewertung wurde eine Teilpopulation gebildet, die Patienten mit mindestens zwei Vortherapien und Purinanaloga-Refraktärität umfasst. Für diese Patienten kann grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab eine geeignete Therapie ist und die Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie als erfüllt anzusehen sind. Es kann jedoch auch nicht ausgeschlossen werden, dass in der Gesamtstudienpopulation noch weitere Patienten für diese Therapie infrage gekommen wären und hier unberücksichtigt bleiben.

Insgesamt ist die bewertungsrelevante Studienpopulation mit nur 106 Patienten verhältnismäßig klein und die Ergebnisse sind entsprechend hinsichtlich Ihrer Übertragbarkeit auf die Patienten in der Versorgung mit Unsicherheiten behaftet.

In der zwar auf Grundlage von Stratifikationsfaktoren aber dennoch post-hoc gebildeten Teilpopulation waren zudem einige Patientencharakteristika nicht mehr gleichmäßig in den beiden Studienarmen verteilt. Es zeigten sich Imbalancen insbesondere beim Anteil der Patienten im Rai-Stadium III-IV (30 % im Interventionsarm vs. 43 % im Vergleichsarm) und auch beim Anteil der Patienten mit einer Tumormasse von ≥ 5 cm (57 % im Interventionsarm vs. 70 % im Vergleichsarm). Die Ergebnisse für die Teilpopulation sind somit mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet.

Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten bei der Interpretation der unerwünschten Ereignisse. Wie bereits beschrieben geht aus den vorgelegten Unterlagen der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Bendamustin/Rituximab-Behandlungskomponente beider Studienarme nicht hervor. Zusätzliche Analysen, die diese Unsicherheit adressieren, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den bewertungsrelevanten zweiten Datenschnitt nicht nachgereicht.

Darüber hinaus führt die Entblindung der Studie nach dem ersten Datenschnitt zu einer verminderten Aussagekraft der Ergebnisse bei allen subjektiven und patientenberichteten Endpunkten. Der hohe Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel trägt, wie bereits bei den einzelnen Endpunkten erwähnt, des Weiteren zu den bestehenden Unsicherheiten bei.

In der Gesamtschau kommt der G-BA aufgrund der genannten Limitationen HELIOS-Studie zu dem Ergebnis, dass ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen aus den vorgelegten Ergebnissen ableitbar ist.

b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Für Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Von der als zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegten patientenindividuellen, optimierten Therapie nach Maßgabe des Arztes sind neben Bendamustin in Kombination mit Rituximab weitere Chemoimmuntherapien, wie beispielsweise die gängige Kombination von Chlorambucil und Rituximab, umfasst. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse aus der HELIOS-Studie mit einem Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt wurden, sind keine Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber den weiteren, ebenfalls von der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Behandlungsoptionen möglich.

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

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 Ibrutinib vom 21. Juli 2016 entnommen und beruhen auf den Berechnungen im Beschluss zu Idelalisib vom 19. März 2015. Die im Beschluss vom 21. Juli 2016 genannten und hier herangezogenen Spannen für Patienten mit vorbehandelter CLL 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 vorbehandelter CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, wird als plausibel bewertet, ist jedoch mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet. Die Angabe basiert auf den Daten von 3 Registern (Tumorregister Lymphatische Neoplasien, GermanOncology und Deutsche CLL-Studiengruppe). Wegen der vorliegenden Unsicherheit dieser Datengrundlage, beispielsweise aufgrund der unvollständigen Angaben zu Therapien nach mehr als 3 Vorbehandlungen, ist eine präzisere Angabe des Anteils aller vorbehandelten CLL-Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie in Frage kommt, nicht möglich. Es wird als plausible Näherung erachtet, dass 75% der vorbehandelten Patienten für eine Chemotherapie als nächste Behandlung infrage kommen (siehe auch Tragende Gründe zum Beschluss zu Ibrutinib vom 21. Juli 2016). Eine Unterteilung in Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt und Patienten, für die dies nicht der Fall ist, ist auf Grundlage der vorliegenden Daten ebenso wenig möglich.

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: 6. Februar 2017):

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 nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2017).

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
Bendamustin	alle 28 Tage Tag 1 und 2 ² 70 mg/m ² ~ 132,3 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 1 375 mg/m ² ~ 708,8 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie ³				
Bendamustin + Rituximab (BR) ⁴				
Bendamustin	alle 28 Tage	6 Zyklen	2	12

² In Zyklus 1 abweichend hiervon an den Tagen 2 und 3.

³ Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

⁴ 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
	Tag 1 und 2 70 mg/m ² ~ 132,3 mg			
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 708,8 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ⁵				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg ~ 38,2 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 1 375 mg/m ² ~ 708,8 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ⁶				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m ² ~ 47,3 mg	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m ² ~ 472,5 mg	6 Zyklen	3	18
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 708,8 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6

⁵ 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.

⁶ 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.

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁸
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Bendamustin	2,5 mg/ml	5 x 25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bendamustin + Rituximab (BR)			
Bendamustin	2,5 mg/ml	5 x 25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)			
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	228 Tabletten
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ⁹			
Fludarabin	25 mg/ml	1 x 2 ml	3 x 1 Durchstechflasche
Fludarabin	25 mg/ml	5 x 2 ml	3 x 5 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	6 x 500 mg	3 x 6 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen

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.

⁷ Jeweils größte Packung.

⁸ Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

⁹ Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

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.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ibrutinib	8 952,95 € 140 mg, 120 Tabletten	8 951,18 € [1,77 € ¹⁰]
Bendamustin	374,48 € 25 mg, 5 Durchstechflaschen	355,46 € [1,77 € ¹⁰ ; 17,25 € ¹¹]
Rituximab 100 mg	840,19 € 100 mg, 2 Durchstechflaschen	775,32 € [1,77 € ¹⁰ ; 63,10 € ¹¹]
Rituximab 500 mg	2 044,49 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	1 886,74 € [1,77 € ¹⁰ ; 155,98 € ¹¹]
Chlorambucil	137,42 € 2 mg, 50 Tabletten	66,86 € [1,77 € ¹⁰ ; ,68,79 € ¹¹]
Fludarabin 1 x 2 ml	118,20 € 2 ml, 1 Durchstechflasche	111,34 € [1,77 € ¹⁰ ; 5,09 € ¹¹]
Fludarabin 5 x 2 ml	550,52 € 2 ml, 5 Durchstechflaschen	522,91 € [1,77 € ¹⁰ ; 25,84 € ¹¹]
Cyclophosphamid 6 x 500 mg	81,92 € 500 mg, 6 Durchstechflaschen	76,22 € [1,77 € ¹⁰ ; 3,93 € ¹¹]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017

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 Arzneimit-

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V.

tels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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.

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 12. Mai 2016, eingegangen am 12. Mai 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. September 2016 statt.

Am 22. September 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 22. September 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 28. Dezember 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2017 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 7. März 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2017 28. Februar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken