

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab)

Vom 20. Februar 2020

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..... | 3 |
| 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 6 |
| 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung..... | 10 |
| 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 12 |
| 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 12 |
| 2.4 Therapiekosten | 12 |
| 3. Bürokratiekosten | 18 |
| 4. Verfahrensablauf | 18 |

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 folgenden 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 (IMBRUVICA®) wurde am 1. November 2014 erstmals in Deutschland in den Verkehr gebracht.

Ibrutinib 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.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Ibrutinib mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Ibrutinib Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 2. August 2019 hat Ibrutinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„IMBRUVICA in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. August 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3

Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ibrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 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:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt
Bendamustin in Kombination mit Rituximab
oder
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Ibrutinib

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 dagegensprechen.

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinientherapie von Patienten mit CLL die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax, Obinutuzumab, Rituximab, Prednisolon und Prednison zur Verfügung. Bei der CLL handelt es sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom, weshalb auch die Wirkstoffe Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin grundsätzlich zugelassen sind.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor zu den Wirkstoffen Ibrutinib, Idelalisib, Obinutuzumab und Venetoclax.
- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

Aus der vorliegenden Evidenz geht für Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine deutliche Empfehlung für die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (FCR) hervor.

Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, z.B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, wird eine Kombinationstherapie aus einem Chemotherapeutikum und einem Anti-CD-20-Antikörper empfohlen. Ein eindeutiger Therapiestandard lässt sich für diese Patientengruppe auf Basis der Evidenz jedoch nicht festlegen. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit

Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. In der vorliegenden Evidenz finden sich teilweise auch Empfehlungen für eine Monotherapie mit Ibrutinib. Für Ibrutinib konnte im Nutzenbewertungsverfahren jedoch kein Zusatznutzen in der hier relevanten Teilpopulation festgestellt werden. Die Monotherapie mit Chemotherapeutika wie Chlorambucil oder Bendamustin wird bei unbehandelten Patienten ebenso nicht empfohlen.

Patienten mit 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation weisen unter Behandlung mit Chemo-Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrage, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung auf. Mit den Wirkstoffen Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax existieren drei für diese Patientengruppe zugelassene Therapieoptionen. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Nutzenbewertungen nach § 35a, sowie auch unter Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt. Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

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

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

Bendamustin in Kombination mit Rituximab *oder* Ofatumumab

oder

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab *oder* Obinutuzumab *oder* Ofatumumab

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

Ibrutinib

Da für Ofatumumab im Februar 2019 die Zulassung zurückgezogen wurde, kommen die Kombinationstherapien Bendamustin bzw. Chlorambucil jeweils in Kombination Ofatumumab nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet:

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

Für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

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

Für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der noch laufenden offenen, randomisierten Studie iLLUMINATE zugrunde, in welcher die Kombinationstherapie Ibrutinib + Obinutuzumab mit der Kombinationstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab verglichen wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit unbehandelter, gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien² behandlungsbedürftiger CLL / kleinzelligem lymphozytischen Lymphom. Bei den Patienten musste eine durch CT messbare Lymphknotenvergrößerung vorliegen. Weiterhin mussten die Patienten entweder ≥ 65 Jahre alt sein oder mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: Vorliegen von Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] > 6 , Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel), Vorliegen einer Deletion auf Chromosom 17 (del17p) oder einer Mutation des Tumor Proteins p53 (TP53). 113 Patienten wurden in den Prüf- sowie 116 Patienten in den Kontrollarm stratifiziert nach ECOG-PS (0-1 vs. 2) und den zytogenetischen Merkmalen (del17p vs. Deletion auf Chromosom 11 [del11q] ohne del17p vs. andere [weder del17p noch del11q]) randomisiert.

Da Patienten unabhängig von einer Eignung für eine FCR-Therapie in die Studie eingeschlossen wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation (sowie eine weitere Teilpopulation für Sensitivitätsanalysen) für Patienten gebildet, welche aus seiner Sicht nicht für eine FCR-Therapie in Frage kommen. Der pharmazeutische

² Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H 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 2008; 111(12): 5446-5456.

Unternehmer berücksichtigt dabei verschiedene Kriterien, welche er aus Leitlinien sowie vorherigen Nutzenbewertungsverfahren entnommen hat. Diese Kriterien beinhalten Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, sowie 17p- und TP53-Mutationsstatus. Diese Kriterien werden als ausreichend angesehen, um die vorliegend betreffende Population adäquat abzubilden.

Durch die Bildung der Teilpopulation ergaben sich leichte Imbalancen in den beiden Studienarmen hinsichtlich der Patientencharakteristika Krankheitsdauer, Lymphknotendurchmesser und 11q-Deletion.

Im Prüfarm wurden die Patienten mit Ibrutinib gemäß Fachinformation bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten therapiert. Die Therapie mit Obinutuzumab im Prüfarm sowie die Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil im Vergleichsarm wurde über 6 Zyklen durchgeführt. Die Therapie erfolgte jeweils gemäß bzw. ohne relevante Abweichung von der Fachinformation.

Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie erhalten. Im Vergleichsarm konnten die Patienten eine Ibrutinib-Monotherapie anschließen.

Im Prüfarm war die mediane Behandlungsdauer 8-mal länger als im Vergleichsarm. Da die Erhebung der Nebenwirkungen bis 30 Tage nach der letzten Dosisapplikation erfolgte, ergab sich somit eine deutlich unterschiedliche mediane Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen von 40,5 Monaten im Ibrutinib-Arm vs. 6,1 Monaten. Auch die Beobachtungsdauer der Morbidität (EQ-5D VAS) divergierte mit 40,1 vs. 21,0 Monaten.

Zu der Studie iLLUMINATE wurden bisher 2 Datenschnitte erhoben. Der Nutzenbewertung liegen aufgrund des höheren Informationsgehaltes die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zugrunde. Es handelt sich hierbei um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt, welcher der EMA auf Nachforderung vorgelegt wurde.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist definiert in der iLLUMINATE-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Hinsichtlich des Endpunktes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Hazard Ratio (HR): 1,21; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,55; 2,68]; p-Wert = 0,638). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts lagen sowohl im Ibrutinib-Arm (n = 15 (20,5 %)) als auch im Vergleichsarm (n = 12 (16,7 %)) nur wenige Ereignisse vor. Es ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben insbesondere aufgrund der bisher geringen Ereignisraten in den Studienarmen und der relativ kurzen Beobachtungsdauer noch wenig aussagekräftig sind.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS IRC)

Das progressionsfreie Überleben erhoben durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) stellt den primären Endpunkt der Studie iLLUMINATE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression (gemäß IWCL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)-Kriterien) oder des Todes. Die Erhebung durch das IRC erfolgte nur bis zum ersten Datenschnitt. Unter Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (HR: 0,25; [95 %- KI: 0,14; 0,46]; p-Wert < 0,0001).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wird in der Studie iLLUMINATE mittels EQ-5D VAS erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer stellte Auswertungen zur mittleren Änderung des Gesundheitszustandes zum jeweiligen Messzeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn dar. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab. Das 95% Konfidenzintervall liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie iLLUMINATE erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Unter Therapie mit Ibrutinib + Obinutuzumab erlitten 98,6 % und unter Chlorambucil + Obinutuzumab 97,2 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab (HR: 0,52; [95 %- KI: 0,28; 0,97]; p = 0,040). Im Ibrutinib-Arm erlitten 42 Patienten (57,5 %) ein SUE gegenüber 27 Patienten (38,0 %) im Vergleichsarm. Es liegt eine Effektmodifikation in Bezug auf das Merkmal Geschlecht vor.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab in den Ereigniszeitanalysen vor (HR: 0,48; [95 %- KI: 0,31; 0,73]; p < 0,001). 58 Patienten (79,5 %) im Prüfarm und 55 Patienten (77,5 %) im Vergleichsarm wiesen ein Ereignis auf. Es liegen Effektmodifikationen in Bezug auf die Merkmale Geschlecht und Alter vor.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoff)

Hinsichtlich des Endpunktes Abbruch wegen UEs besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (HR: 0,51; [95 %- KI: 0,17; 1,50]; p = 0,220).

Spezifische UEs

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Im Detail liegen für die spezifischen UEs „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)“, „Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Übelkeit (PT, UEs)“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab vor. Für den Endpunkt „Neutropenie“ liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und CIRIS (Cumulative Illness Rating Scale) vor. In Bezug auf die spezifischen UEs

„Herzkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab vor. Hinsichtlich des Endpunktes „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.

Es liegen Effektmodifikationen in Bezug auf die schwerwiegenden UEs, die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und die schweren Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Für Frauen lag ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl in Bezug auf die schwerwiegenden UEs (HR: 0,24 [95 %- KI: 0,07; 0,87]; $p = 0,029$, die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR: 0,18; [95 %- KI: 0,07; 0,44]; $p < 0,001$) und die schweren Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR: 0,09; [95 %- KI: 0,02; 0,42]; $p = 0,002$) vor, wohingegen sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied für Männer zeigte.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen relevante Unsicherheiten ins Gewicht, die aus der geringen Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen resultieren.

Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ stellt im Rahmen der Nutzenbewertung ein relevantes Ergebnis dar, jedoch ist die bestehende Datenlage nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit separate Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen ergeben sich Vorteile unter Ibrutinib + Obinutuzumab hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail zeigen sich die Vorteile insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Der Vorteil hinsichtlich schwerer Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) geht nicht mit einem Vorteil hinsichtlich des Auftretens von Infektionen einher. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 6 Monate der Therapie ableiten. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden.

In der Gesamtbetrachtung der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich somit ein geringer Vorteil für die Kombination Ibrutinib + Obinutuzumab feststellen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt, liegen aus der Studie iLLUMINATE Daten zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab vor.

In Bezug auf das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist somit nicht belegt. Hierbei ist einschränkend zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben insbesondere aufgrund der bisher geringen Ereignisraten in den Studienarmen und der relativ kurzen Beobachtungsdauer noch wenig aussagekräftig sind.

Hinsichtlich der Kategorie Morbidität lässt sich für den Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab mit hinreichender Sicherheit ableiten.

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie iLLUMINATE nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile unter Ibrutinib + Obinutuzumab hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Die Vorteile zeigen sich im Detail insbesondere bei akut auftretenden Nebenwirkungen. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit im Vergleichsarm

lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen jedoch nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 6 Monate der Therapie ableiten.

Insgesamt wird somit für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird als niedrig eingeordnet.

In der Kategorie Nebenwirkungen, welche maßgeblich dem festgestellten Zusatznutzen zugrunde liegt, ist jedoch von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Dies beruht insbesondere auf den stark divergierenden Beobachtungsdauern von 40,5 Monaten im Prüfarm vs. 6,1 Monaten im Kontrollarm, welche dazu führen, dass ein Vergleich auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur für den Zeitraum von 6,1 Monaten möglich ist.

Demzufolge wird in der Gesamtbetrachtung die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

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

Für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer stellte einen deskriptiven Vergleich einzelner Studienarme dar. Dafür zog er zum einen für die zu untersuchende Kombination Ibrutinib + Obinutuzumab die Studie iLLUMINATE heran. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ibrutinib-Monotherapie schloss er die Studien von Burger 2019, Woyach 2018 sowie Ahn 2018 ein.

Wie vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben, fehlt ein dramatischer Effekt um bei den gleichzeitig vorliegenden heterogenen Studiendesigns einen Zusatznutzen feststellen können.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ibrutinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Ibrutinib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

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

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

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

Patientengruppe a):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie iLLUMINATE, in welcher ein Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab zu Chlorambucil + Obinutuzumab durchgeführt wird, vorgelegt.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen.

Ebenso lässt sich für die Kategorie Morbidität keine mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede feststellen.

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für SUEs und schwere UEs ((CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Auf Basis der Ereigniszeitanalysen lassen sich vergleichende Aussagen jedoch nur für die ersten 6 Monate der Therapie ableiten.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aufgrund der Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen fest.

Insbesondere aufgrund der stark abweichenden Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen kann in Bezug auf die Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Patientengruppe c):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Ibrutinib

Der pharmazeutische Unternehmer stellte einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme der Studie iLLUMINATE sowie der Studien Burger 2019, Woyach 2018 sowie Ahn 2018 dar.

Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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).

Die Patientenzahlen basieren auf den Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Die Zahlen lagen bereits den Beschlüssen zu Ibrutinib vom 15. Dezember 2016 (Patientenpopulation 1, 2 und 3) sowie vom 21. Juli 2016 (Patientenpopulation 3) zugrunde. Wie bereits zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 ausgeführt, ist die Herleitung mit Unsicherheiten behaftet. Für die Patientengruppe 1 ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. Daraus resultiert für die Patientengruppen 2 und 3 tendenziell eine Unterschätzung.

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. Januar 2020):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020).

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.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|---|--|--------------------------------------|--|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Ibrutinib | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Obinutuzumab | alle 28 Tage an Tag 1 + 2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6 | 6 Zyklen | 1 | 9 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| a) Für Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab infrage kommt | | | | |
| Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) | | | | |
| Fludarabin | alle 28 Tage an Tag 1, 2 und 3 | 6 Zyklen | 3 | 18 |
| Cyclophosphamid | alle 28 Tage an Tag 1, 2 und 3 | 6 Zyklen | 3 | 18 |
| Rituximab | alle 28 Tage jeweils an Tag 1 | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| b) Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt: | | | | |
| Bendamustin + Rituximab (BR) ³ | | | | |
| Bendamustin | alle 28 Tage an Tag 1 und 2 | 6 Zyklen | 2 | 12 |
| Rituximab | alle 28 Tage jeweils an Tag 1 (Zyklus 1 Tag 0) | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ⁴ | | | | |
| Chlorambucil | alle 28 Tage an Tag 1 und 15 | 6 Zyklen | 2 | 12 |
| Rituximab | alle 28 Tage jeweils an Tag 1 | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Chlorambucil + Obinutuzumab | | | | |
| Chlorambucil | alle 28 Tage an Tag 1 und 15 | 6 Zyklen | 2 | 12 |

³ 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.

⁴ 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.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|---|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Obinutuzumab | alle 28 Tage an Tag 1 + 2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6 | 6 Zyklen | 1 | 9 |
| c) Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist: | | | | |
| Ibrutinib | | | | |
| Ibrutinib | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|--|---------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Ibrutinib | 420 mg | 420 mg | 1 x 420 mg | 365 | 365 x 420 mg |
| Obinutuzumab | Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2 - 6 Tag 1: 1.000 mg | 1.000 mg | 1 x 1.000 mg | 9 | 8 x 1.000 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| a) Für Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab infrage kommt | | | | | |

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|--|--|--|--------------------------------|--|
| Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)⁶ | | | | | |
| Fludarabin | 25 mg/m ² | 47,5 mg | 1 x 50 mg | 18 | 18 x 50 mg |
| Cyclophosphamid | 250 mg/m ² | 475 mg | 1 x 500 mg | 18 | 18 x 500 mg |
| Rituximab | Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ² | Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg | Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg | 6 | 3 x 100 mg 11 x 500 mg |
| b) Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt: | | | | | |
| Bendamustin + Rituximab (BR) | | | | | |
| Bendamustin | 70 mg/m ² | 133 mg | 6 x 25 mg | 12 | 72 x 25mg |
| Rituximab | Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ² | Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg | Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg | 6 | 3 x 100 mg 11 x 500 mg |
| Chlorambucil + Rituximab (ClbR) | | | | | |
| Chlorambucil | 0,5 mg/kg | 38,5 mg | 19 x 2 mg | 12 | 228 x 2 mg |
| Rituximab | Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ² | Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: ~ 950 mg | Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg | 6 | 3 x 100 mg 11 x 500 mg |
| Chlorambucil + Obinutuzumab | | | | | |
| Chlorambucil | 0,5 mg/kg | 38,5 mg | 19 x 2 mg | 12 | 228 x 2 mg |
| Obinutuzumab | Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2 - 6 Tag 1: 1.000 mg | 1.000 mg | 1 x 1.000 mg | 9 | 8 x 1.000 mg |
| c) Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist: | | | | | |

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

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|----------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Ibrutinib | | | | | |
| Ibrutinib | 420 mg | 420 mg | 1 x 420 mg | 365 | 365 x 420 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Ibrutinib 420 mg | 28 FTA | 5.978,75 € | 1,77 € | 0,00 € | 5.976,98 € |
| Obinutuzumab 1.000 mg | 1 IFK | 3.489,34 € | 1,77 € | 0,00 € | 3.487,57 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Bendamustin 25 mg | 5 TSS | 374,54 € | 1,77 € | 17,25 € | 355,52 € |
| Chlorambucil 2 mg | 50 FTA | 137,48 € | 1,77 € | 67,76 € | 67,95 € |
| Cyclophosphamid 500 mg | 6 TSS | 81,98 € | 1,77 € | 8,98 € | 71,23 € |
| Fluadarabin 50 mg | 5 TSS | 546,58 € | 1,77 € | 25,41 € | 519,40 € |
| Fluadarabin 50 mg | 1 DFL | 118,26 € | 1,77 € | 5,09 € | 111,40 € |
| Ibrutinib 420 mg | 28 FTA | 5.978,75 € | 1,77 € | 0,00 € | 5.976,98 € |
| Rituximab 100 mg | 2 IFK | 716,94 € | 1,77 € | 39,08 € | 676,09 € |
| Rituximab 500 mg | 1 IFK | 1.777,06 € | 1,77 € | 98,21 € | 1.677,08 € |
| Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; IFK = Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel | | | | | |

Stand Lauer-Tabax: 1. Februar 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Packung oder Leistung | Behandlungstage pro Jahr | Jahreskosten pro Patient |
|--------------------------|--|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ibrutinib | <u>HBV-Test</u> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781) | 5,50 € | 1 | 5,50 € |
| | Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614) | 5,90 € | 1 | 5,90 € |
| Rituximab | <u>HBV-Test</u> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781) | 5,50 € | 1 | 5,50 € |
| | Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614) | 5,90 € | 1 | 5,90 € |
| | <u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg | 14,88 € | 6 | 44,64 € |
| | Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg | 1,36 € ⁷ | 6 | 1,36 € |
| Obinutuzumab | <u>HBV-Test</u> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781) | 5,50 € | 1 | 5,50 € |
| | Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614) | 5,90 € | 1 | 5,90 € |
| | <u>Prämedikation</u> Kortikosteroid z.B. Dexamethason i.v. 5 x 4 mg | 14,44 € ⁸ | 9 | 72,20 € |
| | Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg | 14,88 € | 9 | 59,52 € |
| | Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg | 1,36 € ⁶ | 9 | 1,36 € |

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den

⁷ Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

⁸ Auf Basis eines Festbetrags.

Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen 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 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. September 2019 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. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2020 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 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|---|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. November 2018 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. Januar 2020 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 15. Januar 2020 22. Januar 2020 5. Februar 2020 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Februar 2020 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 20. Februar 2020 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken