

# 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: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab)**

Vom 20. Februar 2020

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
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 .....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten .....	7
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>10</b>

## 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 Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW.“

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](http://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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ibrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, 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 in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien.

#### 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.

---

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

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason Doxorubicin, Ibrutinib, Prednisolon, Prednison, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin.

Die genannten Arzneimittel sind hierbei zum Teil über das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell sowohl die allogene wie auch die autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass beide Optionen zum Zeitpunkt der Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab nicht angezeigt sind. Daneben ist eine Plasmapherese eine relevante nicht-medikamentöse Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Diese wird jedoch in der Regel nur kurzfristig und mit supportivem Charakter bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms unabhängig von der antineoplastischen Therapie angewendet und ist somit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ibrutinib – Beschluss vom 21. Juli 2016

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 17.10.2019) - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)

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

In Leitlinien werden verschiedene Therapieregime zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström empfohlen, insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls in Abhängigkeit der vorangegangenen Therapie. Aus der insgesamt limitierten Evidenz geht hervor, dass die Kombination aus Chemotherapie und Immuntherapie, letzteres in Form des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab, im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie wirksamer ist. Im Einzelnen werden hierbei die Therapieregime Chlorambucil in Kombination mit Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Predniso(lo)n (R-CHOP), Cladribin in Kombination mit Rituximab, Bortezomib in Kombination mit Rituximab und ggf. Dexamethason sowie Dexamethason in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab empfohlen. Nur für Patienten, die für eine solche Therapie nicht in Frage kommen, stellt auch eine Monotherapie mit Rituximab eine Behandlungsoption dar. Rituximab, Bortezomib und Cladribin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Mit Ibrutinib als Monotherapie steht eine weitere zugelassene Therapieoption, jedoch nur für Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie

geeignet sind sowie für vorbehandelte Patienten, zur Verfügung. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte für Ibrutinib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 21. Juli 2016), da in der Gesamtschau keine Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Des Weiteren ist für geeignete Patienten mit Resistenz auf R-CHOP oder CHOP (Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin und Predniso(lo)n) die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie verordnungsfähig.

Insgesamt lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet feststellen, dass eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht und dass nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse keine Therapieoptionen allen anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen ist. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA daher eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, die in der obenstehenden Begründung diskutiert werden.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet:

Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Zunächst stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Ergebnisse der pivotalen Studie iNNOVATE dar. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab (Arm A) gegenüber Placebo und Rituximab (Arm B). In die Studie wurden insgesamt 150 erwachsene Patienten mit unbehandeltem oder vorbehandeltem Morbus Waldenström und einem EGOC-PS von 0 bis 2 eingeschlossen. Zusätzlich wurden in einem weiteren, nicht randomisierten Studienarm (Arm C) 31 Patienten, die refraktär gegenüber einer vorherigen Rituximab-haltigen Therapie waren und somit von der randomisierten Hauptstudie ausgeschlossen wurden, mit einer Ibrutinib-Monotherapie weiter behandelt. In der Studie iNNOVATE erhielten somit alle Patienten in Arm B eine Rituximab-Monotherapie. Diese kommt jedoch nur für Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht in Frage kommen, als Behandlungsoption in Betracht. Daher ist nicht davon auszugehen, dass eine Rituximab-Monotherapie für alle eingeschlossenen Patienten im Vergleichsarm der Studie iNNOVATE eine adäquate patientenindividuelle Therapie darstellt. Diesbezüglich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auch keine Teilpopulation benannt bzw. identifiziert, die für eine Rituximab-Monotherapie geeignet ist. Der Nachweis, dass eine Rituximab-Monotherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie eine geeignete Intervention für eine bestimmte Teilpopulation ist, konnte somit vorliegend nicht erbracht werden. Damit bleibt insgesamt unklar, ob oder inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie in der iNNOVATE-Studie umgesetzt worden ist. Anhand der vorliegenden Datenlage ist die Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher weder für die Gesamtpopulation noch für eine spezifische Teilpopulation möglich.

Daneben legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, wobei er jeweils Arm A der Studie iNNOVATE (d.h. Ibrutinib in Kombination mit Rituximab) einer patientenindividuellen Therapie bzw. einer Ibrutinib-Monotherapie gegenüberstellt. Zum Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den retrospektiven Kohortenstudien Castillo et al. 2018, Castillo et al. 2019 und der retrospektiven Sekundärdatenbank PHEDRA, zum Vergleich mit einer Ibrutinib-Monotherapie Daten zu der einarmigen, offenen Studie PCYC-1118E sowie dem Arm C der iNNOVATE-Studie vor.

Dabei sind die vorgelegten Vergleiche jeweils mit Limitationen behaftet. So bleibt bei den angestellten Vergleichen mit einer Ibrutinib-Monotherapie unklar, ob diese für alle eingeschlossenen Patienten der Studie PCYC-1118E und dem Arm C der Studie iNNOVATE jeweils die individuell am besten geeignete Therapie darstellt. Hinsichtlich des Vergleichs mit einer patientenindividuellen Therapie liegen auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen vor. Davon unabhängig sind die dargestellten Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten nicht ausreichend groß, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Vielmehr zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte.

### Fazit

In der Gesamtschau liegen für die Bewertung von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Insbesondere konnte vom pharmazeutischen Unternehmer kein Nachweis erbracht werden, dass eine Rituximab-Monotherapie für alle oder bestimmte in die Studie eingeschlossene Patienten eine adäquate patientenindividuelle Therapie darstellt. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ist damit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström.“

Ibrutinib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie iNNOVATE, in der Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie verglichen wurde vor. In der Studie iNNOVATE erhielten alle Patienten im Vergleichsarm eine Rituximab-Monotherapie. Der pharmazeutische Unternehmer kann weder darlegen, dass eine Rituximab-Monotherapie für alle eingeschlossenen Patienten im Vergleichsarm eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, noch kann er eine Teilpopulation identifizieren, für die dies gilt. Damit ist unklar, ob oder inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie in der iNNOVATE-Studie umgesetzt worden ist. Die weiteren dargestellten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zum Vergleich mit einer Ibrutinib-Monotherapie oder einer patientenindividuellen Therapie sind entweder hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Limitationen behaftet oder lassen aufgrund fehlender Daten zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine Bewertung zu. Davon unabhängig zeigen sich in diesen Vergleichen auch keine statistisch signifikanten Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte.

In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ist damit 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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die angegebene Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

## **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: 18. Dezember 2019):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Morbus Waldenström 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab	1 x alle 7 Tage in Woche 1 - 4 und Woche 17-20	2 Zyklen	4	8
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich			

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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	712,5 mg	3 x 100 mg 1 x 500 mg	8	24 x 100 mg 8 x 500 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemein-	Patientenindividuell unterschiedlich				

<sup>2</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
zustands und ggf. von Vortherapien					

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
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 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 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 bzw. Rituximab	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Rituximab	Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol	14,88 €	8	59,52 €
		1,36 € <sup>3</sup>	8	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 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**

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

<sup>3</sup> 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.

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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Januar 2020 22. Januar 2020 05. 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