



## **Zusammenfassende Dokumentation**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Ibrutinib

Vom 20. Februar 2020

#### **Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	11
4. Verfahrensablauf .....	11
5. Beschluss .....	13
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	15
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	15
4. Therapiekosten .....	15
6. Anhang .....	17
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	17
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>20</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	20
2. Bewertungsentscheidung .....	20
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	20
2.2 Nutzenbewertung .....	20
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	20
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	20
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	20
2.2.4 Therapiekosten .....	20
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>21</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	22

2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	27
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	27
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	28
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	28
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) .....	38
5.3	Stellungnahme des Verbands der pharmazeutischen Industrie (vfa) .....	53
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>57</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	57
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	70

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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:

---

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

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Ibrutinib, Prednisolon, Prednison, Trofosamid, 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 ermöglichten. 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/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
zustands und ggf. von Vortherapien					

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	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	<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>Prämedikation</u> 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



## **5. Beschluss**

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie: 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. November 2019 (BAnz AT 07.02.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 16. März 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Ibrutinib

Beschluss vom: 20. Februar 2020  
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020  
BANz AT 23.03.2020 B5

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. August 2019):

IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

##### Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström

###### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

###### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

##### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

##### Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

##### **Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Morbidität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Nebenwirkungen	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential		

↔: kein relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine Daten vor  
 n.b.: nicht bewertbar

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

ca. 590 – 1180 Patienten

## 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.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	77.914,20 €
Rituximab	21.529,72 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72,28 €
Gesamt:	99.516,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 Zyklen mit je 4 Behandlungen	8	568 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ibrutinib  
(neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab)**

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. November 2019 (BAnz AT 07.02.2020 B5), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 16. März 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Ibrutinib**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. August 2019):

IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Morbidität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Nebenwirkungen	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

→: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

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

ca. 590 bis 1 180 Patienten

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.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ibrutinib	77 914,20 €
Rituximab	21 529,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72,28 €
<b>Gesamt:</b>	<b>99 516,20 €</b>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 Zyklen mit je 4 Behandlungen	8	568 €

#### II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. August 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Ibrutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, in Kombination r



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, in Kombination mit Rituximab)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ibrutinib
- **Handelsname:** Imbruvica®
- **Therapeutisches Gebiet:** Morbus Waldenström (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489)

#### Modul 1

(PDF 318,73 kB)

#### Modul 2

(PDF 312,60 kB)

#### Modul 3A

(PDF 867,59 kB)

#### Modul 3B

(PDF 654,82 kB)

#### Modul 4A

(PDF 9,66 MB)

#### Modul 4B

(PDF 4,53 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/>

02.12.2019 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom) - Gen Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom ohne kurative Therapieintention, für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von  $\geq 400$  ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care  
oder
- Cabozantinib

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

Stand der Information: August 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2019 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1.12 MB)

### Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2019
  - Mündliche Anhörung: 06.01.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**  
(Word 155.50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.12.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ramucirumab - 2019-09-01-D-474*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.01.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/480/>

02.12.2019 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom) - Gen  
Verfahren vom 01.03.2016 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.03.2016 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.01.2020 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Ibrutinib**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	20.12.2019
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	23.12.2019
Verband der pharmazeutischen Industrie (vfa)	23.12.2019

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Janssen-Cilag GmbH</b>						
Goebel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Tomeczkowski, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sindern, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Heymann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</b>						
Buske, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Verband der pharmazeutischen Industrie (vfa)</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	20. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ibrutinib/Imbruvica®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 02. Dezember 2019 zu Ibrutinib (Handelsname Imbruvica®) in Kombination mit Rituximab für die Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström.</p> <p>Janssen wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Die Ibrutinib-Monotherapie als patientenindividuell am besten geeignete Therapie im Arm C der iNNOVATE</li><li>2) Berechnung der Arzneimittelkosten</li><li>3) Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation</li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, Z. 32ff	<p><b>1) Die Ibrutinib-Monotherapie als patientenindividuell am besten geeignete Therapie im Arm C der iNNOVATE</b></p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p><i>„Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie PCYC-1118E und dem Arm C der iNNOVATE-Studie die Ibrutinib-Monotherapie jeweils die individuell am besten geeignete Therapie darstellt.“</i></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Aus Sicht von Janssen-Cilag stellt die Ibrutinib-Monotherapie für die Patienten im Arm C der iNNOVATE Studie die am besten geeignete Therapie dar.</p> <p>Bei der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vom G-BA erörtert, dass abgesehen von Ibrutinib als Einzelsubstanz nur Rituximab-haltige Therapieregime als geeignete Komparatoren im Rahmen einer Studie in Frage kommen. Da sämtliche Patienten im Arm C der iNNOVATE refraktär auf eine Rituximab-haltige Therapie waren, kann davon ausgegangen werden, dass die Ibrutinib-Monotherapie die am besten geeignete Therapie für diese Patienten darstellt.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dies hat jedoch keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.	
S. 23, Z. 17	<p><b>2) Berechnung der Arzneimittelkosten</b></p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p><i>Bei Ibrutinib steht mit den Hartkapseln [...] in einer Dosierung von 3-mal 140 mg und einer Packungsgröße à 120 Stück ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung</i></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p><i>Der Erstattungsbetrag (Herstellerabgabepreis) beträgt 0,4108 € pro mg. Auf Basis des Apothekenverkaufspreises ergeben sich durch die Handelsstufen unterschiedliche mg-Preise.</i></p> <p><i>Die Darreichungsform „Hartkapseln“ wurde zum 15.11.2019 außer Vertrieb gesetzt. Dies betrifft folgende Packungen:</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Imbruvica Hartkapseln 140 mg 120 Stück (PZN: 10271763)</i></li> <li>• <i>Imbruvica Hartkapseln 140 mg 90 Stück (PZN: 10271757)</i></li> </ul> <p><i>Zum Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2019 entspricht auf mg-Basis die günstigste Packung, die der 28 Filmtabletten mit einer Wirkstärke von 560 mg (1). Dies entspricht für MW-Patienten keiner fachinformationskonformen Dosierung. Die Fachinformation sieht für Patienten mit MW 420 mg Ibrutinib täglich vor (2). Somit muss zur Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels folgende Packung verwendet werden:</i></p> <p><i>Imbruvica 420 mg Filmtabletten 28 Stück (PZN: 14332898)</i></p> <p><i>Dies wurde im Kostenteil korrekt ausgeführt.</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
S. 21 Z. 16 ff.	<p><b>3) Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>„[...] Laut der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie für Morbus Waldenström [...] wird z. B. bei Patientinnen und Patienten, die nicht geeignet für eine Immunchemotherapie sind eine Ibrutinib-Monotherapie gegeben. Es ist</i></li> </ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>unklar, ob es eine Veränderung der Verordnungshäufigkeit der in der Analyse abgebildeten Wirkstoffe im Vergleich zur heutigen Versorgungssituation im Jahr 2019 mit neuen Therapieoptionen wie z. B einer Ibrutinib Monotherapie gibt.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>• Der pU verwendet im Vergleich mit den Daten des Robert Koch-Instituts [19] eine tendenziell zu geringe Steigerungsrate. Zudem basiert die Routinedatenanalyse auf Daten aus den Jahren 2010 bis 2012. Die Verwendung der Steigerungsrate ab dem Jahr 2012 hätte einen kontinuierlichen Anstieg der Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström vor dem Jahr 2017 zusätzlich berücksichtigt. Dies führt zu einer tendenziellen Unterschätzung.</i></li><li><i>• Der pU weist für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Morbus Waldenström einen Mittelwert aus. Die Angabe einer Spanne hätte der Unsicherheit bei den Patientenzahlen in größerem Maße Rechnung getragen.</i></li></ul> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Im Abgleich mit dem Beschluss des G-BA zu einem vergangenen Verfahren im Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2016 [...] und unter Berücksichtigung der gegenläufigen Effekte liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Der Anmerkung des IQWiG folgend, dass die Darstellung einer Spanne für die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation eher der bestehenden Unsicherheit bei der Herleitung der Patientenzahlen Rechnung tragen, werden die Patientenzahlen in nachfolgender Tabelle als Spannen dargestellt (siehe Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten für das Jahr 2019</p> <table border="1" data-bbox="300 788 1348 1331"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 788 763 932">Teilpopulation</th> <th data-bbox="763 788 1025 932">Anzahl der GKV-Patienten 2016</th> <th data-bbox="1025 788 1348 932">Anzahl der GKV-Patienten 2019 (Steigerungsrate 1%/Jahr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 932 763 1193"><b>Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind</b></td> <td data-bbox="763 932 1025 1193">430 - 1.000<sup>a</sup></td> <td data-bbox="1025 932 1348 1193">443 - 1.030<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1193 763 1331"><b>Patienten mit Morbus Waldenström in Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind</b></td> <td data-bbox="763 1193 1025 1331">144<sup>b</sup></td> <td data-bbox="1025 1193 1348 1331">148<sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Teilpopulation	Anzahl der GKV-Patienten 2016	Anzahl der GKV-Patienten 2019 (Steigerungsrate 1%/Jahr)	<b>Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind</b>	430 - 1.000 <sup>a</sup>	443 - 1.030 <sup>c</sup>	<b>Patienten mit Morbus Waldenström in Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind</b>	144 <sup>b</sup>	148 <sup>c</sup>	<p>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.</p>
Teilpopulation	Anzahl der GKV-Patienten 2016	Anzahl der GKV-Patienten 2019 (Steigerungsrate 1%/Jahr)									
<b>Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind</b>	430 - 1.000 <sup>a</sup>	443 - 1.030 <sup>c</sup>									
<b>Patienten mit Morbus Waldenström in Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind</b>	144 <sup>b</sup>	148 <sup>c</sup>									

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<table border="1"> <tr> <td><b>Gesamt Patienten mit Morbus Waldenström</b></td> <td><b>574 – 1.144<sup>a b</sup></b></td> <td><b>591 – 1.178<sup>c</sup></b></td> </tr> </table>	<b>Gesamt Patienten mit Morbus Waldenström</b>	<b>574 – 1.144<sup>a b</sup></b>	<b>591 – 1.178<sup>c</sup></b>		
<b>Gesamt Patienten mit Morbus Waldenström</b>	<b>574 – 1.144<sup>a b</sup></b>	<b>591 – 1.178<sup>c</sup></b>				
<p>a: Vgl. G-BA Beschluss 2016-02-01-D-212          b: Vgl. Herleitung der Zielpopulation Modul 3C Nutzenbewertung 2016-02-01-D-212          c: Angepasste Zahlen für das Jahr 2019 unter Anwendung der Steigerungsrate von 1 % für die Jahre 2017, 2018 und 2019          Quelle: (3)</p>						
<p>Auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden Evidenz kann der Anteil an Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, lediglich geschätzt werden. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass es bezogen auf die heutige Versorgungssituation zu einer Veränderung in der Verordnungshäufigkeit gekommen ist. Jedoch ist davon auszugehen, dass durch die Darstellung der Spannen für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der bestehenden Unsicherheit begegnet wird und sich die tatsächliche Anzahl der Patienten in der Zielpopulation innerhalb dieser Spannenangabe wiederfindet.</p> <p>Da es hinsichtlich der Steigerungsrate von 1% in der zugrunde liegenden Evidenz ebenfalls keine gesicherten Angaben gibt und ausgehend von der im IQWiG Bericht zitierten Quelle des Robert-Koch-Institutes (4), kann je nach Berechnungsansatz von einer Steigerungsrate zwischen -0,64% und 1,48% ausgegangen werden. Somit ist die Annahme einer Steigerungsrate von 1% eine vorsichtige Annäherung vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheit. Es ist auch in diesem Fall wahrscheinlich, dass die tatsächliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in der angegebenen Spanne von 591 bis 1.178 Patienten</p>						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	liegt.	

## Literaturverzeichnis

1. Lauer-Fischer GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0. Stand: 15.12.2019* 2019. [16.12.2019].
2. Janssen-Cilag International N. V. *IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: September 2019.* 2019 [16.12.2019]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. Vom 21. Juli 2016.* 2016. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-212\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf).
4. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland für 2013/2014.* 2017 [20.12.2019]. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=65B9D1A17E9A699A9D8598E8ABB0FF0B.2\\_cid372?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=65B9D1A17E9A699A9D8598E8ABB0FF0B.2_cid372?_blob=publicationFile).

## 5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	23. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica) Morbus Waldenström
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz von Ibrutinib (Imbruvica®) bei Morbus Waldenström, diesmal in Kombination mit Rituximab. Ibrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström. Ibrutinib hat einen Orphan-Drug-Status, aber die 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze überschritten. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht grundsätzlich unseren Empfehlungen. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand empfehlen wir eine Immunchemotherapie mit Kombination von Zytostatika und einem Anti-CD20 Antikörper, bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand auch Rituximab als Monotherapie.</li> <li>- Basis der frühen Nutzenbewertung ist iNNOVATE, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Vergleich von Ibrutinib/Rituximab vs Rituximab.</li> </ul>						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien	nicht belegt	-	nicht belegt	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
keine	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien	nicht belegt	-	nicht belegt	-																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ibrutinib/Rituximab führt gegenüber Rituximab zu einer Steigerung der Remissionsraten und einer sehr deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,20), nicht der Gesamtüberlebenszeit. Die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit ist beeinträchtigt durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate und die geringe Anzahl von Ereignissen. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren nur 9% der Patienten verstorben.</li> <li>- Die Rate von Patienten mit Vorhofflimmern und mit Hypertonie liegt höher als in anderen Indikationen.</li> </ul> <p>Die Kombination Ibrutinib/Rituximab ist hochwirksam bei Patienten mit Morbus Waldenström. Der Zusatznutzen kann angesichts der Heterogenität des Krankheitsbildes nur durch den Vergleich gegenüber einer Rituximab-Monotherapie nicht quantifiziert werden.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung [1, 2]. Sie macht 1-3% aller Non-Hodgkin Lymphome aus. Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen. Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. In den USA wurde die Inzidenz mit 3,4/1.000.000 Einwohner in der männlichen und mit 1,7/1.000.000 Einwohner in der weiblichen Bevölkerung berechnet. In Südengland wurde die Europa-standardisierte Inzidenzrate mit 7,3/1.000.000 Einwohner für Männer und mit 4,2/1.000.000 Einwohner für Frauen berechnet. Das mediane Alter liegt bei 72 bis 75 Jahren.</p> <p>Die WHO klassifiziert den Morbus Waldenström als lymphoplasmozytisches Lymphom mit obligater Infiltration des Knochenmarks und monoklonaler IgM Gammopathie. Die klinische Symptomatik wird vor allem durch die Folgen der Infiltration des Knochenmarks mit Verdrängung der normalen Hämatopoese und durch die Hypersekretion von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) bestimmt.</p> <p>Die Prognose von Patienten mit Morbus Waldenström hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert. In einer aktuellen Auswertung der SEER-Datenbank der USA lag die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 1980 und 2010 bei 73%, für den Zeitraum zwischen 2001 und 2010 bei 78%. Auch in Schweden lag die 5-Jahresüberlebensrate von zwischen 2001 und 2005 diagnostizierten Patienten bei 78%.</p> <p>In den letzten Jahren wurden deutliche Fortschritte im Verständnis der Pathogenese des Morbus</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Waldenström erzielt. Eine wichtige Rolle spielt die Mutation <i>MYD88</i><sup>L265P</sup>. Sie wird bei über 90% der Patienten mit Morbus Waldenström gefunden, auch bei einigen Personen mit IgM MGUS. Die Mutation triggert IRAK (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase) und BTK (Bruton's Tyrosinkinase). Diese beiden Kinasen aktivieren NF-KB, einen onkogenen Faktor in der Entstehung maligner Lymphome. Eine weitere Rolle spielen Mutationen von CXCR-4 (Chemokine receptor type 4), die bei ca. 30% aller Patienten auftreten. Basierend auf den beiden Mutationen treten drei Genotypen auf (<i>MYD88</i> mutiert mit oder ohne CXCR4 Mutation; <i>MYD88</i> Wildtyp und CXCR4 Wildtyp). Die Genotypen beeinflussen das Ansprechen der Patienten auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib. Insbesondere Patienten mit <i>MYD88</i> und CXCR4 Wildtyp weisen niedrigere Ansprechraten auf.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Morbus Waldenström ist eine chronische Erkrankung, für die bisher keine Heilungsmöglichkeit besteht [1, 2]. Es gibt keine Daten, dass eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patienten verbessert. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patienten mit Morbus Waldenström nur beim Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt. Bei IgM über 6g/dl liegt aufgrund des drohenden Hyperviskositätssyndroms in der Regel eine Therapieindikation vor. Der Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie ist in <a href="#">Abbildung 1</a> dargestellt [1].</p> <p><b>Abbildung 1: Erstlinientherapie beim Morbus Waldenström</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD     A[Morbus Waldenström Erstlinie] --&gt; B[asymptomatisch, nicht behandlungsbedürftig]     A --&gt; C[symptomatisch]     B --&gt; D[alle Patienten]     D --&gt; E[abwarten und beobachten w&amp;w]     C --&gt; F[Hyperviskositäts-syndrom]     C --&gt; G[kein Hyperviskositäts-syndrom]     F --&gt; H[Plasmapherese]     G --&gt; I[guter AZ fit]     G --&gt; J[reduzierter AZ nicht fit]     I --&gt; K[Chemotherapie + Rituximab]     J --&gt; L[niedrig dosierte Chemotherapie + Rituximab]     J --&gt; M[oder Ibrutinib*]     J --&gt; N[oder Rituximab Monotherapie]     </pre>	
<p>→ palliativer Therapieansatz; * nicht geeignet für Immunchemotherapie</p> <p>Eine Plasmapherese ist die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms. Die systemische Therapie des Morbus Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach eventuell</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>vorhandenen Komorbiditäten des Patienten. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die meisten Therapieempfehlungen zum Morbus Waldenström nicht auf den Ergebnissen großer randomisierter Studien basieren. Die Mehrzahl der publizierten Daten stammt aus Beobachtungsstudien.</p> <p>Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patienten mit Morbus Waldenström ist die Kombinationstherapie mit Rituximab und einer Standardchemotherapie. Mögliche Kombinationsregime sind vor allem R–Bendamustin, DCR (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab) während R-FC (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid) wegen zum Teil langanhaltender Neutropenien und R-CHOP wegen möglicher Neurotoxizität nicht als primäres Kombinationsregime empfohlen werden.</p> <p>Bei älteren komorbiden Patienten ist die Rituximab-Monotherapie eine Alternative, allerdings ist die Ansprechrate (20 – 50 %) niedriger und das mediane progressionsfreie Intervall deutlich kürzer als nach einer kombinierten Immunchemotherapie [4]. Neuere Therapieoptionen sind Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib oder Carfilzomib [5].</p> <p>Eine hochwirksame Therapieoption ist der orale BTK – Inhibitor Ibrutinib, der als Monotherapie eine Ansprechrate bei rezidierten/refraktären Patienten von 90% beim Morbus Waldenström erzielt [6]. Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib für Patienten mit rezidiertem Morbus Waldenström zugelassen. Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Daten randomisierter Studien in der Erstlinientherapie sind in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Ibrutinib in der Erstlinientherapie der CLL</b></p> <table border="1" data-bbox="138 1168 1451 1394"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dimopoulos, 2018 [6]</td> <td>Erstlinie <u>oder</u></td> <td>Rituximab</td> <td>Ibrutinib / Rituximab</td> <td>150</td> <td>32 vs 72<sup>6,8</sup></td> <td>20,3 vs n.e.<sup>6,8</sup> 0,20<sup>7</sup></td> <td>n.e. vs n.e. 0,57</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup>	Dimopoulos, 2018 [6]	Erstlinie <u>oder</u>	Rituximab	Ibrutinib / Rituximab	150	32 vs 72 <sup>6,8</sup>	20,3 vs n.e. <sup>6,8</sup> 0,20 <sup>7</sup>	n.e. vs n.e. 0,57	
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup>										
Dimopoulos, 2018 [6]	Erstlinie <u>oder</u>	Rituximab	Ibrutinib / Rituximab	150	32 vs 72 <sup>6,8</sup>	20,3 vs n.e. <sup>6,8</sup> 0,20 <sup>7</sup>	n.e. vs n.e. 0,57										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rezidiv				p < 0,0001	p < 0,0001	n. s. <sup>9</sup>
<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b> ; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio in grüner Farbe</b> - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant;							

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Festlegung einer „patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien“ ist eine angemessene ZVT angesichts der Heterogenität innerhalb dieses Krankheitsbildes.</p> <p>Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand empfehlen wir eine Immunchemotherapie mit Kombination von Zytostatika und einem Anti-CD20 Antikörper, bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand auch Rituximab als Monotherapie.</p>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von iNNOVATE, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zum Vergleich von Ibrutinib/Rituximab versus Rituximab bei Patienten mit Morbus Waldenström. Die Patienten teilten sich folgendermaßen auf:</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A. keine Vortherapie 45%</p> <p>B. Vortherapie 55%</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 26. Juni 2018.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt, auch in Studien bei Patienten mit Morbus Waldenström. Allerdings stehen bei diesen Patienten angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs oft andere Endpunkte im Vordergrund. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie und wurde durch die Möglichkeit des Switching (Crossover) von Patienten nach Therapieversagen im Rituximab – Arm auf eine Ibrutinib – Monotherapie beeinflusst.</p> <p>Zum Datenschnitt, d. h. nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 34 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zu diesem Zeitpunkt waren (erfreulicherweise) erst 9% der Patienten verstorben.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In iNNOVATE war der Median der progressionsfreien Überlebenszeit im Ibrutinib/Rituximab-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 20,3 Monaten (HR 0,20).</p> <p>Subgruppenanalysen zeigten, dass der relative Unterschied zugunsten von Ibrutinib höher in der Zweit- als in der Erstlinientherapie war. Die Kombination Ibrutinib/Rituximab wirkte hinsichtlich des PFS unabhängig vom Genotyp. Darin unterscheidet sich die Kombination im historischen Vergleich von Daten der Ibrutinib – Monotherapie, die bei mutiertem CXCR4 oder unmutiertem MYD88 deutlich niedrigere PFS – Raten aufweist.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Ansprechrate war im Ibrutinib-Arm mit 72% deutlich höher als im Kontrollarm. Die Ansprechrate war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Rate an „Major Response“ (mindestens partielle Remission) war unabhängig vom Genotyp. Darin unterscheidet sich die Kombination im historischen Vergleich von Daten der Ibrutinib – Monotherapie, die bei mutiertem CXCR4 oder unmutiertem MYD88 deutlich niedrigere “Major Response-Raten“ zeigt.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Für die Messung des Gesundheitszustands wurde die EQ-5D-Skala eingesetzt. Hier zeigten sich in beiden Studienarmen leichte Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsbefund, die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen waren nicht signifikant.</p>	
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>In der Publikation der Ergebnisse wurden schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 60% der Patienten im Ibrutinib/Rituximab-Arm gegenüber 61% im Rituximab-Arm berichtet [8]. Das ist bemerkenswert angesichts der sehr unterschiedlichen Expositionszeiten mit einer deutlich längeren Exposition im Ibrutinib/Rituximab Arm.</p> <p>Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten im Ibrutinib/Rituximab-Arm auftraten, waren Hypertonie (13%), Vorhofflimmern (12%), Anämie (11%), Neutropenie (8%) und Pneumonie (5%).</p>	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Im Wesentlichen wird die Rituximab-Monotherapie nicht als ZVT anerkannt. Patienten waren in die Erstellung des Berichtes nicht einbezogen.</p>	
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Umso erfreulicher ist das Vorliegen von Daten einer internationalen, randomisierten Studie. Die Daten bestätigen die hohe Wirksamkeit von Ibrutinib bei diesem indolenten Lymphom.</p> <p>Im folgenden Verfahren zu diskutieren sind:</p> <p><u>Kontrollarm der Zulassungsstudie</u></p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rituximab ist eine mögliche Therapieoption bei Patienten mit Morbus Waldenström und wird von uns bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand in der Erstlinientherapie und als Option in der Zweitlinientherapie empfohlen.</p> <p>Als Erstlinientherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand empfehlen wir eine Immunchemotherapie. Ein Vorteil dieser Behandlung liegt in den hohen Remissionsraten mit Kontrolle der krankheitsbedingten Symptomatik und in der begrenzten Therapiedauer.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen im Ibrutinib-Arm entsprechen dem bisher beschriebenen Spektrum. Unerwartet hoch ist die Rate an Patienten mit Hypertonie und Vorhofflimmern. Hier kann eine Interaktion mit den hohen Eiweißwerten und der Besonderheit der erhöhten Blutviskosität aufgrund des IgM-Moleküls vorliegen.</p> <p><u>Ibrutinib Monotherapie vs Kombinationstherapie</u></p> <p>Unklar ist auch beim Morbus Waldenström, ob die Kombination von Ibrutinib mit einem CD20-Antikörper einer Ibrutinib-Monotherapie überlegen ist. Im historischen Vergleich erzielt die Kombinationstherapie bei mutierten CXCR4 und unmutiertem MYD88 deutlich bessere Major</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Responses und PFS – Raten. Allerdings fehlt in der Studie der direkte randomisierte prospektive Vergleich zwischen einer Ibrutinib Monotherapie und einer Kombinationstherapie, so dass eine mögliche Überlegenheit der Kombinationstherapie durch die vorliegende Studie nicht abschließend belegt werden kann.	

## Literaturverzeichnis

1. Buske C et al.: Morbus Waldenström, 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA et al.: Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 29(Suppl 4):iv41-iv50, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy146](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy146)
3. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A et al.: Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol 20:2327-2333, 2002. DOI:
4. Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis-Gomar F et al.: Response rate to the treatment of Waldenström macroglobulinemia. A meta-analysis of the results of clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol 105:118-125, 2016. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.004)
5. Kastritis E, Dimopoulos MA: Proteasome inhibitors in Waldenström Macroglobulinemia. Hematol Oncol Clinics North Am 32:829-840, 2018. DOI: [10.1016/j.hoc.2018.05.011](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.05.011)
6. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 372:1430-1440, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1501548](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501548)
7. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al.: Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:241-250, 2017. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30632-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30632-5)
8. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med 378:2399-2410, 2018. DOI:[10.1056](https://doi.org/10.1056)

### 5.3 Stellungnahme des Verbands der pharmazeutischen Industrie (vfa)

Datum	23.12.2019
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2019 eine vom IQWiG veröffentlichte Nutzenbewertung zu Ibrutinib (Imbruvica®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ibrutinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström. Die Bewertung erfolgt durch das IQWiG, da das Orphan Drug in der Vergangenheit bereits die 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze überschritten hat. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Ibrutinib(D-489)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Januar 2020  
von 12.44 Uhr bis 13.16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Herr Dr. Goebel

Frau Dr. Heymann

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Buske

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12.44 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich leite über zur nächsten Anhörung: Ibrutinib – neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, in Kombination mit Rituximab. Hier haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der vfa. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019.

Es sind jetzt da die bereits begrüßten Teilnehmer von Janssen-Cilag, namentlich Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Heymann, Herr Dr. Goebel und Herr Dr. Tomczkowski, dann für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Buske – ursprünglich war Herr Professor Dr. Wendtner hier gemeldet – und für den vfa Herr Dr. Rasch.

Ich begrüße alle Anwesenden und würde freundlich um eine Einführung – ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Sindern – mit Blick auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019 bitten. – Bitte schön, Herr Sindern, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Auch bei der zweiten Indikation geht es heute um eine Kombination von Ibrutinib mit einem CD20-Antikörper, diesmal mit Rituximab. Die Erkrankung, Morbus Waldenström, ist eine andere. Sie ist im Vergleich zur CLL seltener, und auch die Evidenzlage insgesamt ist vergleichsweise schwach. Dies drückt sich auch in der Diskrepanz aus, die zwischen den für die Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht, womit ich eine Formulierung aus der Niederschrift des Beratungsgesprächs aus dem vergangenen Jahr aufgreife. Manche empfohlenen Substanzen haben keine Zulassung. Die meisten haben alte Zulassungen oder allgemein für die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphom. Ich erwähne das, weil damit verständlich wird, dass zum Zeitpunkt der Studienplanung zum einen die Wahl des Komparators nicht leicht war; denn es gab keine Therapieoption, die allen anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen war. Zum anderen ist schon in der Durchführung einer vergleichenden Phase-III-Studie eine Maßnahme zu einem deutlichen Erkenntnisgewinn zu sehen.

Aus der heutigen Sicht ist der Vergleich zwischen der Kombination von Ibrutinib mit Rituximab und Rituximab allein vielleicht nur begrenzt aussagekräftig. Zum Zeitpunkt der Studienplanung vor sechs Jahren war das anders. Insbesondere in den USA wurde Rituximab als Monotherapie bei Morbus Waldenström breit eingesetzt. Ibrutinib hatte noch keine Zulassung, und der Stand der medizinischen Erkenntnis hätte auch den Einsatz in Monotherapie für eine Zulassungsstudie noch nicht gerechtfertigt. Aufgrund der guten Verträglichkeit von Rituximab und vor dem Hintergrund der allgemein schlechten Evidenzlage im Indikationsgebiet und auch aufgrund des Wunsches nach einem chemotherapiefreien Regime war Rituximab damals ein geeigneter Komparator. Das war auch das Ergebnis des Joint CHMP/HTA Scientific Advice Meetings aus dem Jahr 2014.

Die Begrenzung der Aussagekraft der iNOVATE-Studie für die Nutzenbewertung rührt daher, dass wir im Dossier das Problem nicht lösen konnten, einen konkreten Zuschnitt für eine Population vorzunehmen, für die Rituximab patientenindividuell die beste Therapie darstellt. Die Ergebnisse der Gesamtstudie lassen es allerdings zu, auch ohne einen solchen Zuschnitt eine Aussage zur Verträglichkeit zu machen. Die iNOVATE-Studie zeigt, dass

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu einer Rituximab-Monotherapie über eine breite Patientenpopulation hinweg eine vergleichbare Verträglichkeit aufweist und damit auch als allgemein gut verträgliche Therapieoption gelten kann. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Kombination aus Ibrutinib und Rituximab bestätigt die EMA, und es zeigt sich auch in den zeitadjustierten Analysen der unerwünschten Ereignisse, die wir mit dem Dossier vorgelegt haben. Insofern ist die iNOVATE-Studie für den Verträglichkeitsvergleich sehr aussagekräftig. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – In der vorherigen Anhörung haben wir ja zum Ende die Frage erörtert, welchen Stellenwert eine Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie hat. Meine Frage geht jetzt in Richtung von Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Buske: Welchen Stellenwert hat die Kombination aus Ibrutinib und Rituximab gegenüber einer Immunchemotherapie bzw. gegenüber einer Ibrutinib-Monotherapie? Gibt es da Gefühle, Erwartungen, Hoffnungen, Mutmaßungen?

Meine Frage an den pU: Haben Sie noch vor, Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber Immunchemotherapien oder gegenüber Monotherapien studienmäßig zu vergleichen? Ich vermute, eher nein; aber es ist einfach eine Frage. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir sind ja mehr für die Fakten als für die Gefühle zuständig. – Ganz kurz zur Anwesenheitsliste: Professor Wendtner und Professor Buske waren auf den Listen vertauscht worden. Professor Buske stand für die CLL und Professor Wendtner für den Morbus Waldenström. Das zeigt eine Kenntnistiefe des G-BA, die mich wundert, weil beide ehemalige Doktoranden von mir sind. Aber die Spezialisierung hat dann in anderen Richtungen stattgefunden. Deswegen ist jetzt Herr Professor Wendtner für die CLL zuständig und Herr Professor Buske europaweit aktiv, was die Leitlinien für den Morbus Waldenström angeht. Deswegen darf er jetzt die Frage beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich meine, er wäre heute noch Doktorand, wenn Sie sagen, dass er jetzt die Frage beantworten darf. – Herr Buske, emanzipieren Sie sich von Ihrem Doktorvater, der heute noch so richtig energiegeladen ist. – Sie haben sich offenbar die richtigen Doktoranden ausgesucht, Herr Wörmann; das ist schon mal okay. – Aber jetzt Herr Buske.

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** So ein Verhältnis bleibt ein Leben lang. Es bleibt immer der Doktorvater. – Zu Ihrer Frage, wie wir den Stellenwert, wenn ich es richtig verstanden habe, von Ibrutinib/Rituximab einschätzen und was unsere Hoffnungen sind: Letztendlich finden wir, dass Ibrutinib/Rituximab eine sehr attraktive Kombination ist, und zwar aus drei Gründen. Ibrutinib/Rituximab erscheint im historischen Vergleich – es ist kein prospektiv randomisierter Vergleich – für uns im Konsortium und der internationalen Community wirksamer bei bestimmten Mutationen bei Morbus Waldenström. Bei Morbus Waldenström liegen bestimmte Genveränderungen vor, und diese Genveränderungen haben zur Folge, dass eine Ibrutinib-Monotherapie nicht so gut und nicht so schnell wirkt. Das wissen wir, und das ist auch validiert in unterschiedlichen Datensätzen. Wenn wir uns Ibrutinib/Rituximab anschauen, dann scheint es so zu sein, dass diese Kombinationstherapie bei ungünstigem Genotyp, bei ungünstigen Mutationsverhältnissen deutlich besser und deutlich schneller wirkt. Das ist für uns natürlich auch klinisch relevant, weil diese Effektivität bedeutet, dass die Patienten weniger Leidensdruck haben und die Zeit bis zum Ansprechen auch bei diesen

ungünstigen Genotypen deutlich verkürzt wird. Aus diesem Grund ist das sehr attraktiv und hilfreich für den Patienten. Wir erreichen diese beiden Punkte, wie wir das sehen, ohne eine höhere Toxizität. Die Kombination Ibrutinib/Rituximab ist aus unserer Sicht gut verträglich. Es gibt ein paar Nebenwirkungen, die natürlich stärker sind als bei einer Rituximab-Monotherapie. Aber im Vergleich zur Rituximab-Monotherapie gibt es einzelne Toxizitäten, die unter der Kombinationstherapie sogar abnehmen. Insofern: Das ist das, was wir aus dieser Studie herauslesen. Deswegen ist diese Kombination für uns bei bestimmten Patienten Therapieempfehlung. Wenn eine gewisse Konstellation vorliegt – bei Chemotherapieunverträglichkeit, schlechtem Ansprechen auf eine vorhergehende Chemotherapie und diesem ungünstigen Genotyp –, würden wir diese Kombination empfehlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Buske. – Frage an den pU: Sind noch weitere Studien geplant, oder ist da jetzt Ende im Gelände? – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Für ein Zulassungsprogramm wird es keine weitere Studie geben. Wir unterstützen Investigator-Initiated-Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Müller und dann Herr Kuhn.

**Frau Dr. Müller:** Bevor ich meine eigentliche Frage stelle, noch eine ganz kurze Frage zu den Investigator Initiated Trials. Das heißt, es gibt bei den wissenschaftsgetriebenen Studien im Moment Programme, die eine Ibrutinib-Monotherapie und eine Kombinationstherapie von Ibrutinib und Rituximab vergleichen und die Sie unterstützen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe es so verstanden, dass solche Studien, wenn sie denn kämen, unterstützt werden würden, dass aber im Moment kein Scheck ausgefüllt ist. – Entschuldigung, Herr Goebel, Sie drücken das vornehm und korrekt aus.

**Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag):** Mir ist keine IIT bekannt, die das untersucht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also eine theoretische Absichtsbekundung.

**Frau Dr. Müller:** Das ist also nur ein Angebot im Lichte der Wissenschaft, dass Sie sozusagen da entsprechend unterstützen würden. Die EMA hat ja zumindest einen solchen Vergleich empfohlen. Insofern ist das schon mal ein wichtiger Appell, dass Sie jetzt hier entsprechend tätig werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, tätig werden würden tun, wenn ein anderer tätig werden täte.

**Frau Dr. Müller:** Wenn aus dem wissenschaftlichen Bereich eine entsprechende Studie konzipiert werden würde, so habe ich Sie verstanden, dann würden Sie diese finanziell unterstützen, sozusagen unter die Arme greifen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann würden sie sich beteiligen.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine andere Frage, und zwar zu den Genotypen. Sie hatten es eben angesprochen, Professor Buske: Dieser MYD88-Wildtyp und auch dieser CXCR4-

Wildtyp sprechen ja schlecht auf Ibrutinib an, wenn ich das richtig verstanden habe. Auch die DGHO empfiehlt eine Testung vor Ibrutinib-Therapie. Das trifft auf die Kombination nicht zu. Das war, wenn ich es richtig verstanden habe, hier ein wichtiger Punkt. Jetzt ist meine Frage: Welche Relevanz hat dann eigentlich der Ibrutinib-Anteil in der Kombinationstherapie für diese Patienten, wenn Ibrutinib bei den Patienten nicht wirkt? Gibt es da irgendeinen synergistischen Effekt zwischen Ibrutinib und Rituximab, oder durchbricht Rituximab irgendwie die vorhandenen Resistenzen oder das schlechte Ansprechen? Die andere Frage dazu: Wie ist es mit der Testung in der Praxis? Wird das regelhaft getestet, bevor man Ibrutinib gibt? Wie geht man vor? Oder gibt es da vielleicht auch Probleme?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Buske, bitte.

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Das ist eine Entwicklung der letzten Jahre, und man muss sagen, dass die Testung auf eine Mutation des MYD88-Gens eigentlich zunehmend routinemäßig durchgeführt wird. Wir empfehlen das, weil es für uns wenig Sinn macht, Patienten mit dem MYD88-Wildtyp dauerhaft zu therapieren, weil das natürlich auch nicht ganz kostengünstig ist. Die CXCR4-Mutationsanalyse wird nicht regelhaft durchgeführt. Die Diagnostik ist hier auch komplexer und schwieriger, weil die Mutationen über dem ganzen Gen liegen.

Zu Ihrer ersten Frage. Es muss eine Art Synergismus geben. Wir verstehen das, wie so häufig in der klinischen Forschung, noch nicht hundertprozentig. Aber wir sehen ja hier im prospektiven Vergleich, dass die Zeit bis zum Ansprechen, die Ansprechtiefe und auch das progressionsfreie Überleben auch bei den ungünstigen Genotypen mit dem Rituximab-Plazebo deutlich schlechter sind als mit Ibrutinib/Rituximab. Die Hinzunahme von Ibrutinib zu Rituximab, wenn man es jetzt aus der Perspektive der Behandlung mit Rituximab sieht und nicht andersherum, bringt also bei den ungünstigen Genotypen den Patienten etwas; das muss man ganz klar sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will vor falschen Erwartungen warnen. Wir reden über fünf bis sechs Neuerkrankungen auf 1 Million Einwohner in Deutschland. Davon wird der größere Teil initial nicht behandelt, weil das eine langsam verlaufende Form ist. Häufig wird die Strategie „watch and wait“ verfolgt, und dann kommt das Hyperviskositätssyndrom. Wenn es möglich ist, wird operiert und dann erst eine Therapie eingeleitet. Insofern sind das völlig falsche Erwartungen. Es ist aber trotzdem auffällig, dass die Hazard Ratio beim PFS fast identisch ist mit der, die wir eben bei der CLL diskutiert haben. Dort liegt sie bei 0,23, hier bei 0,20. Das entspricht einer Reduktion des Risikos um 80 Prozent für die Progression, und das ist etwa die Effektivität von Ibrutinib in dieser Kombination.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer zum Studienprogramm. Meines Wissens gibt es eine Investigator Initiated Trial vom University College London, die die Kombination Ibrutinib/Rituximab mit einer Chemoimmuntherapie, nämlich Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab, vergleicht. Ist

Ihnen die Studie bekannt? Können Sie Aussagen dazu machen, wann eventuell mit Ergebnissen zu rechnen ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Uns liegen dazu keine Informationen vor. Wir müssten da selber erst mal auch nachschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielleicht weiß Herr Buske was. Dann Herr Tomeczkowski.

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Ja, es stimmt, diese Studie gibt es. Da wird Ibrutinib auch permanent gegeben als Dauertherapie vs. DRC, sechs Zyklen. Die ersten Patienten werden jetzt, im Januar 2020, eingeschlossen. Das heißt also, die Studie steht ganz am Anfang, und Ergebnisse können wir erst in einigen Jahren erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Tomeczkowski.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Dexamethason, Cyclophosphamid wären aber kein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie dürfte dann hier nicht zur Bewertung anstehen, oder man müsste die zVT ändern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da sind wir ja sportlich. – Herr Kuhn, dann Frau Müller.

**Herr Kuhn:** Nur um das klarzustellen: Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab war, glaube ich, die Kombination DRC, und meines Wissens war das einer der vom G-BA als geeignet angesehenen Komparatoren im Rahmen der zVT.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Rituximab habe ich eben überhört. Ich weiß, dass wir nur in der zVT Rituximab-Kombinationen hatten. Wenn es da mit aufgelistet ist, dann haben Sie recht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Frage zu dem Thema, um das es am Anfang ging. Ich bin leider draußen gewesen. Wenn ich etwas nicht mitgekriegt habe, entschuldigen Sie mich bitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bin ja schon beruhigt, wenn Sie nicht geraucht haben.

**Frau Dr. Müller:** Nein, habe ich nicht. – Es geht um den Zuschnitt der Population. Dazu hätte ich gerne von den Fachgesellschaften noch einmal eine Info. Das wurde von pU-Seite nicht ausreichend begründet; das hat auch das IQWiG angemerkt. Warum Rituximab mono hier sowohl für alle Patienten als auch für eine bestimmte Subgruppe eine geeignete Therapie darstellt, ist ja ganz klar. Das ist ja manchmal unser Vorgehen, dass wir eine bestimmte Subgruppe herausarbeiten, für die eine Therapie besonders geeignet ist. Das finde ich auch in den Empfehlungen der Fachgesellschaft. Da finde ich sozusagen für unfitte Patienten Rituximab als eine mögliche Option neben Ibrutinib mono usw. Jetzt ist meine

Frage an die Fachgesellschaften: Könnten Sie aus Ihrer Sicht bei den unfitten Patienten eine Gruppe nennen, wo Sie den hier gewählten Komparator bevorzugt einsetzen würden? Könnten Sie das abgrenzen? Sie nennen ja verschiedene Optionen in Ihrem Therapiealgorithmus. Sind die gleich? Sie sind erst einmal gleichwertig genannt. Aber sind die aus Ihrer Sicht auch gleichwertig? Gibt es irgendwelche Kriterien, nach denen man das eingrenzen könnte? Der pU hat es definitiv nicht gemacht, also ist es insofern eigentlich klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Buske.

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Das ist ja das Schöne an der Medizin. Es ist ganz schwer, wirklich klar eine Untergruppe zu definieren anhand harter, objektiver Kriterien. Was wir aber sagen können, ist, dass die Rituximab-Monotherapie insbesondere geeignet ist bei Patienten, die älter sind, Komorbiditäten haben und – das ist wichtig – keine hohe Tumorlast haben und keinen hohen Leidensdruck durch den Morbus Waldenström haben. Es gibt Patienten, die therapiebedürftig sind und einen hohen Leidensdruck haben. Es gibt Patienten, die therapiebedürftig sind, aber nicht viel davon merken, weil sie meinetwegen eine angepasste Anämie haben. Diese Patienten sind eher geeignet, ohne dass man diese Gruppe scharf definieren kann, weil Rituximab den Nachteil hat, dass es häufig sehr lange braucht, um zu wirken. Die Patienten, die Leidensdruck haben, brauchen eine Therapie, die schneller wirkt. Die Patienten, die eine hohe Tumorlast haben, profitieren meistens dann doch vom Chemotherapieanteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Befriedigt das?

**Frau Dr. Müller:** Sie haben gesagt, es lässt sich nicht klar herausarbeiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber Ältere mit Leidensdruck oder hoher Tumorlast.

**Frau Dr. Müller:** Es gibt auf jeden Fall Ältere und Unfitte. Das ist ja auch Ihre Empfehlung, und die Zulassung ist hier weiter erfolgt; das ist klar. Aber Sie haben es nicht herausgearbeitet oder sagen, sie konnten es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, Sie hatten gezuckt. Wer hier zuckt, muss sofort das Wort ergreifen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz wichtig: Was die Patienten krank macht, ist zum einen die Hyperviskosität. Wenn hier die IgM-Moleküle wirklich belastend sind, dann sind eine Plasmapherese und dann eben eine schnelle Reduktion der B-Zellen-Masse notwendig. Dazu braucht man ein schnell wirksames Präparat. Dann gibt es zum anderen Patienten, die vor allem durch die Infiltration des Knochenmarks krank sind. Da hat man ein bisschen mehr Luft. Aber das sind jetzt alles keine Kriterien, die jemals in einer prospektiv randomisierten Studie getestet worden sind. Das sind die klinischen Erfahrungen, die jeder Einzelne einsetzt. Wir haben ja auch gesagt, dass Immuntherapie, Beispiel Bendamustin, in einigen der Studien eingesetzt worden ist, auch in großen Studien. Insofern gibt es da auch viele Vergleichsmöglichkeiten. Aber wir können das für Sie nicht sauberer herausarbeiten, als wir es für uns bisher haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker bezüglich der Nebenwirkungen. Wir hatten gerade bei der CLL schon intensiv über die kardiovaskulären Erkrankungen diskutiert. Sie haben in Ihrer Stellungnahme angesprochen, dass beim Morbus Waldenström aufgrund der bei vielen Patienten ohnehin vorliegenden Thrombophilie eine Sondersituation besteht. Gibt es hier im Management der kardiovaskulären Erkrankungen auch Besonderheiten, die von dem bei der CLL abweichen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Buske.

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Nein, eigentlich nicht. Das Nebenwirkungsprofil, das wir bei Ibrutinib sehen, ist vergleichbar mit dem bei anderen Patienten mit indolentem B-Non-Hodgkin-Lymphom. Da gibt es kein spezielles Management.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Es scheint ja aber hier doch deutlich häufiger zu Hypertonien zu kommen. Gerade das wäre ja auch ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Probleme. Sehen Sie das im Moment noch nicht so in der Praxis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein. Das Altersspektrum ist fast identisch zwischen CLL und Morbus Waldenström, insgesamt über 70-Jährige. Das heißt, wir reden über eine Gruppe von Patienten, die sowieso ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hat. Ich glaube, das Management – das kam vorhin vielleicht nicht rüber – ist in Deutschland ziemlich engmaschig. Gerade das Thema des Vorhofflimmerns ist extrem präsent bei allen Klinikern, sodass die Patienten engmaschig gemonitort werden. Auch in der Anamnese ist das so. Aber ich würde jetzt aus allem, was ich höre und selbst sehe, nicht schließen, dass das Risiko für diese Nebenwirkungen beim Morbus Waldenström höher ist als bei CLL-Patienten. Hypertonien nehmen wir inzwischen wahr. Diese Nebenwirkungen stehen in Zukunft auch in Onkopedia, weil es doch eine erhöhte Rate gibt, was sich auch in ähnlichen prospektiven Studien zeigt. Mehr habe ich aber dazu nicht. – Seht ihr deutlich mehr andere Nebenwirkungen?

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Nein, eigentlich nicht. Auch die Hypertension ist, wie schon gesagt, in dem Sinne für uns, von unseren Erfahrungen her, nicht praxisrelevant. Ich kann mich eigentlich nicht erinnern, dass wir bei Patienten Ibrutinib abgesetzt haben aufgrund unkontrollierbaren Bluthochdrucks. Wir sind uns darüber im Klaren; aber es ist in dem Sinne nicht praxisrelevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Was das Management angeht, ergibt sich also kein Unterschied. – Kann ich noch weiterfragen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Auch hier haben wir keine Lebensqualitätsdaten, was aus unserer Sicht bedauerlich ist. Können Sie trotzdem etwas dazu sagen? Hier geht es ja letzten Endes um den Vergleich Dauertherapie vs. einer Therapie, die man beendet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir fangen mal mit Frau Heymann an, und dann können Sie ja ergänzen, Herr Professor Buske.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Nur ganz kurz zur Klarstellung: Wir haben die Lebensqualität in der iNNOVATE-Studie dargestellt, einmal den FACIT-Fatigue und dann den FACT-An.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wie sieht das in der Praxis aus? Eben hatten wir die Diskussion, dass es nach sechs Monaten einen Peak gibt vs. einer Dauertherapie. Was kommt danach? Geht es den Patienten danach möglicherweise schlechter, oder sind hier die Nebenwirkungen dann auch relativ überwiegend – das war eben die Diskussion – nach sechs Monaten, acht Monaten oder zwölf Monaten – in Anführungszeichen – „abgefackelt“? – Herr Buske.

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Ibrutinib ist die wirksamste Einzelsubstanz, die wir haben. Das sieht man auch in der klinischen Praxis. Die Patienten sprechen schnell darauf an, und den allermeisten Patienten geht es unter Ibrutinib rasch besser. Ja, das kann man wirklich sehr gut sehen, weil wahrscheinlich der Morbus Waldenström eine gewisse Besonderheit hat. Der häufigste Therapiegrund beim Morbus Waldenström ist die Anämie. Die Patienten sind müde. Sie haben eine ausgesprochene Leistungsschwäche. Denen geht es schlecht, die sind müde, einfach kaputt. Sie bekommen Ibrutinib. Ibrutinib wirkt innerhalb von vier bis acht Wochen. Dadurch haben die Patienten einen rasch ansteigenden Hämoglobinwert, und die Müdigkeit geht weg. Das kann man bei diesen Patienten eigentlich sehr regelhaft sehen, wahrscheinlich sogar deutlicher als bei anderen Lymphomen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gilt da auch die Aussage, die eben nach allerlei Diskussionen, die von einzelnen Teilnehmern als Geschrei bezeichnet wurden, was von anderen wieder zurückgewiesen wurde, getätigt wurde: „Wenn innerhalb eines bestimmten Zeitraums – 12 Monate, 18 Monate, 24 Monate – kein kardiovaskuläres Ereignis eingetreten ist, dann kommt es auch zu keinem mehr, dann kann ich als Behandler ruhig schlafen“? Kann man das hier auch sagen?

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Das ist ja ein Selektionsprozess. Sie selektionieren ja die Fitten, das heißt die Patienten, die lange auf Ibrutinib sind und keine Nebenwirkungen hatten. Das sind nämlich die, die es gut vertragen. Die anderen scheiden ja vorher aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Herr Kuhn, dann Frau Müller.

**Herr Kuhn:** Nur noch eine Rückfrage: Sie haben gesagt, Frau Dr. Heymann, dass der FACIT-Fatigue in der Studie erhoben wurde, also genau das Symptom, das Herr Professor Buske gerade angesprochen hat. Da zeigt sich meines Wissens kein statistisch signifikanter Unterschied. Ist das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Heymann.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Ich müsste das gerade einmal nachschlagen.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ich habe das Dokument schon geöffnet. Kann ich es kurz vorlesen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** FACIT-Fatigue: „Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Itrutinib + Rituximab ...“. Auch für den FACT-An steht das Gleiche im Dossier, also keine Unterschiede.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir reden über zwei verschiedene Dinge. Wir reden zum einen über die individuelle Beobachtung beim Patienten, der merkt, dass es ihm bessergeht, zum anderen über den Vergleich der beiden Arme. Zwischen den beiden Armen gibt es keine Unterschiede. Klinisch sehen wir trotzdem, dass es den Patienten bessergeht. Aber der Unterschied zwischen den Armen ist nicht signifikant. Darum geht es hier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das ist der Punkt, an den ich ganz kurz anknüpfen wollte. Das Hauptproblem ist der Komparator. Wir haben ja über die Frage diskutiert: Ist damit das Anwendungsgebiet abgedeckt? Sie beanspruchen selber keinen Zusatznutzen, wenn ich das richtig verstanden habe. Aber es gibt im Rahmen dieser Studie mit all den Einschränkungen bei einzelnen, spezifischen UE Vorteile für die Kombinationstherapie. Das IQWiG hat, glaube ich, dazu gar nichts gesagt. Meine Frage ist, weil wir gerade über Fatigue gesprochen haben: Hinsichtlich Neubildung und Ermüdung als Safety-Endpunkte sind von Ihnen Vorteile postuliert worden. Was die Neubildung angeht, brauchen wir, glaube ich, nicht zu diskutieren. Das ist, denke ich, ein Efficacy-Endpunkt. Ermüdung wäre doch wahrscheinlich auch ein Endpunkt, den man bei dieser Indikation eher der Morbidität als der Safety zuordnen würde. Können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Sie haben recht. Bei Ermüdung gibt es einen Vorteil, eine Hazard Ratio von 0,42. Bei gutartigen und bösartigen Neubildungen gibt es auch eine Hazard Ratio von 0,27 zum Vorteil, aber eben im Vergleich zu Rituximab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Die haben Sie nicht herausgerechnet. Die bösartigen Neubildungen werden zum Großteil wahrscheinlich Rezidive sein, nehme ich an.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Wo herausgerechnet?

**Frau Dr. Müller:** Es ist ja ein Safety-Endpunkt.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Sie meinen, dass wir das aus der Progression nicht herausgerechnet haben.

**Frau Dr. Müller:** Die Progression haben Sie nicht herausgerechnet, genau. Hier sieht man auf jeden Fall – wenn auch als Safety-Endpunkt erfasst, was mit großen Fragezeichen zu versehen ist –, denke ich, einen Benefit bei dem Endpunkt Ermüdung für die Kombinationstherapie. Davon sprachen wir ja gerade bezüglich der Lebensqualität innerhalb der Studie mit allen Einschränkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich schaue mal in die Runde. Ermüdungsendpunkte sind erreicht. Keine Fragen mehr? – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich möchte noch einmal auf das zurückkommen, was Sie ganz zu Anfang gesagt hatten. Da hatten Sie von einem historischen Vergleich gesprochen. Der ist aber nicht datenbasiert. Ist das ein empirischer Eindruck, oder kann man das auch belegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Buske.

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Ein historischer Vergleich ist für uns ein Vergleich, bei dem wir zwei unabhängige Studien nehmen und sozusagen Effektivität oder Nebenwirkungen miteinander vergleichen. Das ist kein prospektiv randomisierter Vergleich, sondern ein Vergleich von zwei unterschiedlichen Studien, der natürlich in vielerlei Hinsicht hinkt, weil er Confounding Factors beinhaltet, die wir nicht kontrollieren können. Das ist mit „historischem Vergleich“ gemeint. Wenn wir uns im Rahmen von Studien anschauen, wie eine Ibrutinib-Monotherapie bei den Patienten funktioniert, und die Daten der iNNOVATE-Studie nehmen, dann sehen wir eben bestimmte Dinge im historischen Vergleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Was ich angesprochen hatte, als Sie noch nicht dabei waren, war, dass es anscheinend Hinweise darauf gibt, dass es bei dieser Kombination von Ibrutinib mit einem Antikörper eine Hemmung der antikörperbasierten zellulären Zytotoxizität gibt. Das scheint hier, beim Morbus Waldenström, dann anscheinend anders zu sein als bei der CLL.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Jetzt zitiere ich noch einmal Herrn Professor Wendtner. Ich glaube, dass wir trotzdem über Labordaten reden und nicht über das, was in der Klinik passiert. Deswegen hatte ich eben so deutlich hervorgehoben, dass der Gewinn von PFS in iNNOVATE und iLLUMINATE – 0,23 gegenüber 0,20 – fast identisch war. Wir kennen ja die theoretischen Daten, die schon relativ alt sind. Sie zeigen, dass es so ist. Aber ob sich das wirklich in der Klinik bemerkbar macht, wissen wir nicht. Es kann durchaus sein, dass es eine Interaktion gibt. Es kann aber auch synergistische Effekte geben. Es kann auch sein, dass wir über unabhängige Effekte reden und dass vor allem Ibrutinib der wirksamste Spieler dabei ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, eine weitere Frage? – Das war es. – Noch einmal Herr Goebel.

**Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag):** Vielleicht noch ergänzend zu dem, was Herr Buske am Anfang gesagt hat, dass wir insbesondere bei den Patienten mit diesem Mutationsstatus einen Effektivitätsgewinn sehen, auch wenn es zugegebenermaßen eine kleine Patientenzahl ist: Das spricht eben auch dafür, dass die Kombination durchaus einen synergistischen Effekt zeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann haben wir es. – Herr Sindern, Sie dürfen das Ganze noch einmal zusammenfassen, wenn Sie wollen; aber ich glaube, da braucht es keine Zusammenfassung mehr.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank, ich glaube, das war insgesamt eine relativ kurze Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir hätten aber alles noch mal durchkauen können. Über die kardiovaskulären Ereignisse hätten wir noch ein Stündchen reden können.

Wir bedanken uns bei Ihnen, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, und werden das selbstverständlich zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 13.16 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-012 Ibrutinib**

Stand: Februar 2019

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Ibrutinib

[in Kombination mit Rituximab zur Behandlung des Morbus Waldenström]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autologe Stammzelltransplantation</li> <li>- Allogene Stammzelltransplantation</li> <li>- Plasmapherese</li> </ul>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ibrutinib, Beschluss vom 21. Juli 2016</p> <p>Beschluss über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Fludarabin, Beschluss vom 17. Februar 2011</p> <p><u><i>Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label- Indikation):</i></u>  <i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)</i></p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Imbruvica® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström.
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist.  Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Waldenström Makroglobulinämie
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)</li> <li>- [...]</li> </ul>
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.
Dexamethason H02AB02 Dexamethason acis®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Palliativtherapie maligner Tumoren</li> <li>- [...]</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Prednisolon H02AB06 Dermosolon®</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] Akute lymphoblastische Leukämie (DS: e) Morbus Hodgkin (DS: e) Non-Hodgkin-Lymphome (DS: e) chronisch lymphatische Leukämie (DS: e) Morbus Waldenström (DS: e) multiples Myelom (DS: e) Hyperkalzämie bei malignen Grunderkrankungen (DS: c bis a) [...]</p>
<p>Prednison H02AB07 Cutason®</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] Akute lymphoblastische Leukämie (DS: e), Morbus Hodgkin (DS: e), Non-Hodgkin-Lymphome (DS: e), Chronisch lymphatische Leukämie (DS: e), Morbus Waldenström (DS: e), Multiples Myelom (DS: e), Hyperkalzämie bei malignen Grunderkrankungen (DS: c bis a) [...]</p>
<p>Cytarabin L01BC01 ARA-cell®</p>	<p>ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen</li> </ul>
<p>Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome</p>
<p>Trofosamid L01AA07 Ixoten®</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maligne Non-Hodgkin-Lymphome</li> </ul>
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®</p>	<p>Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## Inhaltsverzeichnis

<u>Abkürzungsverzeichnis</u> .....	6
<u>1 Indikation</u> .....	8
<u>2 Systematische Recherche</u> .....	8
<u>3 Ergebnisse</u> .....	9
<u>3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte</u> .....	9
<u>3.2 Cochrane Reviews</u> .....	10
<u>3.3 Systematische Reviews</u> .....	10
<u>3.4 Leitlinien</u> .....	16
<u>3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</u> .....	19
<u>4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</u> .....	20
<u>Referenzen</u> .....	23

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CLB	Chlorambucil
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CR	Complete response
CT	Clinical trial
DRC	Dexamethason, Rituximab, Cyclophosphamid
FCR	Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab
FL	Folikuläres Lymphom
Fluda	Fludarabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWWM	International Workshop on Waldenström macroglobulinemia
KI	Konfidenzintervall
LL	Lymphoplasmacytic lymphoma
LoE	Level of Evidence
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MCL	Mantle cell lymphoma
MZL	Marginal zone lymphoma
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
PR	Partial response
R	Rituximab
RR	Response rate
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database

VGPR	Very good partial response
WHO	World Health Organization
WM	Waldenström macroglobulinemia

## **Indikation**

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström.

## **Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Morbus Waldenström* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.01.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 147 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 6 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

# Ergebnisse

## G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

### **G-BA, 2016 [3].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib

#### **Anwendungsgebiet (laut Zulassungen vom 21.10.2014 und 03.07.2015):**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

## Systematische Reviews

---

### Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2016 [1].

Ibrutinib (Imbruvica) for Waldenström's Macroglobulinemia

Pan-Canadian Oncology Drug Review

Final Clinical Guidance Report

#### **Fragestellung**

To evaluate the safety and efficacy of Ibrutinib on patient outcomes in the treatment of adults with Waldenström's Macroglobulinemia who have received one prior therapy.

#### **Methodik**

##### Population:

Adult patients with Waldenström's Macroglobulinemia who have received at least one prior therapy

Subgroups of interest: symptomatic versus asymptomatic patients

##### Intervention:

Ibrutinib monotherapy

##### Komparator:

All appropriate multiagent chemotherapy regimens including but not limited to:

- 1.1 cyclophosphamide, vincristine, prednisone, with/without rituximab
- 1.2 cyclophosphamide, dexamethasone, rituximab
- 1.3 bendamustine, rituximab
- 1.4 regimens including cladribine or fludarabine
- 1.5 chlorambucil alone
- 1.6 rituximab alone

##### Endpunkte:

OS, PFS, response, duration of response, time to next therapy, QoL, disease symptoms including neuropathy, headache, confusion, shortness of breath, Hb levels, (S/WD)AEs, AEs of interest including major bleeding, arterial fibrillation, diarrhoea, skin rash

##### Recherche/Suchzeitraum:

The search is considered up to date as of August 2, 2016.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

SIGN-50 checklist

Additional limitations and sources of bias were identified by the pCODR review team.

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

11 reports included presenting data from 2 unique studies: PCYC-1118E und PCYC-1127 (arm C)

### Charakteristika der Population:

adult patients with Waldenström's Macroglobulinemia, required treatment according to recent guidelines, maximum ECOG 2, median ages 63 and 67 years

received oral ibrutinib 420 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity

baseline characteristics differ between studies: in PCYC-1118E better ECOG, lower number of previous therapies for WM; in PCYC-1127 patients with disease refractory to the last prior rituximab-containing therapy

### Qualität der Studien:

The main limitations of the included studies are related to their non-randomized, open-label study designs. While PCYC-1127 was a RCT with three arms, data are only available for Arm C (ibrutinib monotherapy). For both studies, making inferences from the results of non-comparative study or the single arm of an RCT is challenging and the efficacy and harms of ibrutinib in WM relative to other agents is uncertain. Results for study PCYC-1127 were presented only in abstract form and were from an interim analysis; the data will need to be reviewed as full results become available in the future.

### Studienergebnisse:

no data on OS reported

Some QoL data were provided by the manufacturer, but it was not possible to assess the statistical or clinical significance of these data.

study PCYC-1118E

- 1.7 SAEs occurring more than once: thrombocytopenia (n=2), pyrexia (n=3), pneumonia (n=5)
- 1.8 SAEs that occurred once: febrile neutropenia, neutropenia, atrial fibrillation, sinus tachycardia, chills, malaise, cholecystitis, cellulitis, herpes zoster, influenza, pleural infection, streptococcal endocarditis, upper respiratory tract infection, post-procedure hematoma, dehydration, B-cell lymphoma, myelodysplastic syndrome, syncope, pleural diffusion.
- 1.9 one death due to worsening of pleural effusion 22 days after the last dose of study drug, attributed to disease progression
- 1.10 AE rated grade 3 or higher: a half (n=32) of the patients
- 1.11 haemorrhagic AE of any grade: 44,4% of the patients
- 1.12 At median treatment duration of 19,1 month, there was one report of grade 3 hematoma (post procedural bleeding event), but no grade 4 bleeding events.
- 1.13 AEs leading to ibrutinib discontinuation (each occurred once): arterial fibrillation , B-cell lymphoma, myelodysplastic syndrome, pleural effusion, post procedural haematoma and thrombocytopenia

In study PCYC-1127, SEAs occurred in 10 patients (32%).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The Clinical Guidance Panel concluded that there is a net clinical benefit to treatment with ibrutinib in patients with relapsed or refractory WM. This conclusion is based on the high

response rate and long progression-free survival reported in a phase II study, supported by results from a three-arm trial reports in abstract form. The toxicity profile of ibrutinib in this patient population is favourable and side effects are manageable.

---

**Santos-Lozano A et al., 2016 [6].**

Response rate to the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: A meta-analysis of the results of clinical trials

**Fragestellung**

The purpose of the present meta-analysis was to assess the effectiveness of the different WM treatments tested in published trials by comparing RR, CR, VGPR and PR results.

**Methodik**Population:

patients with WM as the study participants

Intervention:

not defined

Komparator:

not defined

Endpunkte:

treatment outcome provided as RR

Recherche/Suchzeitraum:

up to January 30, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

Newcastle-Ottawa quality assessment scale for nonrandomised studies, including case-control and cohort studies

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

46 studies (corresponding to a total of 1 409 patients)

7, 7 and 8 trials assessed monotherapy with rituximab, fludarabine or cladribine, respectively, and 24 trials examined the outcomes of combined therapy as treatment for WM.

Charakteristika der Population:

trials heterogeneous in terms of sample size (n ranged from 3 to 182)

in most trials, more men than women included

age ranges: wide across all trials, young/middle aged and elderly individuals included

1.14 39–90 years for the rituximab trials,

1.15 34–79 years for the fludarabine trials,

1.16 35–88 years for the cladribine trials,

1.17 30–89 years for the treatment combinations trials

Investigated interventions: Rituximab monotherapy, Fludarabine monotherapy, Cladribine monotherapy, combined treatments, Rituximab + cyclophosphamide/dexamethasone vs.

the rest of combinations, Rituximab + bortezomib/dexamethasone vs. other the rest of combinations, Rituximab + cladribine

doses of fludarabine and cladribine varied slightly (25, 30 or 40 mg/m<sup>2</sup> and 0,10; 0,12 or 0,14 mg/kg, respectively), the same rituximab dose (375 mg/m<sup>2</sup>) used in all trials

#### Qualität der Studien:

All trials obtained at least 7 points on the Newcastle-Ottawa quality assessment scale

#### Studienergebnisse:

greater response to treatment produced with a combination of 2+ drugs (RR = 73%; 95%CI: 62, 83; p < 0.01) than monotherapy with rituximab (RR = 44%;95%CI: 34, 55; p < 0.01) or a purine analogue [61% (95%CI: 43, 78; p < 0.01) for cladribine and 53% (95%CI: analysis 34, 72; p < 0.01) for fludarabine]

combination rituximab + cladribine particularly effective (RR = 87%; 95%CI: 78, 94; p < 0.01), slightly more effective than rituximab + bortezomib/dexamethasone (RR = 84%; 95%CI: 79, 88; p < 0.01) and rituximab + cyclophosphamide/dexamethasone [RR = 81% (95%CI:72, 88; p < 0.01)]

results in overall agreement with treatment recommendations from the seventh International Workshops on WM

findings limited by the fact that we could not analyse progression-free survival (PFS)

phase II/III trials are needed to corroborate promising recent findings with bendamustine and carfilzomib and further research are needed to standardize recommendations based on maximum treatment efficacy combined with lowest toxicity, differentiation between first vs second line treatment, or long-term follow up after treatment

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, patients with WM show a better response to combination therapy than monotherapy. Among the drug combinations tested to date, rituximab-based therapy (especially rituximab + cladribine) seems to be especially effective, although the rituximab + bortezomib/dexamethasone combination, which is one of the main therapies recommended by the IWWM-7 consensus (Dimopoulos et al., 2014) also showed a good response to treatment (RR = 84%).

#### *Kommentare zum Review*

- *viele Wirkstoffe nicht oder „off label“ zugelassen*
- *Validität des Endpunktes Ansprechen als Surrogatparameter unklar*
- *None of the authors have any conflict of interest.*
- *Finanzierung der Arbeit unklar.*

---

#### **Lepretre S et al., 2016 [4].**

Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies

## **Fragestellung**

This systematic review collates all the empirical evidence on the efficacy and safety of CLB used alone or in combination with other treatments in CLL patients and in patients with low-grade NHLs.

## **Methodik**

### Population:

First line treatment of patients with WM

### Intervention:

with at least one group using CLB

### Komparator:

no limitation

### Endpunkte:

no limitation

### Recherche/Suchzeitraum:

This work was conducted from October 2013 to June 2014

### Qualitätsbewertung der Studien:

not mentioned

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

search results revealed 59 articles and 6 studies were selected and summarized

### Charakteristika der Population:

patients suffered mainly from FL (three trials), MCL (two trials), LL (two trials), MALT or well-differentiated lymphoma (three trials) or WM (one trial)

### Referenzen

[24] Leblond V, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 301–307.

Number of patient randomized: Fludarabine n = 209; CLB n = 209

patients main inclusion criteria: 339 untreated patients with WM, 37 with non-MALT MZL, 38 with LL

description of patients at baseline: median age 68 y

### Qualität der Studien:

RCT, open-label

critical appraisal not available

### Studienergebnisse:

efficacy

1.18 patients receiving CLB had a lower ORR (35.9 vs. 45.6%) ( $p = 0.07$ ) than those treated with fludarabine

1.19 statistical differences observed between the groups in PFS ( $p = 0.015$ ), duration of response ( $p = 0.0024$ ) and OS ( $p = 0.014$ )

Safety (Grade III–IV AEs)

1.20 Neutropenia: Fluda 36%; CLB 17.8% ( $p < 0.001$ )

1.21 Second malignancies (6-year cumulative incidence rate): CLB 20.6%; Fluda 3.7% ( $p = 0.001$ )

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, our review has shown that the main advantage of CLB is its low level of toxicity in comparison with PNAs such as fludarabine, in CLL, WM, non-MALT- MZL and LL. ... In FL or MCL and WM, CLB results in a lower response rate than other treatments, but remains an alternative for unfit patients.

### *Kommentare zum Review*

- *Achtung: „risk of bias“ der eingeschlossenen Studien nicht systematisch bewertet*
- *Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article*
- *Finanzierung der Arbeit unklar.*

## Leitlinien

---

**Gavriatopoulou M et al., 2018 [2].**

*European Myeloma Network (EMN)*

European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias

### **Ziel**

... to provide useful recommendations on diagnosis and management of these entities [Anmerkung: Waldenström's macroglobulinemia (WM), primary systemic AL-amyloidosis, monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD), POEMS-syndrome, and primary plasma cell leukemia (PPCL)]

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie:

repräsentatives Gremium (ohne Patientenvertretung);

Interessenkonflikte dargelegt; finanzielle Unabhängigkeit unklar;

systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz wahrscheinlich;

informale Konsensusprozesse beschrieben; ohne externes Begutachtungsverfahren;

Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig; Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz indirekt (im Hintergrundtext) dargestellt;

Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar

#### Recherche/Suchzeitraum:

until 28th February 2018

#### LoE (Power of evidence - A: high, C: low)

A. Consistent evidence from systemic reviews of high quality randomized studies or from high quality observational studies

B. Evidence from randomized and observational studies with important methodological flaws

C. Evidence from randomized and observational studies with major methodological flaws or other sources of evidence (eg. Case series)

#### GoR (Benefit/risks of procedure)

1. Evidence strongly suggests that the benefit of the procedure outweighs potential risks or risks of the procedure outweigh potential benefits

2. Evidence suggest that the benefit and risk of a procedure is finely balanced or uncertain

#### Sonstige methodische Hinweise

Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) system was used for the grading of the recommendations

### **Recommendations on management of newly diagnosed (ND), symptomatic WM patients**

#### Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad 1B)

Rituximab monotherapy can be considered for WM patients with immunologic disorders secondary to WM or for frail patients who are less likely to tolerate chemotherapy.

Referenzen

5. Dimopoulos MA, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014;124:1404–11.

6. Treon SP, et al. CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Immunother*. 1991;2001: 272–9.

### Statement 1

Rituximab should be avoided or withheld, or preemptive plasma exchange should be performed in patients with high IgM levels due to risk of IgM flare.

#### Referenzen

7. Treon SP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2004;15:1481–3.

### Empfehlung 2 (Empfehlungsgrad 1B)

Chemoimmunotherapy combinations with rituximab, cyclophosphamide, and dexamethasone, bende-R, or bortezomib, rituximab, and dexamethasone provide durable responses with tolerable toxicity and are recommended in most patients.

#### Referenzen

9. Kastritis E, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood*. 2015;126:1392–4.

### Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad 1B)

For high-risk patients or patients with hyperviscosity where rapid control of the disease is required bortezomib, nucleoside analogues-based regimens or bendamustine-based regimens should be preferred, while bortezomib should be avoided in patients with paraprotein-related neuropathy.

#### Referenzen

13. Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203–10.

15. Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, lowdose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2013;122:3276–82.

### Empfehlung 4 (Empfehlungsgrad 1A)

For elderly patients, DRC or oral fludarabine should be treatments of choice.

### Empfehlung 5 (Empfehlungsgrad 1A und 1B)

Ibrutinib represents an effective option for both treatment-naive and relapsing patients (1B) but is not recommended for patients with MYD88WT disease (1A).

### Empfehlung 6 (Empfehlungsgrad 1B)

In the relapsed/refractory setting and in patients intolerant to rituximab ofatumumab can be considered.

#### Referenzen

8. Castillo JJ, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;174:645–8.

### Empfehlung 7 (Empfehlungsgrad 1B)

ASCT remains an option for high-risk patients, however the data available are very limited.

#### Referenzen

18. Kyriakou C, et al. Autologous stem cell transplantation (ASCT) for the treatment of patients with Waldenstrom's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma (WM/LPL). A risk factor analysis by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Lymphoma Working Party [abstract]. *Blood*. 2014;124:678. Abstract

### Empfehlung 8 (Empfehlungsgrad 1B)

Everolimus should be considered only for non-responders after multiple lines of therapy.

### Statement 2

Treatment with any of the available therapeutic agents listed for untreated patients can be considered for previously treated patients requiring therapy.

#### Referenzen

14. Treon SP, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11:133–5.

### Empfehlung 9 (Empfehlungsgrad 1C)

IMiDs and allogeneic SCT should be used only in the context of clinical trials.

#### Referenzen

19. Fouquet G, et al. Lenalidomide is safe and active in Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2015;90:1055–9.

20. Treon SP, et al. Phase I study of pomalidomide, dexamethasone, rituximab (PDR) in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia [abstract]. Proceedings of the 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19–22 June 2013. Lugano, Switzerland. Abstract 536.

### Statement 3

Enrollment in clinical trials is highly recommended for patients with WM.

#### Weitere Referenzen

10. Treon SP, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2009;113:3673–8.

11. Tedeschi A, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in salvage therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13:231–4.

12. Souchet L, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016;91:782–6.

16. Treon SP, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood.* 2014;124:503–10.

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

---

### **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [5].**

Ibrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia Technology appraisal guidance (TA 491)

#### **1 Recommendations**

1.1 Ibrutinib is recommended for use in the Cancer Drugs Fund as an option for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia in adults who have had at least 1 prior therapy, only if the conditions in the managed access agreement for ibrutinib are followed.

1.2 This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with ibrutinib was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

#### **Summary of appraisal committee's key conclusions**

##### *Current praxis*

Clinical need of patients, including the availability of alternative treatments: The committee concluded that there is no standard of care for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia and that targeted therapy is highly valued by patients and addresses a significant unmet need.

##### *Evidence for clinical effectiveness*

Availability, nature and quality of evidence: The committee understood that the study PCYC-1118E was generally well reported but there were a number of potential biases because this was an open-label single arm study without a control group.

The committee understood that no clinical trial evidence had been presented for Waldenstrom's macroglobulinaemia in adults who have not had prior therapy and for whom chemo-immunotherapy is unsuitable. The committee appreciated that patients who have not had prior therapy and for whom chemo-immunotherapy is unsuitable have a particularly high unmet clinical need and it considered that the current lack of trial data for this group of patients was a limitation of the evidence base.

The committee was aware that the company had presented an indirect comparison of ibrutinib against existing treatments for Waldenstrom's macroglobulinaemia. This used the results from a Europe-wide chart review study; a retrospective observational study that generated data on epidemiology, treatment and efficacy outcomes for treatment-naive and relapsed Waldenstrom's macroglobulinaemia patients over 10 years.

Uncertainties generated by the evidence: The committee concluded that the longer term effects of ibrutinib on progression and survival are uncertain because no data is available.

The committee was aware that the company's indirect comparison suggested a substantial reduction in the risk of disease progression with ibrutinib compared with existing Waldenstrom's macroglobulinaemia therapies but that the ERG had a number of concerns with the company's approach. It accepted, based on the results of the indirect comparison and the testimonies from patients and clinical experts, that ibrutinib appears to be more clinically effective than existing treatments but there is considerable uncertainty about the size of the long-term benefit because of limitations in the data available.

## Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews am 22.01.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees
2	(waldenstrom* OR waldenstroem* OR waldenström* OR primary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(macroglobulinemia* OR macroglobulinaemia* OR macro-globulinemia* OR macro-globulinaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#2 AND #3
5	(lymphoplasmacytic OR lymphoplasmocytic OR lymphoplasmacytoid OR lymphoplasmocytoid OR lympho-plasmacytic OR lympho-plasmocytic OR lympho-plasmacytoid OR lympho-plasmocytoid OR lpl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6	((plasmacytoid OR plasmocytoid) AND lymphocytic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7	#5 OR #6
8	(lymphom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
9	#7 AND #8
10	#1 OR #4 OR #9
11	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] this term only
12	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell] this term only
13	((nonhodgkin* OR non-hodgkin* OR (non next hodgkin*) OR indolent OR b-cell) AND lymphom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#14 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to Jan 2019, in Cochrane Reviews and Cochrane Protocols

## Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.01.2019

#	Suchfrage
1	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]
2	(waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract] OR primary[Title/Abstract])
3	(macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract] OR macro-globulinemia*[Title/Abstract] OR macro-globulinaemia*[Title/Abstract])
4	(#2 AND #3)
5	(lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract] OR lympho-plasmacytic[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytic[Title/Abstract] OR lympho-plasmacytoid[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytoid[Title/Abstract] OR lpl[Title/Abstract])
6	((plasmacytoid[Title/Abstract] OR plasmocytoid[Title/Abstract])) AND lymphocytic[Title/Abstract]
7	(#5 OR #6)
8	lymphom*[Title/Abstract]
9	(#7 AND #8)
10	(#1 OR #4 OR #9)
11	(#10) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project

	[tw] OR (systematic review [tiab] AND systematic review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (systematic review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
12	(#11) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT retracted publication[ptyp]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.01.2019

#	Suchfrage
1	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]
2	(waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract] OR primary[Title/Abstract])
3	(macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract] OR macro-globulinemia*[Title/Abstract] OR macro-globulinaemia*[Title/Abstract])
4	(#2 AND #3)
5	(lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytoid[Title/Abstract] OR lpl[Title/Abstract])
6	((plasmacytoid[Title/Abstract] OR plasmocytoid[Title/Abstract])) AND lymphocytic[Title/Abstract]
7	(#5 OR #6)
8	lymphom*[Title/Abstract]
9	(#7 AND #8)
10	(#1 OR #4 OR #9)

11	"Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh:NoExp]
12	"Lymphoma, B-Cell"[Mesh:NoExp]
13	((nonhodgkin*[Title/Abstract] OR non-hodgkin*[Title/Abstract] OR indolent[Title/Abstract] OR b-cell[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
14	(#10 OR #11 OR #12 OR #13)
15	(#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR guideline*[Title] OR recommendation*[ti])
16	(#15) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Ibrutinib (Imbruvica) for Waldenström's Macroglobulinemia [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 23.01.2019]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ibrutinib\\_imbruvica\\_wm\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_wm_fn_cgr.pdf).
2. **Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastritis E, van de Donk N, et al.** European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018;32(9):1883-1898.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 22.01.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21\\_Geltende-Fassung\\_Ibrutinib\\_D-212.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf).
4. **Lepretre S, Dartigeas C, Feugier P, Marty M, Salles G.** Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4):852-865.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ibrutinib for treating Waldenström's macroglobulinaemia [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 29.01.2019]. (Technology appraisal guidance; Band 491). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta491/resources/ibrutinib-for-treating-waldenstroms-macroglobulinaemia-pdf-82605081916357>.
6. **Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis-Gomar F, Cristi-Montero C, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, et al.** Response rate to the treatment of Waldenström macroglobulinemia: A meta-analysis of the results of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;105:118-126.