

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

Vom 1. April 2021

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	11
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten .....	13
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>19</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>19</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

Am 28. August 2020 hat Imbruvica die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. September 2020, 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 (in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2021 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 als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.04.2021):**

IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

– Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

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

– Ibrutinib

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen sind Acalabrutinib, Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax; die Anti-CD-20-Antikörper Obinutuzumab und Rituximab; die Zytostatika Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid und Fludarabin; sowie die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon. Die chronisch lymphatische Leukämie wird den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß sind ebenfalls die Arzneistoffe Cytarabin, Doxorubicin, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin zugelassen. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Ibrutinib, Idelalisib, Obinutuzumab und Venetoclax vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um Behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

Gemäß vorliegender Evidenz werden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, welche körperlich fit sind, primär mit einer intensiven Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) behandelt. Zur Einschätzung, ob ein Patient mit FCR therapiert werden kann, werden unter anderem der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Organfunktionen sowie das Alter berücksichtigt.

Können Patienten nicht mit einer FCR-Chemoimmuntherapie behandelt werden (Teilpopulation b), so empfehlen Leitlinien eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper. Der Zulassung entsprechend kommen demnach Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab in Frage.

Aufgrund der deutlichen Unterlegenheit gegenüber einer Chemoimmuntherapie wird in den Leitlinien eine Monochemotherapie in der Erstlinientherapie weder bei fitten noch bei unfitten Patienten empfohlen.

Gemäß den Ausführungen der AkdÄ kommt für Patienten in gutem Allgemeinzustand ebenfalls eine Monotherapie mit Ibrutinib bzw. eine Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib oder Venetoclax und einem monoklonalen Antikörper (moAK) gegen CD20 in Frage. In Bezug auf den Einsatz von Ibrutinib verweist die AkdÄ jedoch darauf, dass in den ihren Ausführungen zugrundeliegenden Leitlinien neuere Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen noch nicht berücksichtigt worden sind.

Für die Ibrutinib-Monotherapie konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 in den jeweiligen Teilpopulationen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurde für Ibrutinib in Kombination mit dem gegen CD20 gerichteten moAK Obinutuzumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Teilpopulation der Patienten festgestellt, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen. Dieser Zusatznutzen basierte auf einem Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen, wobei sich diesbezüglich auf Basis der vorgelegten Ereigniszeitanalysen nur Aussagen für die ersten 6 Monate der Therapie treffen ließen. Auch vor dem Hintergrund der Ausführungen der AkdÄ ist der derzeitige klinische Stellenwert dieser Kombination noch unklar. Bei der Kombination aus Venetoclax und dem CD20-moAK Obinutuzumab handelt es sich um eine relativ neue Therapieoption. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für die jeweiligen Teilpopulationen ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. In jüngster Zeit wurde zudem Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht-vorbehandelter CLL zugelassen. Zu dieser Kombination wird aktuell ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt. Der Stellenwert dieser neuartigen Therapie ist zum derzeitigen Zeitpunkt ebenfalls unklar. Insgesamt erachtet der G-BA sowohl in der Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, als auch derer, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab und Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab sowie Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten, die für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen, die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Demgegenüber geht für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus den vorliegenden Leitlinien in Übereinstimmung mit den Ausführungen der AkdÄ eine deutliche Empfehlung für eine Therapie mit Ibrutinib hervor. Hintergrund hierfür ist, dass diese Patienten unter Behandlung mit Chemo-Immutherapien im Allgemeinen eine

schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung aufweisen. Neben Ibrutinib sind mit Idelalisib und Venetoclax zwei weitere Wirkstoffe für diese Patientengruppe zugelassen. Die Leitlinienempfehlungen sowie die Ausführung der AkdÄ stellen hierbei jedoch primär auf Ibrutinib ab. Unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen und den durchgeführten Nutzenbewertungen, sowie unter Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt. Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet:

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

Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation der Studie E1912/ PCYC-1126e-CA (im Folgenden ECOG-E1912) dargelegt.

Bei der Studie ECOG-E1912 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Immunochemotherapie von Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab verglichen wird. Die Studie wird an 201 Zentren durchgeführt, welche ausschließlich in den USA angesiedelt sind, und ist derzeit noch laufend.

Eingeschlossen wurden in die Studie erwachsene Patienten mit unbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL gemäß IWCLL- (International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia) -Kriterien oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) gemäß WHO-Kriterien. Das Vorliegen einer 17p-Deletion war ein Ausschlusskriterium der Studie.

Die Randomisierung in den Interventions- bzw. Kontrollarm erfolgte im Verhältnis 2:1 und stratifiziert nach den Merkmalen Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre), ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2), Rai-Stadium (I-II vs. III-IV) und zytogenetischer Status zu Studieneinschluss (11q-Deletion vs. andere).

Zur Bildung der relevanten Teilpopulation der für eine FCR-Therapie geeigneten Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer die Kriterien TP53-Mutation (unmutiert), Kreatinin-Clearance (≥ 70 ml/min), Alter (≤ 65 Jahre), ECOG-PS (< 2), Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (≤ 6), Anzahl der Thrombozyten (≥ 100 000/µl) und Hämoglobin (≥ 10 g/dl). Damit folgte der pharmazeutische Unternehmer dem Vorgehen in vorherigen Nutzenbewertungen.

Durch die Bildung der relevanten Teilpopulation sind von den ursprünglich 529 in die Studie eingeschlossenen Patienten 141 im Interventionsarm und 65 im Kontrollarm verblieben. Das mittlere Alter der Teilpopulation betrug 55 Jahre. 85 % der Patienten wiesen ein Rai-Stadium von 0, I oder II und damit eine leichte Erkrankung auf. Bei 82 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 91 % der Patienten im FCR-Arm bestand eine CLL. Nach Bildung der Teilpopulationen sind auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf das Merkmal Krankheitsdauer zu Studieneinschluss (Interventionsarm: 9,7 Monate; Kontrollarm: 17,0 Monate) festzustellen. Weiterhin liegen deutliche Imbalancen hinsichtlich des Merkmals Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (IGHV)-Mutationsstatus vor: Eine nicht mutierte IGHV wiesen im Prüfarm 70 % und im Kontrollarm 49 % der Patienten auf, während ein mutierter IGHV im Prüfarm bei 20 % und im Kontrollarm bei 31 % der Patienten vorlag. Für 11 % der Patienten im Prüfarm und 20 % der Patienten im Kontrollarm war der IGHV-Status unbekannt.

Abweichend von der Fachinformation wurde im Kontrollarm die Rituximab-Dosis in Zyklus 1 auf 2 Teildosen aufgeteilt. Im Übrigen erfolgten die Anwendungen in Interventions- und Kontrollarm zulassungskonform: Im Interventionsarm erfolgte die Gabe von Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten und die Gabe von Rituximab in den Zyklen 2 bis 7. Im Kontrollarm erfolgte die FCR-Therapie in 6 Zyklen.

Aus der Studie ECOG-E1912 liegen keine Daten zu Folgetherapien vor.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Ergebnisse zu 2 Datenschnitte eingereicht. In Bezug auf das Gesamtüberleben werden die Ergebnisse des von der EMA angeforderten 2. Datenschnitts vom 2. August 2019 herangezogen. Dieser umfasst ausschließlich Auswertungen zum Gesamtüberleben und dem primären Endpunkt PFS (Progressionsfreies Überleben). Demgemäß werden für die weiteren Endpunkte die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17. Juli 2018 betrachtet.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zur Immunochemotherapie FCR (Hazard Ratio (HR): 0,06 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,01; 0,48]; p-Wert < 0,001). Hierbei ist zu beachten, dass bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes kein Ereignis im Interventionsarm aufgetreten war. Zur Berechnung von Effektschätzer und Konfidenzintervall musste demnach ein Ergebnis in diesem Arm simuliert werden. Im Vergleichsarm waren zu diesem Zeitpunkt 7 Ereignisse eingetreten.

Es ist zu beachten, dass die Aussagekraft der Ereignisraten aufgrund der bisher geringen Ereignisraten eingeschränkt ist. Vor dem Hintergrund der Größe des Effektes wird jedoch auch unter Berücksichtigung der Limitationen der Vorteil im Gesamtüberleben unter Ibrutinib + Rituximab dennoch als deutliche therapeutische Verbesserungen eingestuft.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ECOG-E1912 den primären Endpunkt dar. Der Endpunkt ist vorliegend operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgt durch das ECOG-ACRIN Data Safety Monitoring Committee anhand der IWCLL-Kriterien. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab vor (HR: 0,25 [95 %-KI: 0,14; 0,48]; p < 0,0001).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die

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

#### *FACT-Leu-TOI*

In der Studie ECOG-E12 wurden in der Erhebung des FACT-Leu-TOI nur die FACT-Leu-Module *Physical Well-being* und *Functional Well-being* sowie das leukämiespezifische Modul verwendet. Die Module zum sozialen / familiären und zum emotionalen Wohlbefinden wurden hingegen nicht berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend der FACT-Leu-TOI der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Der FACT-Leu-TOI wurde bis 3 Jahre nach Studieneinschluss erhoben. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen zur mittleren Änderung im Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt.

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.

Insgesamt liegt somit kein Vor- oder Nachteil zu diesem Endpunkt für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab vor.

#### Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor. Die Erhebung mittels FACT-Leu-TOI wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

#### Nebenwirkungen

Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte in beiden Studienarmen bis 30 Tage nach Therapieende oder 1 Tag vor Beginn einer Folgetherapie. Aufgrund der stark abweichenden Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen divergiert die mediane Beobachtungsdauer zu diesem Endpunkt in beiden Studienarmen deutlich (Interventionsarm: 34,1 Monate vs. Kontrollarm 4,8 Monate). Daher lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen in der Kategorie Nebenwirkungen nur vergleichende Aussagen für die ersten 9 Monate ableiten.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

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

Sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm haben 100 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis erlitten.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Zu diesem Endpunkt liegen keine Auswertungen vor.

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab.

#### *Abbruch wegen UEs ( $\geq 1$ Komponente)*

In Bezug auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib + Rituximab vor.



## Spezifische UEs

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

Im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse für die Endpunkte „Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs)“, „Übelkeit (PT, UEs)“, „Obstipation (PT, UEs)“, „Erbrechen (PT, UEs)“, „Appetit vermindert (PT, UEs)“, „Pollakisurie (PT, UEs)“, „Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)“, „Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)“, „febrile Neutropenie (PT, schwere UEs)“, „Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)“, „sowie „Hyperglykämie (PT, schwere UEs)“ jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab.

Für die spezifischen UEs „Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs)“, „Kontusion (PT, UEs)“, „Leukozytose (PT, schwere UEs)“ und „Lymphozytenzahl erhöht (PT, schwere UEs)“ zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil unter Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber FCR.

Da im Vergleichsarm jeweils kein Ereignis aufgetreten ist, können für die Endpunkte „schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs)“ und „Herzkrankungen (SOC, schwere UEs)“ keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt werden.

In der Gesamtschau lassen sich in der Kategorie Nebenwirkungen somit überwiegend Vorteile für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Therapie mit FCR feststellen. Diese zeigen sich für die Gesamtraten schwere UEs und Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei den spezifischen UEs. Es liegen keine Daten zu SUEs vor. Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse ist einschränkend zu beachten, dass aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Kontrollarm sich vergleichende Aussagen auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur für den Zeitraum der ersten 9 Monate nach Randomisierung ableiten lassen. Zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine Aussagen getroffen werden. Während unter Ibrutinib + Rituximab eine Therapie mit Ibrutinib bis zum Progress vorgesehen ist, ist die Anwendung von FCR auf 6 Zyklen beschränkt.

## Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit (FCR) infrage kommt, liegen Daten einer relevanten Teilpopulation der Studie ECOG-E12 im Vergleich zu FCR für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber FCR. Einschränkend zu berücksichtigen ist hierbei, dass bis zu dem zugrundeliegenden 2. Datenschnitt nur eine sehr geringe Anzahl an Ereignissen eingetreten war. Jedoch kann ungeachtet dieser Limitation aufgrund der Größe des Effektes der Vorteil als deutliche therapeutische Verbesserung eingeordnet werden.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich basierend auf den mittels FACT-Leu-TOI erhobenen Daten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Kategorie Lebensqualität vorgelegten Daten wurden in der Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet. Somit liegen keine bewertbaren Daten in der Kategorie Lebensqualität vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile hinsichtlich der Gesamtraten der schweren UEs sowie der Therapieabbrüche aufgrund von UEs unter Ibrutinib + Rituximab. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen UEs ebenfalls überwiegend Vorteile im Interventionsarm. Es ist zu beachten, dass auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 9 Monate nach Randomisierung

abzuleiten sind. Zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine Aussagen getroffen werden. Während unter Ibrutinib + Rituximab eine Therapie mit Ibrutinib bis zum Progress vorgesehen ist, ist die Anwendung von FCR auf 6 Zyklen beschränkt.

Insgesamt liegt somit ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben und gleichzeitig überwiegend Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen vor.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer FCR-Kombinationstherapie ableiten.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Es liegen Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ECOG-E12 vor.

Aufgrund des offenen Studiendesigns weisen, abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und den Endpunkten zu schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential auf.

In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben verbleiben Unsicherheiten dahingehend, dass der Bewertung Ergebnisse auf Basis sehr geringer Ereigniszahlen zugrunde liegen.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Unsicherheiten durch die kurze Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch bedingt, sind auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 9 Monate nach Randomisierung abzuleiten.

In der Kategorie Morbidität bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Erhebungen mittels FACT-Leu-TOI durch einen divergierenden Fragebogenrücklauf in beiden Studienarmen.

Zudem liegen Unsicherheiten vor, welche durch die Bildung der Teilpopulation entstanden sind. Zu nennen sind hierbei Imbalancen zwischen den Studienarmen in Bezug auf die Dauer der Erkrankung zu Studieneinschluss.

Die genannten Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft wird.

#### b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

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

Begründung:

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

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

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

Begründung:

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

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer der im Beschluss getroffenen Feststellungen zur Patientenpopulation a) „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt“ findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse des 2. Datenschnittes vom 2. August 2019 für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die weiteren Endpunkte die Ergebnisse des 1. Datenschnittes vom 17. Juli 2018 zugrunde. Der 2. Datenschnitt wurde durch die EMA angefordert. Bei dem 1. Datenschnitt handelt es sich hingegen um eine präspezifizierte Interimsanalyse zum PFS, mit welchem das präspezifizierte Wirksamkeitskriterium für das PFS erreicht wurde. Zu diesem Zeitpunkt lag nur eine sehr geringe Ereigniszahl im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Gemäß Studienprotokoll wurde der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben erstmals mit Erreichen des Wirksamkeitskriteriums für das PFS getestet, diese Testung soll jährlich bis zum Erreichen der Kriterien für das vorzeitige Ende der Studie oder des Eintretens von 125 Todesfällen fortgeführt werden.

Vor dem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib vorliegen.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2024 als angemessen.

##### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden. Dabei sollen für den Endpunkt Gesamtüberleben Daten basierend auf dem letzten Datenschnitt vor Fristablauf der jährlich durchgeführten Datenschnitte zum Gesamtüberleben berücksichtigt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Ibrutinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Ibrutinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

## 2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

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

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

Ibrutinib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patientengruppen unterschieden:

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

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

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

Patientengruppe a)

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

– FCR

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation der RCT ECOG-E1912 (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR) dar.

Es liegen Daten zum Gesamtüberleben (OS), zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) vor.

Hinsichtlich des OS zeigt sich für Ibrutinib + Rituximab ein statistisch signifikanter Vorteil, welcher als eine deutliche therapeutische Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet wird.

In Bezug auf die Morbidität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Es liegen Vorteile für Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich schwerer UE und Abbruch wegen UE vor. Auch im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen UE überwiegend Vorteile für Ibrutinib + Rituximab.

Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aufgrund geringer Ereigniszahlen zum OS und aufgrund dessen, dass die Ereigniszeitanalysen zu den UE nur vergleichende Aussagen für die ersten 9 Monate nach Randomisierung zulassen.

Insgesamt wird aufgrund des deutlichen Vorteils im OS und den Vorteilen in den UE ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ibrutinib + Rituximab festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. April 2024 befristet.

Patientengruppe b)

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

– Bendamustin in Kombination mit Rituximab

*oder*

– Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

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

Patientengruppe c)

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

– Ibrutinib

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

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

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

Die Patientenzahlen basieren auf den Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Die Zahlen lagen bereits den Beschlüssen zu Ibrutinib vom 15. Dezember 2016 und 20. Januar 2020 (Patientenpopulation 1, 2 und 3) sowie vom 21. Juli 2016 (Patientenpopulation 3) und weiterhin dem Beschluss zu Venetoclax (Patientenpopulation 1, 2 und 3) vom 15. Oktober 2020 zugrunde. Wie bereits zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 ausgeführt, ist die Herleitung mit Unsicherheiten behaftet. Für die Patientengruppe 1 ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. Daraus resultiert für die Patientengruppen 2 und 3 tendenziell eine Unterschätzung.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imbruvica (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Januar 2021):

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

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1 <sup>2</sup> eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) <sup>3</sup>				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	3	18
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt				
Bendamustin + Rituximab (BR) <sup>4</sup>				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) <sup>5</sup>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6

<sup>2</sup> In Zyklus 1 wird die Rituximab-Dosis an 2 Tagen appliziert (50 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 325 mg/m<sup>2</sup> an Tag 2).

<sup>3</sup> Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

<sup>4</sup> Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66

<sup>5</sup> Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Chlorambucil + Obinutuzumab				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Obinutuzumab	Zyklus 1: Tag 1 + 2, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: Tag 1, jeweils eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	4 (Zyklus 1) 1 (Zyklus 2 – 6)	9
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>6</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m <sup>2</sup> Zyklus 2 - 6: 500 mg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 -6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt					

<sup>6</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

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



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

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5.772,62 €	1,77 €	0,00 €	5.770,85 €
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>					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,31 €	1,77 €	1,40 €	33,14 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	81,98 €	1,77 €	8,98 €	71,23 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	546,58 €	1,77 €	25,41 €	519,40 €
Fludarabin 50 mg	1 KII	118,26 €	1,77 €	5,09 €	111,40 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5.772,62 €	1,77 €	0,00 €	5.770,85 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	3.489,34 €	1,77 €	0,00 €	3.487,57 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	716,94 €	1,77 €	39,08 €	676,09 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.777,06 €	1,77 €	98,21 €	1.677,08 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK/ KII= Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021

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	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Rituximab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,93 €	6	44,79 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 €	6	1,36 €
Obinutuzumab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i> Kortikosteroid z.B. Dexamethason 5 x 4 mg	14,44 € <sup>7</sup>	9	72,20 €
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,93 €	9	59,72 €
		1,36 € <sup>8</sup>	9	1,36 €

<sup>7</sup> Auf Basis eines Festbetrags

<sup>8</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

	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg			
--	---	--	--	--

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. September 2020 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 23. Dezember 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Februar 2021 statt.

---

pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung: FB Paracetamol- Tabletten 20 Stück = 1,50 € (Apothekenrabatt nach §130 Abs. 1 und 2 5% vom FB; Herstellerabschlag = 0,06 €)

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 23. März 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Februar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Februar 2021 2. März 2021 16. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken