

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische
Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax)

Vom 20. Juli 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Ibrutinib eingesetzt werden können.....	25
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25

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 die 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 23. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Ibrutinib in dem Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 5. Mai 2022 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben.

Am 2. August 2022 hat Ibrutinib die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie wird als größere Änderung des

Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft.

Das Bündelungsverfahren wurde auf Mitteilung des pharmazeutischen Unternehmers vom 16. Dezember 2022, dass das weitere geplante neue Anwendungsgebiet bei der EMA zurückgezogen wurde, beendet. Der pharmazeutischen Unternehmer wurde mit Schreiben vom 21. Dezember 2022 gemäß § 11 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufgefordert, rechtzeitig, d.h. innerhalb von 4 Wochen nach Erhalt des Schreibens, ein vollständiges Dossier beim G-BA einzureichen.

Die Nutzenbewertung von Ibrutinib in dem Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie beginnt somit am 1. Februar 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Januar 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA i. V. m. Ziffer 3 des Beschlusses vom 5. Mai 2023 über den Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V (Ibrutinib), wonach, soweit keine weitere Zulassung eines Anwendungsgebietes innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt wird, die Nutzenbewertungen innerhalb von vier Wochen nach Aufforderung durch den G-BA beginnt, zum Wirkstoff Ibrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ibrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica) gemäß Fachinformation

Imbruvica als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.07.2023):

Imbruvica in Kombination mit Venetoclax 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:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax:

- Ibrutinib

oder

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

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. Zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL stehen neben Ibrutinib gemäß Zulassung die Zytostatika Bendamustin, Chlorambucil und Fludarabin; die B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren Zanubrutinib, Acalabrutinib und Idelalisib; der BCL-2-Inhibitor Venetoclax; die Anti-CD-20-Antikörper Obinutuzumab und Rituximab sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison zur Verfügung. Die chronische lymphatische Leukämie ist den Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen. Demgemäß weisen ebenfalls die Arzneistoffe Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Vinblastin und Vincristin eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet auf. 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 Patientinnen und 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 folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Acalabrutinib (Beschlüsse vom 3. Juni 2021)
 - Ibrutinib (Beschlüsse vom 1. April 2021, 20. Februar 2020, 15. Dezember 2016 und 21. Juli 2016)
 - Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017)
 - Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021)
 - Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)
 - Zanubrutinib (Beschluss vom 15. Juni 2023)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und das kleinzellige lymphozytische Lymphom (SLL) werden gemäß WHO Klassifikation als eine Entität betrachtet.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet). Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Sowohl gemäß Leitlinien als auch schriftlicher Stellungnahme der DGHO kommt für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL eine Therapie basierend auf einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor infrage. Diese Empfehlung gilt unabhängig vom Vorhandensein genetischer Risikofaktoren. Eine Zulassung besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab, für den BTK-Inhibitor Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab sowie für den BTK-Inhibitor Zanubrutinib als Monotherapie.

In der Nutzenbewertung für Ibrutinib als Monotherapie in der Patientenpopulation, welche für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist und in welcher eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt, wurde vom G-BA mit Beschluss vom 21. Juli 2016 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt. Die Nutzenbewertung zur Kombination Ibrutinib + Rituximab resultierte für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, im Vergleich zu FCR in einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 1. April 2021). Die Kombination Ibrutinib + Obinutuzumab wurde für Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen, gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab durch den G-BA mit einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bewertet (Beschluss vom 1. April 2021).

Sowohl für Acalabrutinib in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab wurde für Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder

TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, jeweils durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt (Beschlüsse vom 3. Juni 2021). Aus den vorliegenden Leitlinien gehen für Acalabrutinib als Monotherapie sowie Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab keine einheitlichen Empfehlungen hervor. Der klinische Stellenwert von Acalabrutinib lässt sich nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend beurteilen. Acalabrutinib sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Zanubrutinib wurde für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind, durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt (Beschluss vom 15. Juni 2023).

Aus den vorliegenden Leitlinien gehen für Zanubrutinib keine einheitlichen Empfehlungen hervor. Der klinische Stellenwert von Zanubrutinib lässt sich nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend beurteilen. Zanubrutinib wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Neben BTK-Inhibitoren kommt gemäß vorliegender Evidenz bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren alternativ auch eine Therapie mit der Kombination Venetoclax + Obinutuzumab infrage. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab für die untersuchten Teilpopulationen jeweils kein Zusatznutzen gegenüber den entsprechenden Vergleichstherapien festgestellt. Da Therapiealternativen mit einem nachgewiesenen Zusatznutzen in vergleichbarer Behandlungssituation zur Verfügung stehen, erachtet der G-BA Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten, welche keine genetischen Risikofaktoren aufweisen, kann gemäß Leitlinien und der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren auch eine Chemoimmuntherapie in Betracht gezogen werden. Für Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren, die einen entsprechenden Allgemeinzustand aufweisen und bei denen keine relevanten Komorbiditäten dem entgegenstehen, wird unter den Chemoimmuntherapien vorrangig eine Therapie mit FCR empfohlen. Sind Patientinnen und Patienten entsprechend der Kriterien Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet, können Chemoimmuntherapien bestehend aus einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper für diese in Betracht gezogen werden. Diesbezüglich wird auf die zugelassenen Therapieoptionen Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR) und Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (ClbO) abgestellt. Für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 durch den G-BA kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Bezüglich der genetischen Risikofaktoren sind den Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft neben den bereits berücksichtigten Faktoren 17p und TP53-Mutation auch eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) und ein komplexer Karyotyp zu entnehmen. Im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren kommt bislang dem komplexen Karyotyp in der Evidenz insgesamt nicht der gleiche Stellenwert zu. Vom G-BA werden demnach als genetische Risikofaktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus werden die Therapieoptionen Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR), Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR], Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR) oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (ClbO) als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Patientenpopulationen gebildet werden:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind
- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie GLOW vorgelegt.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine seit April 2018 laufende, offene, multizentrische randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie, in welcher Ibrutinib + Venetoclax mit Chlorambucil + Obinutuzumab verglichen wurde.

Die Studie wird in 67 Studienzentren in Europa, Asien und Nordamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL / kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL) ohne Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder einer Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (Stand 2008) behandlungsbedürftig sein. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein oder – falls jünger – mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen: Vorliegen von Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] > 6) und/oder Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel).

Insgesamt wurden 106 Patientinnen und Patienten auf den Interventionsarm Ibrutinib + Venetoclax und 105 Patientinnen und Patienten auf den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Mutationsstatus der variablen Region der Immunglobulin-Schwerkette (IGHV) (mutiert vs. unmutiert vs. nicht auswertbar) sowie nach Vorliegen einer Deletion auf Chromosom 11 (11q-Deletion) (ja vs. nein).

Die Anwendung von Ibrutinib + Venetoclax im Interventionsarm sowie Chlorambucil + Obinutuzumab im Vergleichsarm entsprechen den Angaben der Fachinformationen.

Nach Abbruch der Studienmedikationen (beispielsweise aufgrund einer Krankheitsprogression) konnten Folgetherapien ohne Einschränkungen eingesetzt werden. Patientinnen oder Patienten beider Studienarme konnten nach einem Progress auf eine Monotherapie mit Ibrutinib wechseln.

Primärer Endpunkt der Studie GLOW ist das PFS. Sekundäre Endpunkte stellen das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dar.

Im Dossier liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 26. Februar 2021: präspezifizierte primäre Analyse, nach Erreichen von 89 PFS-Ereignissen (geplant waren 71 Ereignisse).
- 4. Datenschnitt vom 25. August 2022: nicht präspezifizierter Datenschnitt mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation.

Vor dem Hintergrund, dass der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse des 4. Datenschnitts werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 (nicht präspezifiziert, jedoch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderter Datenschnitt) nach.

Für die vorliegende Bewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben) und gesundheitsbezogene Lebensqualität der präspezifizierte Datenschnitt vom 26. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien Mortalität, und unerwünschte Ereignisse (UE) der von der EMA angeforderte 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 herangezogen.

Relevante Teilpopulation

In die Studie GLOW wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Die im Vergleichsarm verabreichte Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil und Obinutuzumab ist jedoch entsprechend der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier sowie in seiner schriftlichen Stellungnahme Auswertungen einer Teilpopulation vor, die seiner Ansicht nach den Kriterien für eine Behandlung mit Chlorambucil und Obinutuzumab entspricht.

Zur Bildung der relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie GLOW zieht der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Kriterien (Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, 17p-, TP53-, und IGHV-Mutationsstatus) heran, die eine Nichteignung für eine FCR-Therapie bedingen können.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angelegten Kriterien werden vom G-BA als ausreichend angesehen, die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation hinreichend abzubilden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien betrachtet der pharmazeutische Unternehmer somit insgesamt nur 47 (22,3 %) der 211 Patientinnen und Patienten der Studie GLOW (Ibrutinib + Venetoclax-Arm N = 23; Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm N = 24).

Gesamtpopulation - Anwendung der Anhebungsregel

Für die Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax wendet der pharmazeutische Unternehmer die Anhebungsregel an. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass es durch die Bildung der Teilpopulation zu einer Verringerung der Power komme und, dass für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum

erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne.

In der vorliegenden Situation argumentiert der pharmazeutische Unternehmer, dass die relevante Teilpopulation und die gesamte Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive seien, und somit eine für die Anwendung der Anhebungsregel notwendige Voraussetzung erfüllt sei. Die nicht-Zielpopulation der Studie GLOW erhielt im Vergleichsarm mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab jedoch eine Therapie, die für diese Population nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ist Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. Auch die AkdÄ äußert sich in ihrer schriftlichen Stellungnahme dahingehend, dass eine Vergleichbarkeit der relevanten Teilpopulation und der Gesamtpopulation aufgrund der schlechteren Prognose und des schlechteren Ansprechens bei unmutiertem IGHV-Gen nicht gegeben ist.

Vor diesem Hintergrund wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmer zur Anwendung der Anhebungsregel vom G-BA als nicht sachgerecht angesehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie GLOW ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie GLOW dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde anhand der IWCLL 2008-Kriterien beurteilt. Die Kriterien wurden in der Studie GLOW modifiziert, sodass das Auftreten einer isolierten behandlungsabhängigen Lymphozytose allein nicht als Krankheitsprogression berücksichtigt wurde.

Unter Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax ist das PFS im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab statistisch signifikant verlängert.

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 nicht symptombezogen, sondern 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.

Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind für die Interpretation potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, die Krankheitsprogression gemäß Definition in der Studie mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Aus den vorliegenden Daten der Studie GLOW geht nicht hervor, dass das unter Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax verlängerte PFS mit einer Verbesserung der Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) oder Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie GLOW mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der FACIT-Fatigue erhoben.

Für den Endpunkt Diarrhö, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, ergibt sich ein Nachteil für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax.

Für die anderen Endpunkte ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt werden hinsichtlich der Symptomatik weder positive noch negative Effekte für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax abgeleitet.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wird in der Studie GLOW mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Symptomatik sowie des Gesundheitszustands wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie GLOW wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Es zeigt sich für keine der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zeigen sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder positive noch negative Effekte für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei allen Teilnehmenden der Studie GLOW traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbruch aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Für die Endpunkte Blutungen (UE), Blutungen (schwere UE) Herzerkrankungen (schwere UE), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen werden jedoch in den Gesamtraten der SUE und schweren UE berücksichtigt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen liegt für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax weder ein Vor- noch ein Nachteil vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax liegen aus der Studie GLOW Ergebnisse im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und den Nebenwirkungen vor.

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie GLOW heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab.

Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich weder positive noch negative Effekte für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax weder ein Vor- noch ein Nachteil vor.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt insgesamt eine geringe Präzision der Ergebnisse zu den Endpunkten vor.

In der Gesamtschau wird für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind, kein Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt.

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht

vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und für Erwachsene mit genetischen Risikofaktoren legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels „Imbruvica“ mit dem Wirkstoff Ibrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Imbruvica in Kombination Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab sowie mit Einschränkungen auf bestimmte Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie mit FCR, BR, ClbR oder ClbO.

Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Teilpopulationen gebildet werden:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind
- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Zu Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer Teilpopulation der Studie GLOW zum Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich weder positive noch negative Effekte für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax weder ein Vor- noch ein Nachteil vor.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt insgesamt eine geringe Präzision der Ergebnisse zu den Endpunkten vor.

In der Gesamtbewertung wird kein Zusatznutzen für Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab festgestellt.

Zu Patientengruppe b)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

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

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Zanubrutinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 15. Juni 2023).

Wie bereits zu dem Beschluss zu Zanubrutinib festgestellt worden war, ist die Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten bezogen auf die Gesamtpopulation aller Erwachsener mit neu diagnostizierter CLL, bei geringen Unsicherheiten, in der Größenordnung plausibel.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imbruvica (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Juli 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und 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. Juli 2023).

Zur Kostendarstellung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax wird die in Abschnitt 5.1 der Fachinformation zitierte Studie CLL3011 herangezogen.

Zur Kostendarstellung von Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab wurden vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen die Publikationen von Fischer K. et al.², Eichhorst, B., et al.³, und Goede, V., et al.⁴ herangezogen. Die Angaben zur Behandlungsdauer (6 Zyklen) basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Rituximab. Laut Fachinformation von Rituximab wird Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie über insgesamt 6 Zyklen verabreicht.

Behandlungsdauer:

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/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Jahr (Zyklus 1-13) ⁵				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Venetoclax	<u>Zyklus 4</u> 1 x täglich für je 7 Tage in 4 Dosierungsschritten	28	1	28

² Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3209-16 <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.2688>

³ Eichhorst, B., et al., First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):928-942

⁴ Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

⁵ Ein Zyklus umfasst 28 Tage.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>Zyklus 5-13</u> kontinuierlich 1 x täglich	253	1	253
2. Jahr (Zyklus 14-15)				
Ibrutinib	kontinuierlich 1 x täglich	55	1	55
Venetoclax	kontinuierlich 1 x täglich	55	1	55
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib Monotherapie				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab ⁶	<u>Zyklus 1:</u> ⁵ Tag 1 und 2 <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1	6	<u>Zyklus 1:</u> 2 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	7
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1, 2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6 ⁷	6	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	9
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] ⁸				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages- Zyklus	6	3	18

⁶ In Zyklus 1 wird die Rituximab-Dosis an 2 Tagen appliziert (50 mg/m² an Tag 1, 325 mg/m² an Tag 2)

⁷ Die erste Dosis Obinutuzumab wurde zwischen Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) aufgeteilt.

⁸ Eichhorst, B., et al., First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):928-942

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6	3	18
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab⁹</i>				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab¹⁰</i>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Obinutuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 + 2, 8 und 15 <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1, jeweils eines 28-Tages-Zyklus	6	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	9

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹¹.

⁹ Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group.

J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3209-16

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.2688>

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

¹¹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
1. Jahr (Zyklus 1-13)					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Venetoclax	<u>Zyklus 4</u>				
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	7,0	14 x 10 mg
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	7,0	7 x 50 mg
	100 mg	100 mg	100 mg	7,0	7 x 100 mg
	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	7,0	14 x 100 mg
	<u>Zyklus 5-13</u>				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	253,0	1012 x 400 mg
2. Jahr (Zyklus 14-15)					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	55,0	55 x 420 mg
Venetoclax	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	55,0	220 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib Monotherapie					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1</u>	<u>Zyklus 1</u>	<u>Zyklus 1</u>	7,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
	Tag 1: 50 mg/m ² Tag 2: 325 mg/m ²	Tag 1: 95 mg Tag 2: 617,5 mg	Tag 1: 1 x 100 mg Tag 2: 2 x 100 mg + 1 x 500 mg		
	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ²	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg		
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Obinutuzumab	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8 + 15: 1000 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8 + 15: 1000 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	1 x 1 000 mg	9,0	8 x 1 000 mg
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18,0	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	18,0	18 x 500 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² <u>Zyklus 2 – 6</u> Tag 1: 500 mg/m ²	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 – 6</u> Tag 1: 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 – 6</u> Tag 1: 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]					
Bendamustin	90 mg/m ²	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² <u>Zyklus 2 – 6:</u> 500 mg/m ²	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12,0	228 x 2 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ²	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12,0	228 x 2 mg
Obinutuzumab	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8 + 15: 1000 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8 + 15: 1000 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	1 x 1 000 mg	9,0	8 x 1 000 mg

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 852,87 €	2,00 €	236,41 €	5 614,46 €
Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,95 €	2,00 €	2,99 €	81,96 €
Venetoclax 50 mg	7 FTA	200,46 €	2,00 €	7,48 €	190,98 €
Venetoclax 100 mg	7 FTA	389,63 €	2,00 €	14,96 €	372,67 €
Venetoclax 100 mg	14 FTA	767,97 €	2,00 €	29,93 €	736,04 €
Venetoclax 100 mg	112 FTA	5 926,27 €	2,00 €	239,40 €	5 684,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 852,87 €	2,00 €	236,41 €	5 614,46 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,07 €	2,00 €	69,93 €	676,14 €
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,48 €	2,00 €	350,68 €	3 286,80 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 819,89 €	2,00 €	172,53 €	1 645,36 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	2 649,21 €	2,00 €	253,73 €	2 393,48 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €
Fludarabin 50 mg	1 IFK	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	546,82 €	2,00 €	25,41 €	519,41 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	331,00 €	2,00 €	40,46 €	288,54 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 620,92 €	2,00 €	204,07 €	1 414,85 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	99,35 €	2,00 €	11,15 €	86,20 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	414,39 €	2,00 €	51,01 €	361,38 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	37,73 €	2,00 €	2,51 €	33,22 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, FTA = Filmtabletten, IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2023

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.

Prämedikation:

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) 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.

Im Rahmen einer Prämedikation fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Rituximab sowie Obinutuzumab (in der Kombinationstherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	7,0	48,42 €
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	7,0	3,01 €
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	9,0	64,56 €
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	9,0	3,01 €
Dexamethason ¹² (5 x 4 mg i.v.)	10 ILO à 4 mg	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €	9,0	72,25 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	6,0	48,42 €
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	6,0	48,42 €
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	6,0	48,42 €
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	9,0	64,56 €

¹² Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	9,0	3,01 €
Dexamethason ¹ ² (5 x 4 mg i.v.)	10 ILO à 4 mg	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €	9,0	72,25 €

Diagnostik einer Hepatitis B - Infektion

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Ibrutinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Rituximab, Bendamustin und Obinutuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls erforderlich. Da kein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis B zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Hepatitis B im Beschluss verzichtet.

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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden 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.

¹² Festbetrag

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Ibrutinib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 24. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 18. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 i. V. m. Ziffer 3 des Beschlusses vom 5. Mai 2023 über den Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V (Ibrutinib) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Januar 2023 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 24. April 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Juni 2023 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juni 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juni 2023 übermittelt.

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. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Juni 2023 6. Juni 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Juni 2023 5. Juli 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juli 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken