

**Ibrutinib** (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab)

Beschluss vom: 20. Februar 2020  
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020  
BAnz AT 04.06.2020 B2

gültig bis: unbefristet

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

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

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 sowie vom 21. Juli 2016 entschieden.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Ibrutinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

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

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

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

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

Studie iLLUMINATE: Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Relevante Teilpopulation: Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-77) sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>  Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	73	n.e. 15 (20,5)	72	n.e. 12 (16,7)	1,21 [0,55; 2,68] 0,638

## Morbidität

Endpunkt							
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) erhoben durch IRC<sup>c</sup></b>							
	73	n.a. [n.a.; n.a.] 17 (23,3)		72	22,11 [18,43; 27,70] 43 (59,7)		0,26 [0,15; 0,47] < 0,0001 AD: n.b.
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>							
	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswer- tungs- zeitpunkt <sup>e</sup> MW <sup>f</sup> (SE)	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswer- tungs- zeitpunkt <sup>e</sup> MW <sup>f</sup> (SE)	MD [95%-KI] p-Wert <sup>f</sup>
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) <sup>g</sup>	70	75,78 (14,76)	1,89 (1,29)	65	70,33 (18,00)	5,62 (1,37)	-3,73[-7,43;-0,03], 0,048 Hedges' g: -0,34 [-0,68; 0,00]

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt
Nicht erhoben.

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)<sup>h</sup></b>					
	73	0,26 [0,13; 0,39] 72 (98,6)	71	0,03 [n. b.] 69 (97,2)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>h</sup></b>					
	73	18,79 [11,24; n. b.] 42 (57,5)	71	10,61 [n. b.] 27 (38,0)	0,52 [0,28; 0,97]; 0,040
<i>Subgruppen nach Geschlecht</i>					
Frauen	29	27,6 [15,0; n. b.] 14 (48,3)	22	n. e. [3,7; n. b.] 10 (45,5)	0,24 [0,07; 0,87]; 0,029
Männer	44	13,6 [6,9; 42,3] 28 (63,6)	49	10,6 [n. b.] 17 (34,7)	0,69 [0,32; 1,47]; 0,335
Interaktion: 0,031					
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>h</sup></b>					
	73	6,24 [3,22; 7,59] 58 (79,5)	71	2,79 [0,95; 4,04] 55 (77,5)	0,48 [0,31; 0,73]; < 0,001
<i>Subgruppen nach Geschlecht</i>					
Frauen	29	7,59 [1,9; 24,5] 23 (79,3)	22	1,41 [0,13; 3,71] 20 (90,9)	0,18 [0,07; 0,44]; < 0,001
Männer	44	3,99 [2,0; 7,4] 35 (79,5)	49	2,79 [1,0; 4,6] 35 (71,4)	0,65 [0,38; 1,10]; 0,108
Interaktion: 0,027					
<b>Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoff)<sup>h</sup></b>					
	73	n. e. 19 (26,0)	71	n. e. 10 (14,1)	0,51 [0,17; 1,50]; 0,220

<b>Spezifische UEs<sup>h</sup></b>					
<b>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)<sup>h</sup></b>					
	73	n. e. 18 (24,7)	71	1,02 [0,03; n. b.] 37 (52,1)	0,43 [0,24; 0,76]; 0,004
<b>Schwere Blutungen (modifizierte SMQ)<sup>h</sup></b>					
	73	n. e. 1 (1,4)	71	n. e. 0 (0)	n. b.
<b>Herzerkrankungen (SOC, UEs)<sup>h</sup></b>					
	73	n. e. [22,64; n. b.] 30 (41,1)	71	n. e. 4 (5,6)	5,13 [1,75; 15,06]; 0,003
<b>Schwere Herzerkrankungen (SOC, CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>h</sup></b>					
	73	n. e. 10 (13,7)	71	n. e. 0 (0)	n. b. 0,124 <sup>j</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)<sup>h</sup></b>					
	73	7,46 [4,07; 12,58] 53 (72,6)	71	27,40 [5,19; 27,40] 28 (39,4)	1,19 [0,72; 1,98]; 0,498
<b>Schwere Neutropenie (PT, CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>h</sup></b>					
	73	n. e. [14,85; n. b.] 27 (37,0)	71	5,65 [4,04; n. b.] 35 (49,3)	0,44 [0,25; 0,76]; 0,003
<i>Subgruppen nach Geschlecht</i>					
Frauen	29	n. e. 7 (24,1)	22	4,63 [3,68; n. b.] 13 (59,1)	0,09 [0,02; 0,42]; 0,002
Männer	44	n. e. [5,59; n. b.] 20 (45,5)	49	n. e. [4,21; n. b.] 22 (44,9)	0,66 [0,34; 1,28]; 0,219
Interaktion: 0,018					
<b>Übelkeit (PT, UEs)<sup>h</sup></b>					
	73	n. e. [n. b.] 9 (12,3)	71	n. e. [n. b.] 18 (25,4)	0,25 [0,10; 0,64]; 0,004
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)<sup>h</sup></b>					
	73	12,94 [5,52; n. b.] 38 (52,1)	71	n. e. [n. b.] 15 (21,1)	2,00 [1,07; 3,76]; 0,031

- <sup>a</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik
- <sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- <sup>c</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; 1. Datenschnitt
- <sup>d</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden (d. h. Werte zu Studienbeginn und mindestens einen post Baseline aufwiesen); die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- <sup>e</sup> Beobachtungsende bei Krankheitsprogression oder Studienende (mediane Beobachtungsdauer 40,1 Monate vs. 21,0 Monate)
- <sup>f</sup> MMRM mit Behandlung, Visite und Baselinewert als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt
- <sup>g</sup> Eine positive Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.
- <sup>h</sup> Beobachtung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (mediane Beobachtungsdauer 40,5 vs. 6,1 Monate)
- <sup>i</sup> modifizierte SMQ "Blutungsbegriffe": umfasst alle schwerwiegenden oder schweren (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Blutungen sowie Blutungen des zentralen Nervensystems jeglichen Schweregrads; Ereignisse, die auf Laborwerten basieren, sind nicht erfasst
- <sup>j</sup> p-Wert: Log-rank-Test

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR = Hazard Ratio; IRC = Independent Review Committee; KI = Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

Erläuterungen:

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

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

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n.b.: nicht bewertbar

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

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

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

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

ca. 1810 Patienten

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

ca. 810 Patienten

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

ca. 470 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

Imbruvica® (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Januar 2020):

[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 Obinutuzumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ibrutinib	77.914,20 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
<b>Gesamt:</b>	<b>105.959,24 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1.892,40 €
Cyclophosphamid	213,69 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,40 €
<b>Gesamt:</b>	<b>21.963,55 €</b>

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

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9	639 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen	81 €	3	18	1.458 €



	Lösung				
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1.458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ibrutinib	77.914,20 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	105.959,24 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>	
Bendamustin	5.332,80 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,40 €
Gesamt:	25.190,26 €
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>	
Chlorambucil	339,75 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,40 €
Gesamt:	20.197,21 €
<b>Chlorambucil + Obinutuzumab</b>	
Chlorambucil	339,75 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	28.384,79 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9	639 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	77.914,20 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,48 €
Gesamt:	105.959,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Ibrutinib	77.914,20 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9	639 €