

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. MM JJJJ (BAnz AT TT. MM JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Ibrutinib

Beschluss vom: 16. März 2017

In Kraft getreten am: 16. März 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):**

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

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

- a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie CLL3001<sup>1</sup>

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		BR		IBR vs. BR HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
2. Datenschnitt (01.10.2015)	53	n. e. k. A.	53	34,49 [12,56; 34,49] k. A.	0,43 [0,21; 0,89]; 0,022 <sup>b, c</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben</b>					
1. Datenschnitt (12.01.2015), IRC	53	n. e. k. A.	53	8,6 [k. A] k. A.	0,243 [0,14; 0,42]; < 0,0001 <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur Verbesserung<sup>e, f</sup></b>					
Fatigue	53	n. e. 25 (47,2)	53	n. e. 25 (47,2)	1,0 [0,57; 1,73]; 0,987
Übelkeit und Erbrechen	53	n. e. 11 (20,8)	53	n. e. 6 (11,3)	1,93 [0,72; 5,23]; 0,194
Schmerzen	53	n. e. 20 (37,7)	53	n. e. 21 (39,6)	0,97 [0,53; 1,79]; 0,921
Dyspnoe	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 18 (34,0)	0,93 [0,48; 1,83]; 0,841
Schlaflosigkeit	53	19,6 26 (49,1)	53	4,0 28 (52,8)	0,97 [0,57; 1,65]; 0,902
Appetitverlust	53	n. e. 14 (26,4)	53	n. e. 17 (32,1)	0,87 [0,43; 1,76]; 0,687
Obstipation	53	n. e. 9 (17,0)	53	n. e. 14 (26,4)	0,63 [0,27; 1,46]; 0,283
Diarrhö	53	n. e. 10 (18,9)	53	n. e. 5 (9,4)	2,09 [0,72; 6,13]; 0,177
<b>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>e, f</sup></b>					
Fatigue	53	6,5 [k. A.] 32 (60,4)	53	7,1 [k. A.] 29 (54,7)	1,19 [0,72; 1,97]; 0,498

<sup>1</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A16-60).

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		BR		HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%- KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Übelkeit und Erbrechen	53	11,4 [k. A.] 26 (49,1)	53	n. e. 19 (35,8)	1,56 [0,87; 2,82]; 0,140
Schmerzen	53	n. e. 22 (41,5)	53	13,9 [k. A.] 26 (49,1)	0,81 [0,46; 1,44]; 0,474
Dyspnoe	53	n. e. 21 (39,6)	53	n. e. 15 (28,3)	1,57 [0,81; 3,05]; 0,180
Schlaflosigkeit	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 12 (22,6)	1,44 [0,68; 3,04]; 0,341
Appetitverlust	53	n. e. 17 (32,1)	53	n. e. 16 (30,2)	1,11 [0,56; 2,20]; 0,767
Obstipation	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 10 (18,9)	1,68 [0,76; 3,71]; 0,197
Diarrhö	53	n. e. 15 (28,3)	53	n. e. 19 (35,8)	0,78 [0,40; 1,54]; 0,473
<b>FACIT-Fatigue – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>f, g</sup></b>					
	53	14,5 [k. A.] 27 (50,9)	53	n. e. 25 (47,2)	1,23 [0,71; 2,12]; 0,456
<b>FACIT-Fatigue – Zeit bis zur Verbesserung<sup>f, g</sup></b>					
	53	6,5 [k. A.] 34 (64,2)	53	2,9 [k. A.] 33 (62,3)	0,96 [0,60; 1,55]; 0,869
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)<sup>f</sup> – Zeit bis zur Verschlechterung</b>					
MID 7 mm	53	n. e. 24 (45,3)	53	9,0 [k. A.] 29 (54,7)	0,80 [0,47; 1,38]; 0,428
MID 10 mm	53	n. e. 21 (39,6)	53	12 27 (50,9)	0,72 [0,41; 1,28]; 0,264
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)<sup>f</sup> – Zeit bis zur Verbesserung</b>					
MID 7 mm	53	5,8 [k. A.] 33 (62,3)	53	6,5 [k. A.] 29 (54,7)	1,18 [0,72; 1,95]; 0,508
MID 10 mm	53	11,1 [k. A.] 29 (54,7)	53	14,6 [k. A.] 27 (50,9)	1,10 [0,65; 1,86]; 0,715
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen – Zeit bis zur Verbesserung<sup>e, f</sup></b>					
globaler Gesund- heitszustand	53	8,3 [k. A.] 28 (52,8)	53	14,7 [k. A.] 27 (50,9)	1,13 [0,67; 1,92]; 0,654

	Ibrutinib + BR		BR		IBR vs. BR
Endpunkt- kategorie Endpunkt	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%- KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Rollenfunktion	53	n. e. 23 (43,4)	53	n. e. 23 (43,4)	1,0 [0,56; 1,78]; > 0,999
emotionale Funktion	53	n. e. 22 (41,5)	53	n. e. 19 (35,8)	1,22 [0,66; 2,26]; 0,521
körperliche Funktion	53	n. e. 20 (37,7)	53	n. e. 22 (41,5)	0,91 [0,49; 1,66]; 0,746
kognitive Funktion	53	n. e. 19 (35,8)	53	n. e. 18 (34,0)	1,06 [0,56; 2,01]; 0,867
soziale Funktion	53	n. e. 24 (45,3)	53	n. e. 21 (39,6)	1,22 [0,68; 2,19]; 0,508
<b>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>e, f</sup></b>					
globaler Gesund- heitszustand	53	n. e. 17 (32,1)	53	n. e. 19 (35,8)	0,89 [0,46; 1,72]; 0,737
Rollenfunktion	53	8,5 [k. A.] 29 (54,7)	53	n. e. 22 (41,5)	1,46 [0,84; 2,55]; 0,179
emotionale Funktion	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 17 (32,1)	0,97 [0,49; 1,92]; 0,931
körperliche Funktion	53	n. e. 21 (39,6)	53	n. e. 24 (45,3)	0,85 [0,47; 1,53]; 0,595
kognitive Funktion	53	n. e. 23 (43,4)	53	n. e. 23 (43,4)	1,09 [0,61; 1,94]; 0,771
soziale Funktion	53	n. e. 16 (30,2)	53	7,1 [k. A.] 27 (50,9)	0,54 [0,29; 0,996]; 0,049
<b>Nebenwirkungen<sup>h</sup></b>					
UE <i>ergänzend</i>	52	0,1 <sup>i</sup> [k. A.] 51 (98,1)	53	0,2 <sup>i</sup> [k. A.] 52 (98,1)	–
SUE	52	13,4 <sup>i</sup> [k. A.] 37 (71,2)	53	11,4 <sup>i</sup> [k. A.] 25 (47,2)	0,96 [0,57; 1,62]; 0,874 <sup>j</sup>
Abbruch wg. UE	vorgelegte Daten unvollständig <sup>k</sup>				
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	52	2,3 <sup>i</sup> [k. A.] 46 (88,5)	53	1,6 <sup>i</sup> [k. A.] 48 (90,6)	0,67 [0,44; 1,02]; 0,064 <sup>j</sup>

a: HR, 95 %-KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Refraktärität auf Purinanaloga und Anzahl der Vortherapien.

b: Ergebnis nach Zensierung bei Behandlungswechsel HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,17; 0,73]; 0,004

c: Effekt zum 1. Datenschnitt (12.01.2015): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,18; 0,88]; 0,022

d: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.

e: Zeit bis zur Verschlechterung / Verbesserung des Scores um ≥ 10 Punkte ggü. dem Ausgangswert

f: verwendeter Datenschnitt: 12.01.2015

g: Zeit bis zur Verschlechterung / Verbesserung des Scores um  $\geq 3$  Punkte ggü. dem Ausgangswert

h: verwendeter Datenschnitt: 01.10.2015

i: Berechnung des IQWiG der Wochenangaben in Monate

j: HR, 95 %-KI und p-Wert aus nicht stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell

k: Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen ausschließlich Angaben zum Abbruch von Ibrutinib oder Placebo vor, nicht jedoch für die BR-Komponente beider Arme (Ergebnisse nicht statistisch signifikant; HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,15; 1,01]; 0,052). Angaben zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten einer Behandlungsgruppe liegen nicht vor.

Verwendete Abkürzungen:

BR: Bendamustin + Rituximab; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

- b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

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

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

- a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

und

- b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

ca. 1 500 bis 5 600 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: 6. Februar 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003791/WC500177775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA®) soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ibrutinib	81 679,52 €
Bendamustin	5 331,90 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	109 316,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>2</sup>	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5 331,90 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	27 636,68 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	334,30 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	22 639,08 €
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 902,75 €
Cyclophosphamid	228,66 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	24 436,19 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15.02.2017)

<sup>2</sup> Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt	1 398 €				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt	1 398 €				
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
<b>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)</b>					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt	3 342 €				

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 in Kraft.**

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken