

IQWiG-Berichte – Nr. 272

**Ibrutinib –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G14-11
Version: 1.0
Stand: 27.01.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ibrutinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.10.2014

Interne Auftragsnummer:

G14-11

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Richard Schlenk, Universitätsklinikum Ulm

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Gloria Hanke
- Christiane Balg
- Andreas Gerber-Grote
- Min Zhou

Schlagwörter: Ibrutinib, Leukämie – B-Zell- – Chronische, Medizinische Versorgungskosten

Keywords: Ibrutinib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Health Care Costs

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A.....	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten.....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	11
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	11
4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B.....	12
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)	12
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
4.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	12
4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3).....	15
4.2.1 Behandlungsdauer	15
4.2.2 Verbrauch	15
4.2.3 Kosten.....	15
4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	15
4.2.5 Jahrestherapiekosten.....	16
4.2.6 Versorgungsanteile	16

4.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	16
5	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	17
6	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	18
6.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	18
6.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	18
6.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	19
6.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
6.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
7	Literatur	22
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ibrutinib (Anwendungsgebiet A)	10
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ibrutinib (Anwendungsgebiet B)	16
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)	19
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient (Anwendungsgebiete A und B)	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLL	chronische lymphatische Leukämie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCL	mantle cell lymphoma (Mantelzell-Lymphom)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Ibrutinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind (Anwendungsgebiet A). Außerdem ist Ibrutinib indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) (Anwendungsgebiet B). Damit ist Ibrutinib ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber stand der/die Berater/-in im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen zur Verfügung. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind [1].

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CLL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation von Ibrutinib [2].

Laut Fach- und Gebrauchsinformation besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit CLL, die

- mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), oder
- mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind und bei denen Ibrutinib als Erstlinientherapie angewendet wird (Population 2).

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten. Zunächst ermittelt der pU die Anzahl der Patienten, die im Jahr 2014 eine Erstlinientherapie erhalten. Davon ausgehend werden zum einen die Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation (Population 2), zum anderen die Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), berechnet. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden näher erläutert.

Patienten in Erstlinientherapie

Zunächst wird die Inzidenz der CLL für das Jahr 2014 geschätzt. Dazu dienen Daten epidemiologischer Krebsregister einiger deutscher Bundesländer aus den Jahren 1998 bis 2012 [3-5]. Daraus ergeben sich altersstandardisierte Inzidenzraten, die auf die deutsche Bevölkerung angewendet werden. Es resultieren 3132 bis 3915 Patienten, die im Jahr 2014 neu an einer CLL erkranken. Zur Bestimmung der Prävalenz der CLL dienen 2 Routinedatenanalysen für die Diagnosejahre 2000 sowie 2007 bis 2008 [6,7], außerdem eine Publikation von Orphanet [8]. Die Prävalenzraten werden auf die deutsche Bevölkerung übertragen. Es resultieren zwischen 21 793 und 39 954 Patienten mit CLL, die im Jahr 2014 in Deutschland leben.

Patienten, die im Jahr 2014 erstmalig eine Therapie erhalten, ergeben sich aus den 2014 neu erkrankten Patienten, die unmittelbar behandlungsbedürftig sind, und den in Vorjahren erkrankten Patienten, die zunächst ohne medikamentöse Therapie abwartend beobachtet wurden (watch & wait) und im Jahr 2014 erstmalig behandlungsbedürftig werden. Der pU

berechnet die Anteile der unmittelbar Behandlungsbedürftigen (aktive, symptomatische Erkrankung: 23,3 %) und der nicht unmittelbar Behandlungsbedürftigen (inaktive, asymptomatische Erkrankung: 76,7 %) nach Diagnosestellung. Grundlage der Berechnung ist eine Befragung verschiedener Behandlungszentren aus dem Jahr 2011 [9].

Die in Vorjahren erkrankten Patienten, die im Jahr 2014 behandlungsbedürftig werden, berechnet der pU folgendermaßen: Zunächst werden die für das Jahr 2014 neu Erkrankten von der Prävalenz subtrahiert. Der pU geht davon aus, dass jährlich 4,5 % der ohne medikamentöse Therapie abwartend beobachteten Patienten (watch & wait) erstmalig behandlungsbedürftig werden [10]. Der pU weist 1569 bis 2534 Patienten mit CLL aus, die im Jahr 2014 eine Erstlinientherapie erhalten.

Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation (Population 2)

Der pU beziffert den Anteil der erstmalig behandelten Patienten, bei denen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt, mit 13,2 %. Dazu dienen ihm Daten, die im Rahmen einer klinischen Studie im Zeitraum von 2003 bis 2006 erhoben wurden [11]. Der pU geht davon aus, dass alle Patienten mit diesen beiden genetischen Veränderungen nicht für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen. Für die GKV-Patienten in der Zielpopulation ermittelt der pU einen Anteil von 86,5 %. Es resultieren 179 bis 289 gesetzlich versicherte Patienten.

Patienten mit mindestens einer vorangehenden Therapie (Population 1)

Zur Ermittlung der Patientenzahl in Population 1 berücksichtigt der pU insgesamt 7 Therapielinien. Dabei nimmt er an, dass die Inzidenz der Vorjahre der im Jahr 2014 entspricht. Der pU berechnet zunächst die Anzahl der Patienten, die auf die Erstlinientherapie refraktär reagieren (1) oder ein Rezidiv erleiden (2) und weist diese, abzüglich aller verstorbenen Personen, als Patienten in Zweitlinientherapie aus. Daraufaufgehend ermittelt der pU jeweils die Anzahl der Patienten einer Dritt- bis Siebtlinientherapie (3) und summiert im Anschluss die Patienten aller Therapielinien. Die Schritte werden im Einzelnen erläutert:

- 1) Um die Anzahl der Patienten zu ermitteln, die kein Ansprechen auf ihre Erstlinientherapie zeigen, werden die Patienten zunächst den entsprechenden Erstlinientherapien zugeteilt, die gemäß Leitlinie empfohlen sind [12]. Dazu werden die Patienten in die Allgemeinzustände „fit“ (58 %), „unfit“ (26 %) und „gebrechlich“ (16 %) unterteilt. Die Daten der Anteile entstammen einer Befragung verschiedener Behandlungszentren aus dem Jahr 2011 [9]. Die Patienten werden weiter unterteilt in die Populationen „ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation“ (86,8 %) und „mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation“ (13,2 %) [11]. Für diese 6 Subpopulationen mit unterschiedlichen Therapieoptionen wird das Gesamtansprechen (overall response) angegeben. Die Daten zur Berechnung des jeweiligen Gesamtansprechens einer Therapie bezieht der pU aus mehreren klinischen Studien, die im Zeitraum von 1999 bis 2011 durchgeführt wurden [13-18]. Die Summe aller Patienten ohne Gesamtansprechen ergibt die Anzahl der Patienten mit refraktärer CLL nach Erstlinientherapie.

- 2) Um die Anzahl der Patienten zu ermitteln, die ein Rezidiv nach Erstlinientherapie erleiden, unterteilt der pU die Patienten analog zum Vorgehen in Schritt 1. Für jede Erstlinientherapie erfolgt zusätzlich zum Gesamtansprechen eine Angabe zum progressionsfreien Überleben (progression-free survival) sowie zum Gesamtüberleben (overall survival). Die Daten zur Berechnung der Angaben bezieht der pU aus mehreren klinischen Studien, die im Zeitraum von 1999 bis 2011 durchgeführt wurden [13-18]. Die Patienten mit rezidivierter CLL im Jahr 2014 werden für jede Erstlinientherapie separat wie folgt berechnet: Unter der Annahme einer jährlich konstanten Anzahl von Patienten in Erstlinientherapie ermittelt der pU diejenigen Patienten, die in den Vorjahren therapiert wurden und ein Therapieansprechen erlangt haben (alle Patienten mit Gesamtansprechen). Der Betrachtungszeitraum beläuft sich dabei je nach Erstlinientherapie auf 2 oder 3 Jahre. Von der berechneten Anzahl werden jene Patienten ausgewiesen, die im Jahr 2014 noch in Remission sind, sowie jene, die ein Rezidiv erleiden. Die Anteile dazu lassen sich anhand der therapieindividuellen Angabe des progressionsfreien Überlebens ableiten [13-18]. Des Weiteren berechnet der pU anhand der therapieindividuellen Angabe des Gesamtüberlebens den Anteil von Patienten, der jährlich verstirbt [13-18]. Von den Patienten, die im Jahr 2014 ein Rezidiv erleiden, werden die Patienten abgezogen, die im Jahr 2014 versterben.
- 3) Zur Ermittlung der Patienten mit refraktärer oder rezidivierter CLL nach einer Zweit- bis Siebtlinientherapie unterteilt der pU die Patienten ausschließlich nach Mutationsstatus. Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation ergeben sich aus der Summe der Patienten, die bereits in der Vortherapie keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation hatten und refraktär reagieren oder ein Rezidiv erleiden. Gleiches gilt für jene mit einer der genetischen Veränderungen. Für jede Therapielinie berechnet der pU jeweils die Anzahl Patienten mit refraktärer und rezidivierter CLL sowie verstorbene Patienten.

Die Summe der Patienten in Zweit- bis Siebtlinientherapie wird als die Anzahl erwachsener Patienten mit CLL ausgewiesen, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1). Es resultieren 2104 bis 3397 gesetzlich versicherte Patienten (Population 1).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das methodische Vorgehen des pU zur Ermittlung der Zielpopulation ist insgesamt nachvollziehbar, wenngleich die Beschreibung des Rechenweges mangelhaft ausformuliert wurde. Bei der Berechnung ist an mehreren Stellen von Unsicherheit auszugehen. Es ist anzunehmen, dass die GKV-Zielpopulation größer ist. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen.

Patienten in Erstlinientherapie

Die Angabe der Inzidenz der CLL beruht auf Daten epidemiologischer Landeskrebsregister [3-5]. Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) bleiben bei der Berechnung – obwohl vom pU genannt – unberücksichtigt. Auf Grundlage der Prognose des RKI für die Inzidenz der Leukämie im Jahr 2014 und des vom RKI angegebenen Anteils der CLL an dieser lässt sich

für das Jahr 2014 eine Inzidenz der CLL von 4522 ermitteln [19]. Die Einschätzung des pU zur Inzidenz stellt somit eine Unterschätzung dar. Bei der Angabe der Prävalenz der CLL beruht die untere Spanne auf Angaben des Orphanet-Reports. Dieser gibt eine Prävalenz von 2,7 Fällen pro 100 000 Einwohner an [8]. Die Daten beziehen sich auf ganz Europa, sodass die Übertragbarkeit auf Deutschland nicht sichergestellt ist. Die zwei weiteren Quellen, die auf Daten aus Deutschland beruhen, weisen eine deutlich höhere Prävalenz aus: 4,53 sowie 4,95 pro 100 000 Einwohner [6,7], sodass davon auszugehen ist, dass die Prävalenz eher höher liegt.

Die Anzahl der Patienten mit CLL, die nach einer Diagnose ohne medikamentöse Therapie abwartend beobachtet und im Jahr 2014 erstmalig behandlungsbedürftig werden, ist mit Unsicherheit behaftet. Der Prävalenzpool, den der pU ermittelt und aus dem er Anteile der erstmalig behandlungsbedürftigen Patienten berechnet, umfasst auch jene Patienten, die bereits mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. Dieser Aspekt bleibt vom pU unberücksichtigt.

Die Studie von Dighiero et al. (1998) [10] zur Ermittlung des Anteils von Erstlinientherapiepatienten, die vom asymptomatischen in den symptomatischen Zustand übergehen, ist nur bedingt verwendbar. Erstens werden in dieser Studie ausschließlich Patienten in Stadium Binet A betrachtet. Zweitens handelt es sich um eine randomisierte klinische Studie. Epidemiologische Daten können aus dieser Studienart jedoch nur bedingt herangezogen werden. Ein- und Ausschlusskriterien können so gesteuert sein, dass eine Selektion der Patienten stattfindet und eine Generalisierbarkeit fraglich ist. -Drittens handelt es sich um bereits ältere Daten mit Einschluss der Patienten in die Studie zwischen 1980 und 1985. Zusätzlich ist die Berechnung des Anteils nicht bis ins Detail nachvollziehbar. Aufgrund dieser Punkte ist die generelle Übertragbarkeit auf alle therapienaiven Patienten mit CLL nicht sichergestellt. Der jährliche Anteil von 4,5 %, der laut pU aus der Population von Patienten, die ohne medikamentöse Therapie abwartend beobachtet werden, ein Rezidiv erleidet, kann auch größer sein. Aufgrund mangelnder Datenlage findet er in dieser Nutzenbewertung für die weitere Berechnung dennoch Berücksichtigung.

Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation (Population 2)

Bei der Berechnung der Population 2 beruht der Anteil der Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation ausschließlich auf den Daten einer Quelle, obwohl weitere genannt werden. Die Auswahl dieser Publikation wird nicht begründet und ist nicht nachvollziehbar.

Patienten mit mindestens einer vorangehenden Therapie (Population 1)

Bei der Stratifizierung der Patienten anhand ihres Allgemeinzustands gibt der pU für die Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (gebrechliche Patienten) einen Anteil von 16 % an. Dieser setzt sich jedoch aus Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (7 %) und Patienten zusammen, zu denen in der Studie von Zoellner et al. (2012) keine Angaben gemacht wurden (9 %) [9]. Die Annahme, dass letztere in einem schlechten Allgemeinzustand sind, wird vom pU nicht begründet.

Bei der Ermittlung der Patienten, die nach Erstlinientherapie eine refraktäre oder rezidierte CLL haben, ist die Berechnung der Anteile des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens teilweise nicht nachvollziehbar. Des Weiteren entstammen die Daten zum Gesamtansprechen, progressionsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben randomisierten klinischen Studien. Für die körperlich gebrechlichen Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben, werden keine Quellen zum Gesamtansprechen, progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben angegeben. Gleiches gilt für alle Patienten mit CLL in Zweit- bis Siebtlinientherapie, unabhängig vom Allgemeinzustand.

Für die Berechnung der Patienten in Zweit- bis Siebtlinientherapie berücksichtigt der pU ausschließlich die Patienten, die er in seiner vorherigen Berechnung als Patienten mit refraktärer oder rezidivierter CLL nach Erstlinientherapie ermittelt hat. Diese Berechnung bezieht sich auf einen Zeitraum von maximal 3 Jahren. Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben und zunächst ohne medikamentöse Therapie abwartend beobachtet werden, bleiben in der weiteren Berechnung unberücksichtigt (zum Beispiel: fitte Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, Therapie Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab: nach 3 Jahren sind noch 65 % der Patienten in Remission [Modul 3A des Dossiers, Seite 52]). Diese Patienten können im späteren Krankheitsverlauf erneut behandlungsbedürftig werden und damit der GKV-Zielpopulation zugerechnet werden. An dieser Stelle ist davon auszugehen, dass die vom pU ermittelte Anzahl der Patienten in Zweit- bis Siebtlinientherapie deutlich unterschätzt wird.

Eine Abschätzung der Zielpopulation nach Fach- und Gebrauchsinformation gestaltet sich für beide Teilpopulationen schwierig. Dies ist einerseits in der Unsicherheit der herangezogenen Quellen als auch in den vom pU gewählten Ausgangswerten der Berechnungen begründet. Andererseits ist der Behandlungsverlauf, der teils eine Zeit der abwartenden Beobachtung vor der Erstlinientherapie und vor den Folgetherapien einschließt, vom pU in seinen Berechnungen nicht angemessen berücksichtigt worden. Dies hat für die beiden Populationen zur Konsequenz:

- Die Anzahl der Patienten mit CLL, die nach der Fach- und Gebrauchsinformation mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), liegt nach Aussage des pU zwischen 2104 und 3397 Patienten. Diese Anzahl ist mit hoher Unsicherheit behaftet. Es ist anzunehmen, dass die GKV-Zielpopulation größer ist. Nach Aussage des pU des Wirkstoffes Idelalisib liegt die Anzahl der Patienten zwischen 1899 und 7477. Mit Bezug auf die Dossierbewertung von Idelalisib [20] ist der untere Wert als deutliche Unterschätzung anzusehen und davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten ist.
- Die Anzahl der Patienten mit CLL, bei denen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt und Ibrutinib zur Erstlinientherapie indiziert ist (Population 2), liegt nach Aussage des pU zwischen 179 und 289. Diese Anzahl ist mit Unsicherheit verbunden. Sie kann auch tendenziell höher liegen.

Unter Berücksichtigung des vom pU des Wirkstoffes Idelalisib ausgewiesenen oberen Werts der Spanne resultieren für die gesamte GKV-Zielpopulation 2283 bis 7766 gesetzlich versicherte Patienten. Diese Angabe ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet in den zukünftigen Jahren einen tendenziellen Anstieg der Zielpopulation, den er mit der Alterung der Bevölkerung begründet. Dies ist nachvollziehbar.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation.

Für die Therapie mit Ibrutinib nimmt der pU grundsätzlich eine dauerhafte Behandlung an. Laut Fach- und Gebrauchsinformation soll die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden“ [2]. Der pU gibt eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation.

In der Fachinformation wird eine Dosis von 420 mg (3 Kapseln) 1-mal täglich empfohlen [2].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ibrutinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2014 wieder.

Bei seiner Berechnung setzt er nicht die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße an. Aus diesem Grund ergibt sich eine Abweichung der Jahrestherapiekosten pro Patient.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind [2].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ibrutinib (Anwendungsgebiet A)

Wirkstoff- gruppe	Bezeichnung der Patientengruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahresthe- rapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in €	Jahresthe- rapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in €
Ibrutinib	Zielpopulation gesamt	96 232,13	219 697 952,77 bis 354 711 631,17 (2283 bis 3686 Patienten)	96 063,34 ^a	219 312 605,22 bis 746 027 898,44 (2283 bis 7766 Patienten) ^b
	davon: Erwachsene vorbehandelte Patienten mit CLL		davon: 202 472 401,50 bis 326 900 545,60 (2104 bis 3397 Patienten)		davon: 202 117 267,36 bis 718 265 593,18 (2104 bis 7477 Patienten) ^c
	Erwachsene nicht vorbehandelte Patienten mit CLL mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind		17 225 551,27 bis 27 811 085,57 (179 bis 289 Patienten)		17 195 337,86 bis 27 762 305,26 (179 bis 289 Patienten) ^d

a: Entspricht der wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgröße.

b: Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Diese Spanne setzt sich aus Angaben des pU des Wirkstoffes Idelalisib [20] sowie aus Angaben des pU des dieser Bewertung zugrunde liegenden Dossiers zusammen.

c: Der obere Wert der Spanne entspricht den Angaben des pU des Wirkstoffes Idelalisib. Die Angabe des pU des dieser Bewertung zugrunde liegenden Dossiers für die Gruppe der vorbehandelten Patienten mit CLL (Population 1) wird als deutlich unterschätzt angesehen, daher wurden Patientenzahlen übernommen, die der pU des Wirkstoffes Idelalisib angegeben hat. Diese Angabe ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Mit Bezug auf die Dossierbewertung von Idelalisib [20] ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten ist.

d: Angabe des pU. Diese Patientenzahl ist mit Unsicherheit verbunden, sie kann auch tendenziell höher liegen.

CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen;

pU: pharmazeutischer Unternehmer

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Ibrutinib von einem Versorgungsanteil von 99 % aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das methodische Vorgehen des pU zur Ermittlung der Zielpopulation ist insgesamt nachvollziehbar, wenngleich die Beschreibung des Rechenweges mangelhaft ausformuliert wurde. Bei der Berechnung ist an mehreren Stellen von Unsicherheit auszugehen. Es ist anzunehmen, dass die GKV-Zielpopulation größer ist. Zum einen stellt die Einschätzung des pU sowohl zur Inzidenz als auch zur Prävalenz eine Unterschätzung dar. Zum anderen ist die vom pU angegebene Anzahl der Patienten mit CLL, die nach der Fach- und Gebrauchsinformation mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), unterschätzt. Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben und zunächst ohne medikamentöse Therapie abwartend beobachtet werden (Patienten in Remission), finden in der Berechnung des pU keine Berücksichtigung.

Bei der Berechnung der Kosten wählt der pU nicht die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße von Ibrutinib. Aus diesem Grund ergibt sich eine Abweichung der Jahrestherapiekosten pro Patient. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung dennoch plausibel.

4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B

4.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das MCL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation von Ibrutinib [2].

Laut Fach- und Gebrauchsinformation besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL.

4.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten. Zunächst wird die Inzidenz des MCL für das Jahr 2014 geschätzt. Anhand einer bibliografischen Recherche identifiziert der pU drei internationale Studien und ermittelt einen Anteil des MCL am Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) von 3,6 bis 4,9 % [21-23]. Als Nächstes bestimmt der pU auf Grundlage von Daten des RKI die Anzahl der Neuerkrankungen des NHL im Jahr 2014 mit 13 922 [24]. Von dieser weist er 501 bis 686 Patienten aus, die am MCL erkrankt sind.

Im nächsten Schritt werden die Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL für das Jahr 2014 ermittelt. Die Anzahl der im Jahr 2014 neu erkrankten Patienten bilden dabei den Ausgangspunkt. Der pU teilt die Patienten den entsprechenden Erstlinientherapien zu, die gemäß Leitlinie empfohlen sind [25]. Dazu erfolgt als erstes eine Unterteilung in jüngere (< 65 Jahre) und ältere Patienten (≥ 65 Jahre). Die Anteile entnimmt der pU den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten des Jahres 2012 publiziert durch das Statistische Bundesamt [26]. Als Nächstes nimmt der pU eine Differenzierung anhand des Allgemeinzustands nach dem Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vor. Grundlage der Berechnung der Anteile ist eine Beobachtungsstudie aus Kanada sowie eine Datenbankanalyse eines niederländischen Krebsregisters [22,27]. Für jede Therapie erfolgt eine Angabe zum Gesamtansprechen, progressionsfreien Überleben sowie zum Gesamtüberleben. Die Daten zur Berechnung der jeweiligen Anteile bezieht der pU aus mehreren klinischen Studien, die im Zeitraum von 1996 bis 2012 durchgeführt wurden [28-38]. Der pU berechnet die Anzahl der Patienten, die auf die Erstlinientherapie refraktär reagieren oder ein Rezidiv erleiden (1) und weist diese, abzüglich aller verstorbenen Personen, als Patienten in Zweitlinientherapie aus. Analog geht der pU für Patienten in der Zweitlinientherapie vor (2) und summiert im Anschluss die ermittelten Patienten beider Therapielinien.

- 1) Die Berechnung der Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL erfolgt für jede Therapie separat anhand folgender Schritte: Zunächst werden die Patienten mit Gesamtansprechen im Jahr 2014 berechnet. Davon ausgehend werden als erstes die Patienten mit refraktärem MCL ermittelt. Diese ergeben sich aus den Patienten ohne Gesamtansprechen. Als Nächstes ermittelt der pU die Patienten, die in den vorherigen Jahren therapiert wurden und im Jahr 2014 ein Rezidiv erleiden. Dabei wird eine jährlich konstante Anzahl von Patienten in Erstlinientherapie angenommen. Des Weiteren nimmt der pU an, dass diejenigen Patienten, die ein Gesamtansprechen haben, im weiteren Krankheitsverlauf ein Rezidiv erleiden. Unter diesen Annahmen weist der pU die Anzahl der Patienten mit Gesamtansprechen im Jahr 2014 auch als Patienten mit Rezidiv im Jahr 2014 aus. Als Nächstes berechnet der pU den Anteil von Patienten, der jährlich verstirbt und zieht diesen von der Summe der Patienten mit refraktärem oder rezidiertem MCL ab.

In einem weiteren Schritt ermittelt der pU „jährliche zusätzliche Patienten aus vorherigen Jahren, die im aktuellen Jahr einen Rückfall erleiden (ohne Jahr 1)“ (Modul 3B des Dossiers, Seite 43).

- 2) Die Berechnung der Patienten mit refraktärem und rezidiertem MCL abzüglich der verstorbenen Personen nach Zweitlinientherapie erfolgt nach Aussage des pU analog zur Vorgehensweise in Schritt 1). Des Weiteren ermittelt der pU die jährlich zusätzlichen Patienten aus vorherigen Jahren, die im aktuellen Jahr einen Rückfall nach Zweitlinientherapie erleiden, nach Aussage des pU ebenfalls analog zu Schritt 1).

Es resultieren für diese Zielpopulation 699 bis 953 gesetzlich versicherte Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Ermittlung der Zielpopulation ist sowohl methodisch als auch rechnerisch an mehreren Stellen nicht nachvollziehbar. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen.

Die Angabe des pU zur Inzidenz des NHL für das Jahr 2014 ist nicht nachvollziehbar. Die ausgewiesene Anzahl der am NHL neuerkrankten Patienten stimmt nicht mit den aktuellen Daten des RKI überein. Das RKI prognostiziert in seinem Bericht zu Krebs in Deutschland für das Jahr 2014 insgesamt 17 300 am NHL neuerkrankte Patienten [19]. Legt man den vom pU ermittelten Anteil des MCL von 3,6 bis 4,9 % zugrunde, resultieren 623 bis 853 inzidente Fälle. Die Einschätzung des pU zur Inzidenz stellt somit eine Unterschätzung dar.

Die Anzahl der Patienten, die vom pU als jünger (< 65 Jahre) beziehungsweise älter ($\geq$ 65 Jahre) ausgewiesen werden, ist mit Unsicherheit behaftet. Die Daten des Statistischen Bundesamtes präsentieren das Alter am Tage der Krankenhausaufnahme, welches dem chronologischen Alter entspricht [26]. Entscheidend für die individuelle Therapieentscheidung ist jedoch das biologische Alter [25].

Eine Übertragung des vom pU ermittelten Anteils des Allgemeinzustands nach ECOG-Status auf die deutsche Bevölkerung ist nicht sichergestellt. Die Zahl der in der kanadischen Studie beobachteten Patienten (N = 26) ist nicht repräsentativ. Zudem wurden nur Daten von Patienten in niedrigem Krankheitsstadium (Stadium I und II, Ann-Arbor-Klassifikation) analysiert. Des Weiteren ist die Aktualität des Datensatzes, welcher Patienten seit 1984 beinhaltet, niedrig [27]. Der pU gibt eine Spanne von 92 bis 96 % der Patienten mit MCL an, die einen ECOG-Status von 0 bis 2 haben. In seiner Berechnung der Zielpopulation legt er einen Anteil von 91 % zugrunde, dies ist nicht nachvollziehbar.

Die vom pU ausgewiesene Summe der Patienten, die im Jahr 2014 auf die Erstlinientherapie refraktär reagieren oder ein Rezidiv erleiden, ist fehlerhaft berechnet und als zu klein ausgewiesen.

Die Berechnung der Anteile des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens können teilweise nicht nachvollzogen werden. Des Weiteren entstammen die Daten zum Gesamtansprechen, progressionsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben randomisierten klinischen Studien. Epidemiologische Daten können aus dieser Studienart jedoch nur bedingt herangezogen werden. Ein- und Ausschlusskriterien können so gesteuert sein, dass eine Selektion der Patienten stattfindet und eine Generalisierbarkeit fraglich ist. Aufgrund mangelnder Datenlage finden sie in dieser Nutzenbewertung für die weitere Berechnung dennoch Berücksichtigung.

Die Berechnung der jährlich zusätzlichen Patienten aus vorherigen Jahren, die im aktuellen Jahr einen Rückfall erleiden ist sowohl rechnerisch als auch methodisch nicht nachvollziehbar. Das Anwendungsgebiet ist bereits mit der Berechnung der Patienten, die auf die Therapie refraktär reagieren oder ein Rezidiv erleiden, abgedeckt. Dieser Aspekt gilt für beide vom pU berücksichtigten Therapielinien.

Die Berechnung der Patienten mit refraktärem oder rezidiertem MCL nach Zweitlinientherapie ist rechnerisch nicht nachvollziehbar. Obwohl der pU beschreibt, dass die Berechnung in Schritt 2) analog zu der in Schritt 1) erfolgt, weichen diese voneinander ab.. Des Weiteren begründet der pU nicht, wieso für die Indikation des MCL lediglich insgesamt 2 Therapielinien berücksichtigt werden.

Aus den genannten Kritikpunkten resultiert eine nicht quantifizierbare Unsicherheit der vom pU ausgewiesenen Größe der Zielpopulation. Ausgehend von der Inzidenz des MCL ist diese insgesamt eher unterschätzt. Eine Berechnung der Patientenzahl ist auf Grundlage der vom pU mitgelieferten Daten nicht möglich.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet in den zukünftigen Jahren einen tendenziellen Anstieg der Zielpopulation, den er einerseits mit der Alterung der Bevölkerung begründet. Andererseits erläutert er, dass

durch die Einführung von Ibrutinib ein längeres medianes Gesamtüberleben erreicht werden wird, wodurch die Prävalenz der MCL-Patienten zunimmt. Beides ist nachvollziehbar.

4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

4.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation.

Für die Therapie mit Ibrutinib nimmt der pU grundsätzlich eine dauerhafte Behandlung an. Laut Fach- und Gebrauchsinformation soll die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden“ [2]. Der pU gibt eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr an.

4.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation.

In der Fachinformation wird eine Dosis von 560 mg (4 Kapseln) 1-mal täglich empfohlen [2].

4.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ibrutinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2014 wieder.

Der pU rechnet mit gerundeten Zahlen. Aus diesem Grund ergibt sich eine geringe Abweichung der Jahrestherapiekosten pro Patient sowie für die GKV insgesamt.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind [2].

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ibrutinib (Anwendungsgebiet B)

Wirkstoff- gruppe	Bezeichnung der Patienten- gruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (699 bis 953 Patienten)	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in €
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL	128 085,80 ^a	89 531 974,20 bis 122 065 767,00	128 084,46	- ^b
a: Berechnung des pU beruht auf gerundeten Zahlen. b: Keine Angabe, da Patientenzahl nicht berechenbar ist. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MCL: mantle cell lymphoma (Mantelzell-Lymphom); pU: pharmazeutischer Unternehmer					

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Ibrutinib von einem Versorgungsanteil von 91 % aus.

4.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Ermittlung der Zielpopulation ist sowohl methodisch als auch rechnerisch an mehreren Stellen nicht nachvollziehbar. Die vom pU ausgewiesene Größe der Zielpopulation ist mit einer nicht quantifizierbaren Unsicherheit behaftet und ausgehend von der Inzidenz des MCL insgesamt eher unterschätzt.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind nachvollziehbar und plausibel. Der pU rechnet mit gerundeten Zahlen, wodurch sich eine geringe Abweichung der Jahrestherapiekosten pro Patient ergibt. Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt sind mit einer nicht quantifizierbaren Unsicherheit behaftet und ausgehend von der Inzidenz des MCL insgesamt eher unterschätzt.

5 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

6 Zusammenfassung der Dossierbewertung

6.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet A:

Ibrutinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet B:

Ibrutinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL.

6.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

6.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Ibrutinib	Anwendungsgebiet A: Zielpopulation gesamt	2283 bis 3686 ^a	Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Sie ist wahrscheinlich im oberen Bereich der Spanne 2283 bis 7766 zu erwarten. ^b
	davon: Erwachsene vorbehandelte Patienten mit CLL	davon: 2104 bis 3397 ^a	Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Sie ist wahrscheinlich im oberen Bereich der Spanne 2104 bis 7477 zu erwarten. ^c
	Erwachsene nicht vorbehandelte Patienten mit CLL mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind	179 bis 289 ^a	Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Sie kann auch tendenziell höher liegen.
	Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL	699 bis 953 ^a	Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit einer nicht quantifizierbaren Unsicherheit behaftet und eher unterschätzt.
a: Angabe des pU b: Die Angabe ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Diese Spanne setzt sich aus Angaben des pU des Wirkstoffes Idelalisib [20] sowie aus Angaben des pU des dieser Bewertung zugrunde liegenden Dossiers zusammen. c: Der obere Wert der Spanne entspricht den Angaben des pU des Wirkstoffes Idelalisib. Die Angabe des pU des dieser Bewertung zugrunde liegenden Dossiers für die Gruppe der vorbehandelten Patienten mit CLL (Population 1) werden als deutlich unterschätzt angesehen, daher wurden Patientenzahlen übernommen, die der pU des Wirkstoffes Idelalisib [20] angegeben hat. Diese Angabe ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Mit Bezug auf die Dossierbewertung von Idelalisib [20] ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten ist. CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: mantle cell lymphoma (Mantelzell-Lymphom); pU: pharmazeutischer Unternehmer			

6.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Ibrutinib	Anwendungsgebiet A: Erwachsene vorbehandelte Patienten mit CLL oder erwachsene nicht vorbehandelte Patienten mit CLL mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind	96 232,13 ^a	Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung nachvollziehbar und plausibel. Es ergibt sich eine geringe Abweichung. Diese resultiert aus der Verwendung der wirtschaftlicheren Packungsgröße von Ibrutinib.
	Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL	128 085,80 ^a	Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind nachvollziehbar und plausibel.
a: Angabe des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: mantle cell lymphoma (Mantelzell-Lymphom); pU: pharmazeutischer Unternehmer			

6.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 15.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
2. Janssen. IMBRUVICA 140 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 19.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Tumorzentrum Regensburg. Mantelzell-Lymphome MCL und chronische lymphatische Leukämie: jährliche Neuerkrankungen Oberpfalz und Niederbayern (Einwohner ca: 2 Mio) 2002-2012 [unveröffentlicht]. 2013.
4. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; CLL Chron. lymphat. Leukämie (hist.) [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_hCLL_G.pdf.
5. Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K. Inzidenz und Überleben bei Leukämien in Deutschland nach aktuellen standardisierten Kategorien. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57(1): 93-102.
6. Reis A, Ihle P, Paulus U, Ferber LV, Diehl V, Walshe R. Cost of illness of malignant lymphoma in Germany. Eur J Cancer Care (Engl) 2006; 15(4): 379-385.
7. Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyogg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 32.
8. Orphanet. Prevalence of rare diseases: bibliographic data; prevalence or reported number of published cases listed in alphabetical order of disease [online]. 05.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (Orphanet Report Series; Band 1/2014). URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
9. Zoellner AK, Höhler T, Fries S, Böhme AA, Kiewe P, Kellermann L et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany: results of a representative population-based survey in 2011 [online]. 2012 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: http://www.oncologyinformationservice.com/fileadmin/pdf/Publikationen%20PDFs/Treatment%20of%20CLL%20in%20Germany%202011%20Zoellner_Dreyling.pdf.
10. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1998; 338(21): 1506-1514.
11. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Dohner K et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood 2014; 123(21): 3247-3254.

12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Leitlinie [online]. 01.2012 [Zugriff: 12.01.2015]. URL: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/archiv/cll/20141126T153511/chronische-lymphatische-leuka-mie-cll.pdf>.
13. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1164-1174.
14. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J et al. 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; 30(26): 3209-3216.
15. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25(35): 5616-5623.
16. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9583): 230-239.
17. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(26): 4378-4384.
18. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012; 159(1): 67-77.
19. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/ 2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=193BBA38A65982B003D6F379A3B33BCC.2_cid390?_blob=publicationFile.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 02.01.2015 [Zugriff: 09.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 267). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
21. Velders GA, Kluin-Nelemans JC, De Boer CJ, Hermans J, Noordijk EM, Schuurin E et al. Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1269-1274.

22. Van de Schans S. Progress against non-Hodgkin lymphoma in the Netherlands: incidence, patterns of care and prognosis since 1989; studies with cancer registry data [Dissertation]. Rotterdam: Erasmus Universität; 2010. URL: http://repub.eur.nl/pub/21137/101028_Schans,%20Saskia%20Ardina%20Maria%20van%20de.pdf.
23. Haematological Malignancy Research Network. Incidence of haematological malignancies [online]. 2012 [Zugriff: 08.04.2014]. URL: <https://www.hmrn.org/statistics/incidence>.
24. Robert Koch-Institut. ICD-10 C82-C85 (Non-Hodgkin-Lymphome) [online]. 06.03.2012 [Zugriff: 20.01.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c82_85_non_hodgkin.xls?__blob=publicationFile.
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mantelzell-Lymphom: Leitlinie [online]. 03.2012 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom/mantelzell-lymphom.pdf>.
26. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2012 [online]. 16.12.2013 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301127015.xlsx?__blob=publicationFile.
27. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14(10): 1555-1561.
28. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, Van Hoof A, Kluin-Nelemans HC et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2): 558-565.
29. Hermine O, Hoster E, Walewski J. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: Final analysis of the MCL younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net) [online]. In: 54th ASH Annual Meeting & Exposition; 08.-11.12.2012; Atlanta, USA. [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper54717.html>.
30. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Von Grunhagen U, Losem C et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381(9873): 1203-1210.

31. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wormann B, Duhren U, Metzner B et al. Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 1984-1992.
32. Flinn IW, Van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123(19): 2944-2952.
33. Weide R, Hess G, Koppler H, Heymanns J, Thomalla J, Aldaoud A et al. High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas: a multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leuk Lymphoma* 2007; 48(7): 1299-1306.
34. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3383-3389.
35. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104(10): 3064-3071.
36. Thomas DW, Owen RG, Johnson SA, Hillmen P, Seymour JF, Wolf MM et al. Superior quality and duration of responses among patients with mantle-cell lymphoma treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab compared with prior responses to CHOP. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(4): 549-552.
37. McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 159(4): 405-426.
38. Bauwens D, Maerevoet M, Michaux L, Theate I, Hagemeijer A, Stul M et al. Activity and safety of combined rituximab with chlorambucil in patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2005; 131(3): 338-340.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Richard Schlenk	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?