

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum 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 - Idelalisib

Vom 19. März 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	18
4. Verfahrensablauf.....	18

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 folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Idelalisib ist der 1. Oktober 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 24. September 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2015 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.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und den maßgeblichen medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumente, erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Idelalisib bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und folgenden Wortlaut hatte:

Teilpopulation 1a:

Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer > 6 Monate), für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

- Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus

Teilpopulation 1b:

Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer > 6 Monate), für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Teilpopulation 1c:

Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate), für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus

Teilpopulation 1d:

Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate), für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

wie folgt zu fassen:

Teilpopulation 1a:

Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

- Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus

Teilpopulation 1b:

Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Teilpopulation 1c:

Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus

Teilpopulation 1d:

Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, des European public assessment reports (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 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 Idelalisib nicht abgestellt.

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

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Idelalisib (Zydelig[®]) gemäß Fachinformation:

Idelalisib (Zydelig[®]) wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

Idelalisib (Zydelig[®]) wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.

2.1.1. Idelalisib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

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 dagegen sprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anwendungsgebiet 1:

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben:

Teilpopulation 1a:

Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

- Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus

Teilpopulation 1b:

Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Teilpopulation 1c:

Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus

Teilpopulation 1d:

Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Anwendungsgebiet 2:

Für die Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind:

- Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Zu 1. Im Anwendungsgebiet chronische lymphatische Leukämie sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen: Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Ofatumumab, Prednisolon, Prednison, Rituximab

Da die chronische lymphatische Leukämie zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt wird, gelten zusätzlich folgende Wirkstoffe als verordnungsfähig: Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin, Vincristin

Mit Ibrutinib und Obinutuzumab stehen weitere, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Diese wurde allerdings bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht betrachtet, da eine allogene Stammzelltransplantation nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.

Zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 8. Oktober 2014):

Off-Label-Indikation für Fludarabin: In Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

Zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien für die vorliegende Indikation sowie den Stellungnahmen maßgeblicher medizinischer Fachgesellschaften abgebildet.

Anwendungsgebiet 1

Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die sich zuvor mindestens einer Therapie unterzogen haben, können vier relevanten Teilpopulationen zugeordnet werden, für die auf Basis der vorliegenden Evidenz und des Zulassungsstatus vom G-BA zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt wurden.

Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie den Therapiestandard dar. Dabei sind, je nach Allgemeinzustand des Patienten, die Kombinationen aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) oder Bendamustin und Rituximab (BR) oder Chlorambucil und Rituximab (ClbR) etablierte Therapieschemata.

In Bezug auf den Erfolg der Erstlinientherapie lässt sich die Zielpopulation in refraktäre und rezidivierende Patienten einteilen. Bei Therapieversagen oder Krankheitsprogression innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer antileukämischen Behandlung wird im Allgemeinen von einer refraktären Therapiesituation gesprochen. Eine scharfe Grenze zwischen refraktärer und rezidivierender CLL kann allerdings mit Bezug auf die vorliegende Evidenz und die klinische Behandlungspraxis nicht gezogen werden. Für Patienten mit Rezidiv und kurzer Remissionsdauer sowie für refraktäre Patienten liegen vergleichbare Therapieempfehlungen vor.

Teilpopulation 1a:

Die Therapie der rezidivierenden CLL ist geprägt von patientenindividuellen Entscheidungen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand sowie Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinienbehandlung. Die vorhandene Evidenz zeigt allerdings, dass auch Patienten in der zweiten Therapielinie von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist dabei nicht ausgeschlossen.

Teilpopulation 1c:

Patienten mit refraktärer CLL zeichnen sich durch eine deutlich schlechtere Prognose aus und sind vom Patientenkollektiv mit rezidivierender CLL abzugrenzen. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Erstlinienbehandlung ist für diese Teilpopulation in der Zweitlinie nicht angezeigt und es kann insbesondere von einer Refraktärität gegenüber Rituximab im Rahmen etablierter Therapieschemata ausgegangen werden. Eine erneute Behandlung mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie ist also in der Regel nicht als zweckmäßig anzusehen. Vom G-BA wurde deshalb eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In Einzelfällen ist in diesem Rahmen, bei Refraktärität auf Fludarabin und Alemtuzumab, eine Monotherapie mit Ofatumumab möglich.

Teilpopulation 1b und Teilpopulation 1d:

Für Patienten, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes, Kontraindikationen oder anderen klinischen Kriterien nicht für eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab geeignet sind, wurde Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Anwendungsgebiet 2

Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation werden klinisch als Hochrisikopatienten eingestuft. Sie sprechen schlecht auf gängige Therapieschemata an, rezidivieren gewöhnlich schnell und haben, bezogen auf das Anwendungsgebiet eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung. Für Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie als Erstlinienbehandlung ungeeignet sind, wurde deshalb vom G-BA Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet 1

Die Bewertung des G-BA basiert auf den von der European Medicines Agency (EMA) im European public assessment report (EPAR) veröffentlichten Daten der Pivotal-Studie GS-US-312-0116.

Bei der Studie GS-US-312-0116 handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie untersucht. Eingeschlossen wurden behandlungsbedürftige Patienten (gemäß IWCLL-Kriterien), die innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie eine Progression erlitten hatten. Eine weitere Chemotherapie war für diese Patienten, gemäß den Einschlusskriterien der Studie, aufgrund von therapieinduzierten Knochenmarksschäden (Neutropenie oder Thrombozytopenie \geq Grad 3), Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $<$ 60 ml/min) oder Komorbiditäten (CIRS-Score $>$ 6) nicht angezeigt. Es wurden 220 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Knapp die Hälfte der Patienten in beiden Studienarmen (41,8% im Verumarm und 44,5% Kontrollarm) wies eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation auf, im Median hatten die Patienten bereits 3 Vortherapien erhalten. Fast alle Patienten (97,3% im Verumarm und 94,5% im Kontrollarm) wurden in einer vorherigen Therapielinie bereits mit einem anti-CD20-Antikörper behandelt.

Im Verumarm erhielten die Patienten 300 mg Idelalisib in Kombination mit einer auf acht Zyklen begrenzten Gabe von Rituximab. Die Patienten im Vergleichsarm erhielten Placebo und Rituximab. Darüber hinaus war in beiden Studienarmen die Gabe einer patientenindividuellen supportiven Begleitmedikation möglich, falls diese nach dem Ermessen des behandelnden Arztes erforderlich und nicht gegen den Tumor gerichtet war.

Nach Progress konnten die Patienten unter Beibehaltung der Randomisierung in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 wechseln. Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 wurden mit 600 mg Idelalisib behandelt, Patienten aus dem Kontrollarm mit 300 mg Idelalisib. Zur Ermittlung des Gesamtüberlebens der Patienten aus Studie GS-US-312-0116 wurden Daten der Extensionsstudie GS-US-312-0117 in die Analyse des Gesamtüberlebens einbezogen.

Die Studie GS-US-312-0116 wurde aufgrund der positiven Ergebnisse einer ersten Interimsanalyse vorzeitig beendet. Die zweite Interimsanalyse beruht auf dem letzten Datenschnitt vor Entblindung der Studie am 9. Oktober 2013. Bis zur zweiten Interimsanalyse wechselten 5 Patienten aus dem Verumarm und 39 Patienten aus dem Kontrollarm in die Extensionsstudie.

Die Studie GS-US-312-0116 erlaubt keinen Vergleich von Idelalisib mit den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zulassungskonform.

In schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis wurde zudem bestätigt, dass eine Monotherapie mit Rituximab im zu diskutierenden Anwendungsgebiet, auch bei Patienten, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind, nicht den Therapiestandard darstellt.

Des Weiteren wurde hinsichtlich der Einschlusskriterien der Studie kritisiert, dass das alleinige Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung, Knochenmarksinsuffizienz oder anderer Komorbiditäten per se nicht als Ausschlusskriterium für eine Chemotherapie geeignet ist, sondern jeweils eine multifaktorielle, patientenindividuelle Entscheidung getroffen wird. Für einen Teil der Patienten wäre also eine Therapie mit einem der im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe möglich gewesen. Ob man hinsichtlich des zu erwartenden Therapieerfolges von einer Untertherapie sprechen kann, bleibt allerdings unklar.

Aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care im Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116, sowie der nicht eindeutig auf die Teilpopulationen 1b und 1d übertragbaren Einschlusskriterien ergibt sich eine hohe Aussageunsicherheit und es kann keine quantitative Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden. Eine qualitative Aussage zum Vorliegen eines patientenrelevanten Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Rituximab für Teilpopulation 1b ist auf Grundlage der vergleichenden Ergebnisse der Studie jedoch möglich.

Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116²:

Endpunkt	Interventionsgruppe Idelalisib + Rituximab		Kontrollgruppe Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI]	N	Monate (Median) [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben	110	n.e. [n.e.; n.e.]	110	n.e. [12,8; n.e.]	0,28 [0,11; 0,69] 0,003
Morbidität					
PFS	110	n.e. [10,7; n.e.]	110	5,5 [3,8; 7,1]	0,18 [0,10; 0,32] < 0,001

Endpunkt	Interventionsgruppe Idelalisib + Rituximab		Kontrollgruppe Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	(%) [95%-KI]	N	(%) [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
ORR	110	74,5 [65,4; 82,4]	110	14,5 [8,5; 22,5]	17,28 [8,66; 34,46] < 0,001

Endpunkt	Interventionsgruppe Idelalisib + Rituximab		Kontrollgruppe Rituximab	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
UEs CTCAE-Grad ≥ 3 die bei ≥ 2% der Patienten auftraten				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z.B. Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie)	110	34 (30,9)	108	25 (23,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (z.B. Pneumonie, Pneumocystis-Pneumonie, Sepsis)	110	31 (28,2)	108	25 (23,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z.B. Dyspnoe, Pneumonitis)	110	13 (11,8)	108	11 (10,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Fatigue, Pyrexie)	110	13 (11,8)	108	12 (11,1)

² Daten aus dem EPAR von Idelalisib (Datenschnitt vom 9. Oktober 2013)

Untersuchungen (z.B. Alaninaminotransferase erhöht, Transaminasen erhöht)	110	9 (8,2)	108	5 (4,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe, Colitis)	110	10 (9,1)	108	2 (1,9)
Verletzungen, Vergiftungen, Komplikationen (z.B. Infusionsbedingte Reaktionen)	110	0	108	5 (4,6)
Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.e.: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; vs.: versus				

Mortalität

Gesamtüberleben

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit (in Monaten) zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tod (unabhängig von der Todesursache).

Das Gesamtüberleben in Interventions- und Kontrollgruppe war zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse signifikant unterschiedlich (HR = 0,28; 95 % KI [0,11; 0,69]; p = 0,003). Eine mediane Überlebenszeit konnte aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen weder im Verumarm noch im Kontrollarm bestimmt werden.

Die Daten zum Gesamtüberleben sind wegen der im Vergleich zur bestehenden Lebenserwartung kurzen Studienlaufzeit als unreif anzusehen.

Aufgrund des Cross-Overs einer relevanten Anzahl von Patienten des Kontrollarms ist von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen, die zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes führen könnte.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der primäre Endpunkt PFS wurde definiert als die Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses. PFS-Ereignisse sind das Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression oder eines Rezidivs) gemäß IWCLL-Kriterien oder Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

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 sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte beim PFS nicht nur symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Die Mortalitätskomponente des PFS spielt aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen zum Zeitpunkt der Erhebung im Vergleich zur Morbiditätskomponente eine untergeordnete Rolle.

Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse betrug das mediane PFS 5,5 Monate unter Rituximab, unter der Kombination aus Idelalisib und Rituximab wurde das mediane PFS nicht erreicht (HR = 0,18; 95 % KI [0,10; 0,32]; p < 0,001).

Die Daten zum progressionsfreien Überleben sind aufgrund der im Vergleich zu den Effekten im Verumarm kurzen Studienlaufzeit als unreif anzusehen.

Gesamtansprechrate (ORR)

Der sekundäre Endpunkt Gesamtansprechrate wurde definiert als Anteil der Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen auf die Studienmedikation zeigten.

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtansprechrate erfolgte nicht nur symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren.

Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse betrug die Gesamtansprechrate im Verumarm 74,5% und im Kontrollarm 14,5% (Odds Ratio = 17,28; 95 % KI [8,66; 34,46]; p < 0,001).

Anwendungsgebiet 2

Für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Erstlinienbehandlung mit einer Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, liegen keine relevanten Daten für einen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor.

Grundlage der Zulassung sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen der Studie GS-US-312-0116 zu den Endpunkten PFS und ORR. Insbesondere für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation zeigten sich deutliche Behandlungseffekte. Die Ergebnisse zweier einarmiger Studien (101-07³ und 101-08⁴) bezeichnet die EMA als konsistent und zieht diese unterstützend für die Evaluation heran.

Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116 für die Subgruppe 17p-Deletion oder TP53-Mutation²:

Endpunkt	Interventionsgruppe Idelalisib + Rituximab		Kontrollgruppe Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI]	N	Monate (Median) [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Morbidity					
PFS	46	n.e. [8,3; n.e.]	49	4,0 [3,5; 5,7]	0,16 [0,07; 0,37] k.A.

Endpunkt	Interventionsgruppe Idelalisib + Rituximab		Kontrollgruppe Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	(%) [95%-KI]	N	(%) [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
ORR	46	78,3 [63,6; 89,1]	49	12,2 [4,6; 24,8]	k.A.

Verwendete Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.e.: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrage; PFS: progressionsfreies Überleben; vs.: versus

³ Ziel der Studie 101-07 war die Untersuchung der Sicherheit von Idelalisib in verschiedenen Kombinationen (mit einem monoklonalen CD20-Antikörper, mit chemotherapeutischen Substanzen, mit einem mTOR-Inhibitor und/oder einem Proteasom-Inhibitor) für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem indolentem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), Mantelzell-Lymphom (MZL) oder chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL).

⁴ Ziel der Studie 101-08 war die Untersuchung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von älteren, behandlungsnaiven Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL).

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Idelalisib wie folgt bewertet:

Anwendungsgebiet 1:

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben:

Teilpopulation 1a: *Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist*

Für Patienten der Teilpopulation 1a gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Begründung:

Die erforderlichen Nachweise wurden nicht vorgelegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Teilpopulation 1b: *Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist*

Für Patienten der Teilpopulation 1b liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Es liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.

Teilpopulation 1c: *Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist*

Für Patienten der Teilpopulation 1c gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Begründung:

Die erforderlichen Nachweise wurden nicht vorgelegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Teilpopulation 1d: *Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist*

Für Patienten der Teilpopulation 1d gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Begründung:

Die erforderlichen Nachweise wurden nicht vorgelegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Anwendungsgebiet 2:

Für die Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind:

Für Patienten im Anwendungsgebiet 2 liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Es liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.

Fazit:

Anwendungsgebiet 1:

Teilpopulation 1b: *Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist*

Der im Vergleichsarm der Studie GS-US-312-0116 verwendete Komparator bildet die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care nicht ab, die qualitative Bestimmung eines Zusatznutzens aus den Studienergebnissen ist unter der Berücksichtigung vorhandener Limitationen allerdings trotzdem möglich.

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.

Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2 Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Ausgehend von diesen Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, hält der G-BA es ausnahmsweise für gerechtfertigt, Feststellungen zum Vorliegen eines Zusatznutzens von Idelalisib zu treffen, auch wenn die Aussagekraft der Studie durch methodische Limitationen eingeschränkt ist.

Die im Anwendungsgebiet nicht zugelassene Monotherapie mit Rituximab wird vom G-BA zwar als unzweckmäßig in Bezug auf den zu erwartenden Therapieerfolg eingeschätzt, im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird hierbei jedoch nicht von einer Untertherapie ausgegangen. Weiterhin besteht Unsicherheit, ob die Einschlusskriterien der Studie GS-US-312-0116 Teilpopulation 1b ausreichend präzise abbilden. Eine erneute Chemotherapie in Kombination mit Rituximab wäre in Bezug auf Kreatinin-Clearance, CIRS-Score oder die Knochenmarksinsuffizienz für einen Teil der Patienten trotzdem möglich gewesen. Bei dem in der Studie GS-US-312-0116 eingeschlossenen intensiv vorbehandelten Patientenkollektiv mit drei Vortherapien im Median wird jedoch auch unter diesem Gesichtspunkt, bei Berücksichtigung des zu erwartenden Therapieerfolges, nicht per se von einer Untertherapie ausgegangen.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zeigen in Bezug auf das Gesamtüberleben einen signifikanten Vorteil der Therapie mit Idelalisib und Rituximab im Vergleich zum Komparator. Die Daten zum Gesamtüberleben sind jedoch als unreif zu betrachten. Ein medianes Gesamtüberleben wurde aufgrund weniger Todesfälle in keinem der beiden Studienarme erreicht, der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben ergibt sich aus dem Hazard Ratio der Kaplan-Meyer Kurven. Die Unterschiede zwischen Verumarm und Kontrollarm für die Endpunkte PFS und Gesamtansprechrate sind allerdings in einer Weise ausgeprägt, wie dies bei einem derart definierten Patientenkollektiv nicht zu erwarten gewesen wäre und stützen hierbei das Vorliegen eines qualitativen Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist allerdings aufgrund der fehlenden Umsetzung der Vergleichstherapie sowie der beschriebenen methodischen Limitationen nicht möglich.

Hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes Nebenwirkungen kann in der vorliegenden Fallkonstellation keine Aussage zum Ausmaß eines Zusatznutzens hergeleitet werden. In Bezug auf häufige schweren UEs wie Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Infektionen oder parasitäre Erkrankungen deutet sich zwar ein größerer Schaden der Kombination aus Idelalisib und Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an, die aufgeführten Komplikationen treten allerdings auch beim unbehandelten Fortschreiten der Erkrankung auf. Idelalisib weist ein hepatotoxisches Potential auf und kann in Einzelfällen eine schwere Diarrhoe oder Colitis auslösen. Diese unerwünschten Effekte waren allerdings reversibel, wenn die Anwendung unterbrochen und, im Falle einer Diarrhoe oder Colitis, zusätzlich symptomatisch mit Glucocorticoiden behandelt wurde. Aufgrund der geringen Zahl der bisher mit dem Wirkstoff behandelten Patienten und der im Vergleich zur hypothetischen Therapiedauer kurzen Beobachtungszeit muss davon ausgegangen werden, dass unerwünschte Effekte einer Therapie mit Idelalisib bisher nur teilweise erfasst wurden.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, wonach valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können, in denen das Nutzenverhältnis des neuen Wirkstoffs im Verhältnis zu der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht wird. Entsprechendes gilt für die in 5.Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegte Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird. Allerdings sieht der G-BA in der besonderen Versorgungssituation von Patienten, die an einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) leiden und für weitere zugelassene medikamentöse Therapien nicht infrage kommen, einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, die Daten aus der Studie GS-US-312-0116 ausnahmsweise zur Bewertung des Nutzens von Idelalisib heranzuziehen.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Arzneimittel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bleibt der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Der G-BA stuft deshalb das Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib für Teilpopulation 1b auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.

Anwendungsgebiet 2:

Für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Erstlinienbehandlung mit einer Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, liegen keine relevanten Daten für einen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor.

In der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 waren ausschließlich vorbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie eingeschlossen und der verwendete Komparator bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Die Herleitung eines Zusatznutzens aus den Studienergebnissen ist unter der Berücksichtigung vorhandener Limitationen allerdings trotzdem möglich.

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.

Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2 Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Ausgehend von diesen Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, hält der G-BA es ausnahmsweise für gerechtfertigt, Feststellungen zum

Vorliegen eines Zusatznutzens von Idelalisib zu treffen, auch wenn die Aussagekraft der Studie durch methodische Limitationen eingeschränkt ist.

Eine Subgruppenanalyse zeigt für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und die Gesamtansprechrate deutliche Effekte, die bei diesen als Hochrisikopatienten eingestuftem Studienteilnehmern vom G-BA als besonders versorgungsrelevant erachtet werden.

Wie im EPAR der EMA ausgeführt wird, ermöglichen die Daten der Phase-III-Studie GS-US-312-0116 eine Extrapolation der Ergebnisse von vorbehandelten, auf nicht vorbehandelte Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation: *„This is a significant improvement result for this high-risk sub-population, and its relevance is not diminished by the fact that the subjects in the study were previously treated.“*

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, wonach valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können, in denen das Nutzenverhältnis des neuen Wirkstoffs im Verhältnis zu der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht wird. Entsprechendes gilt für die in 5.Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegte Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird. Allerdings sieht der G-BA in der besonderen Versorgungssituation von Patienten, die an einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) leiden und für zugelassene medikamentöse Therapien nicht infrage kommen, einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, die Daten aus der Studie GS-US-312-0116 ausnahmsweise zur Bewertung des Nutzens von Idelalisib heranzuziehen.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Arzneimittel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bleibt der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Der G-BA stuft deshalb das Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Idelalisib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

Grundlage der Nutzenbewertung von Idelalisib bildet die zweite Interimsanalyse (Datenschnitt 9. Oktober 2013) der Studie GS-US-312-0116. Die vorliegenden Daten zum Gesamtüberleben, zum progressionsfreien Überleben und den Nebenwirkungen sind aufgrund der kurzen Studienlaufzeit als unreif zu betrachten. Weiterhin liegen bisher für Patienten im Anwendungsgebiet 2 keine relevanten Daten, insbesondere zum Einfluss von Idelalisib auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib wurde auf Basis einer Extrapolation von Ergebnissen der Phase-III-Studie GS-US-312-0116 bestimmt.

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Zydelig® im August 2015 zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist eine Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Hierfür wird eine Frist von einem Jahr (bis zum 1. April 2016) als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Idelalisib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Idelalisib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.2. Idelalisib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist

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 dagegen sprechen.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist:

- Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Zu 1. Im Anwendungsgebiet follikuläres Lymphom sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen: Ibritumomab, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Rituximab

Da das follikuläre Lymphom zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt wird gelten zusätzlich folgende Wirkstoffe als verordnungsfähig: Bendamustin, Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Pixantron, Prednisolon, Prednison, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin

Zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Diese wurde allerdings bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht betrachtet, da eine allogene Stammzelltransplantation nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.

Grundsätzlich stellt auch die Strahlentherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Es wird bei Patienten mit Refraktärität gegenüber zwei vorangegangenen Therapien allerdings davon ausgegangen, dass sich diese in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden, in dem die Strahlentherapie nicht mehr als zweckmäßige Therapieoption anzusehen ist.

Zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 8. Oktober 2014):

Off-Label-Indikation für Fludarabin: In Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

Zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien für die vorliegende Indikation sowie den Stellungnahmen maßgeblicher medizinischer Fachgesellschaften abgebildet.

Alkylierende Wirkstoffe und Rituximab sind Bestandteil etablierter Erstlinien- und Zweitlinientherapieregime im Anwendungsgebiet. Bei Refraktärität gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist also von einem Versagen gängiger Behandlungsoptionen auszugehen. Best-Supportive-Care wurde deshalb vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, lagen keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor.

Der pU zieht die einarmige, offene Phase-II-Studie 101-09 zur Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib heran. Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), die sowohl refraktär auf Rituximab als auch auf eine alkylierende Substanz waren.

Insgesamt wurden 125 Patienten in die Studie eingeschlossen, darunter 72 Patienten mit follikulärem Lymphom. Alle teilnehmenden Patienten dieser Studie erhielten täglich 300 mg Idelalisib als Monotherapie.

Die einarmige Studie 101-09 ermöglicht keinen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib nicht herangezogen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Idelalisib wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist:

Für Patienten im Anwendungsgebiet 3 gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Begründung:

Die erforderlichen Nachweise wurden nicht vorgelegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.

Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage sind eine präzisere Angabe, sowie die Bestimmung von Patientenzahlen für einzelne Teilpopulationen innerhalb der Patientengruppe mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

Der Hauptmetabolit von Idelalisib ist ein starker CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und CYP3A-Substraten kann deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärken oder verlängern. Die Begleitmedikation der Patienten ist entsprechend zu prüfen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2015). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Idelalisib wird die entsprechend der Fachinformation für Zydelig[®] (Stand: September 2014) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden, wird ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2013) mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg zugrunde gelegt.

Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe werden im Beschluss beispielhaft einige übliche Therapieschemata dargestellt.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 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 bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit den Schreiben vom 14. Februar 2014 (eingegangen am 17. Februar 2014) und vom 28. Mai 2014 (eingegangen am 2. Juni 2014) zwei Beratungen nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. April 2014 und am 22. Juli 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Beratungsgespräche fanden am 14. April 2014 und am 25. Juli 2014 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 24. Juli 2014 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. September 2014 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 Idelalisib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Dezember 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2015 statt.

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 10. März 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2014 22. Juli 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2014 7. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Februar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Februar 2015 3. März 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. März 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken