



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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19
5. Beschluss	21
6. Anhang	35
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	35
B. Bewertungsverfahren	46
7. Bewertungsgrundlagen	46
8. Bewertungsentscheidung	46
8.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
8.2 Nutzenbewertung	46
8.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
8.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	46
8.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
8.2.4 Therapiekosten	46
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	47
9. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	48
10. Ablauf der mündlichen Anhörung	53
11. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	54
12. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	54

12.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	55
13.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	57
13.1	Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH.....	57
13.2	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	194
13.3	Stellungnahme: Bayer Vital GmbH	213
13.4	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	222
13.5	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	232
13.6	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH.....	256
13.7	Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	277
13.8	Stellungnahme: German Low Grade Lymphoma Study Group	282
13.9	Stellungnahme: Prof. Dr. Dreyling	300
13.10	Stellungnahme: Prof. Dr. Rummel	303
13.11	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	306
13.12	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	309
D.	Anlagen.....	316
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	316
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	343

A. Tragende Gründe und Beschluss

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, Trafosamid, 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 Endpunkt Komponente „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: Gesamtansprechrate; 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 Therapie 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 subpopulation, 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 Stellungsverfahren 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

5. Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 24. März 2015 (BAnz AT 10.04.2015 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Idelalisib wie folgt ergänzt:**

Idelalisib

Beschluss vom: 19. März 2015

In Kraft getreten am: 19. März 2015

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie in Kombination mit Rituximab:

Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Teilpopulation 1b:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Teilpopulation 1c:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:

Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Teilpopulation 1d:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Anwendungsgebiet 2:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Anwendungsgebiet 3:

Zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

Zielpopulation:

Anwendungsgebiet 1: 2 000 – 7 500 Patienten

Anwendungsgebiet 2: 200 – 300 Patienten

Anwendungsgebiet 3: 800 – 3 300 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zydelig® (Wirkstoff: Idelalisib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Februar 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf

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.

4. Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Idelalisib	150 mg 2x täglich	kontinuierlich	1	365
Rituximab	Woche 1 375 mg/m ² ~ 709 mg Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 500 mg/m ² ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8

Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus ¹ .				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ²				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m ² ~ 47 mg	6 Zyklen	1	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m ² ~ 473 mg	6 Zyklen	1	18
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Bendamustin + Rituximab (BR) ³				
Bendamustin	alle 28 Tage Tag 1 und 2 70 mg/m ² ~ 132 mg	6 Zyklen	1	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ⁴				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg ~ 38 mg	6 Zyklen	1	12
Rituximab	alle 28 Tage	6 Zyklen	1	6

¹ Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe werden hier beispielhaft einige übliche Therapieschemata dargestellt.

² Robak T et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Apr 1; 28(10):1756-65.

³ Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66.

⁴ Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10.

	Zyklus 1, Tag 1 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg			
--	--	--	--	--

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁵	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁶
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	15 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	18 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	500 mg	18 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen
Bendamustin + Rituximab (BR)			
Bendamustin	2,5 mg/ml	25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)			
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	240 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib 150 mg	5.572,97 €	5.256,20 € [1,77 € ⁷ ; 315,00 € ⁸]

⁵ Jeweils größte Packung.

⁶ Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2.044,49 €	1.886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)		
Fludarabin	118,21 €	111,35 € [1,77 € ⁷ ; 5,09 € ⁸]
Cyclophosphamid	22,80 €	20,38 € [1,77 € ⁷ ; 0,65 € ⁸]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2.044,49 €	1.886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]
Bendamustin + Rituximab (BR)		
Bendamustin	879,91 €	779,59 € [1,77 € ⁷ ; 98,55 € ⁸]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2.044,49 €	1.886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)		
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ⁷ ; 68,79 € ⁸]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2.044,49 €	1.886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]
Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2015		

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Idelalisib	63.950,43 €
Rituximab	29.851,74 €
gesamt	93.802,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	2.004,30 €
Cyclophosphamid	366,84 €
Rituximab	22.304,78 €
gesamt	24.675,92 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	6.236,72 €
Rituximab	22.304,78 €
gesamt	28.541,50 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	334,30 €
Rituximab	22.304,78 €
gesamt	22.639,08 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung⁹:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rituximab	81 €	1	8	648 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)				
Fludarabin	81 €	3	18	1.458 €
Cyclophosphamid	81 €	3	18	1.458 €
Rituximab	81 €	1	6	486 €
gesamt				3.402 €
Bendamustin + Rituximab (BR)				
Bendamustin	81 €	2	12	972 €
Rituximab	81 €	1	6	486 €
gesamt				1.458 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)				
Rituximab	81 €	1	6	486 €

⁹ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 5. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 10. Dezember 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Teilpopulation 1c:

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Idelalisib	150 mg 2x täglich	kontinuierlich	1	365
Rituximab	Woche 1 375 mg/m ² ~ 709 mg Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 500 mg/m ² ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus ¹				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2, 3, 4 und 5 25 mg/m ² ~ 47 mg	6 Zyklen	1	30
Bendamustin	alle 21 Tage Tag 1 und 2 120 mg/m ² ~ 227 mg	6 Zyklen	1	12
Chlorambucil	alle 28 Tage Tag 1 und 15 0,5 mg/kg ~ 38 mg	6 Zyklen	1	12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁵	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁶
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	15 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	30 Durchstechflaschen
Bendamustin	2,5 mg/ml	25 mg	120 Durchstechflaschen

Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	240 Tabletten
--------------	------	--------------	---------------

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib 150 mg	5.572,97 €	5.256,20 € [1,77 € ⁷ ; 315,00 € ⁸]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2.044,49 €	1.886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Fludarabin	118,21 €	111,35 € [1,77 € ⁷ ; 5,09 € ⁸]
Bendamustin	879,91 €	779,59 € [1,77 € ⁷ ; 98,55 € ⁸]
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ⁷ ; 68,79 € ⁸]
Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2015		

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status: 5,50 € Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 €		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol	14,46 €	8	57,84 €
		10,07 €	8	10,07 €
Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2015				

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Idelalisib	63.950,43 €
Rituximab	29.851,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79,31 €
gesamt	93.881,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Fludarabin	3.340,50 €
Bendamustin	9.355,08 €
Chlorambucil	334,30 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung⁹:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rituximab	81 €	1	8	648 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Fludarabin	81 €	5	30	2.430 €
Bendamustin	81 €	2	12	972 €

Teilpopulation 1b:

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

und Teilpopulation 1d:

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

und Anwendungsgebiet 2:

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Idelalisib	150 mg 2x täglich	kontinuierlich	1	365
Rituximab	Woche 1 375 mg/m ² ~ 709 mg Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 500 mg/m ² ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich	kontinuierlich	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁵	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁶
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	15 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib 150 mg	5.572,97 €	5.256,20 € [1,77 € ⁷ ; 315,00 € ⁸]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2.044,49 €	1.886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2015		

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status: 5,50 € Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 €		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol	14,46 €	8	57,84 €
		10,07 €	8	10,07 €
Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2015				

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Idelalisib	63.950,43 €
Rituximab	29.851,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79,31 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
gesamt	93.881,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung⁹:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rituximab	81 €	1	8	648 €

Anwendungsgebiet 3:

Zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Idelalisib	150 mg 2x täglich	kontinuierlich	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich	kontinuierlich	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁵	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁶
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib 150 mg	5.572,97 €	5.256,20 € [1,77 € ⁷ ; 315,00 € ⁸]

Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2015	

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Idelalisib	63.950,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Sonstige GKV-Leistungen: keine

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. März 2015 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2016 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Idelalisib**

Vom 19. März 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 24. März 2015 (BAz AT 10.04.2015 B3), wie folgt zu ändern:

1.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Idelalisib wie folgt ergänzt:

Idelalisib

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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 Chemotherapie ungeeignet sind.

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie in Kombination mit Rituximab:

Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Teilpopulation 1b:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Die PDF-Dokumente können veröffentlicht werden. Bestimmte qualifizierende elektronische Signaturen gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) verschieben. Bitte nutzen Sie www.eid.fkfr.de



- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:
Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Teilpopulation 1c:
Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:
Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).
Teilpopulation 1d:
Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Best-Supportive-Care
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:
Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).
Anwendungsgebiet 2:
Zur Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Best-Supportive-Care
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:
Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Anwendungsgebiet 3:
Zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Best-Supportive-Care
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:
Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Zielpopulation:
Anwendungsgebiet 1: 2 000 bis 7 500 Patienten
Anwendungsgebiet 2: 200 bis 300 Patienten
Anwendungsgebiet 3: 800 bis 3 300 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zydelig[®] (Wirkstoff: Idelalisib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Februar 2015):
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_information/human/003843/WC500175377.pdf
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.
4. Therapiekosten
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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Idelalisib	150 mg 2 x täglich	kontinuierlich	1	365
Rituximab	Woche 1 375 mg/m ² ~ 709 mg Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 500 mg/m ² ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8

Zweckmäßige VergleichstherapienEine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus¹Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)²

Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m ² ~ 47 mg	6 Zyklen	1	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m ² ~ 473 mg	6 Zyklen	1	18
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2 – 6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6

Bendamustin + Rituximab (BR)³

Bendamustin	alle 28 Tage Tag 1 und 2 70 mg/m ² ~ 132 mg	6 Zyklen	1	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2 – 6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6

Chlorambucil + Rituximab (CBR)⁴

Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg ~ 38 mg	6 Zyklen	1	12
--------------	---	----------	---	----

¹ Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe werden hier beispielhaft einige übliche Therapieschemata dargestellt.² Robak T et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Apr 1; 28(10):1756-65.³ Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-65.⁴ Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 1 375 mg/m ² = 709 mg Zyklus 2 – 6, Tag 1 500 mg/m ² = 945 mg	6 Zyklen	1	6

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ^{b)}	Jahresdurchschnittsverbrauch ^{b)}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	15 Durchstechflaschen

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Fludarabin = Cyclophosphamid = Rituximab (FCR)

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	18 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	500 mg	18 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen

Bendamustin = Rituximab (BR)

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Bendamustin	2,5 mg/ml	25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen

Chlorambucil = Rituximab (ClbR)

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Chlorambucil	2 mg	60 Tabletten	240 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib 150 mg	5 572,97 €	5 256,20 € [1,77 € ^{c)} ; 315,00 € ^{d)}
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ^{c)} ; 63,10 € ^{d)}
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ^{c)} ; 155,98 € ^{d)}
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Fludarabin = Cyclophosphamid = Rituximab (FCR)		
Fludarabin	118,21 €	111,35 € [1,77 € ^{c)} ; 5,09 € ^{d)}

^{a)} Jeweils größte Packung.^{b)} Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 78,3 kg (Mikrozensus 2015).^{c)} Rabatt nach § 130 SGB V.^{d)} Rabatt nach § 130a SGB V.



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cyclophosphamid	22,80 €	20,38 € [1,77 € ⁷ ; 0,65 € ⁸]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]
Bendamustin + Rituximab (BR)		
Bendamustin	879,91 €	779,59 € [1,77 € ⁷ ; 98,55 € ⁸]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)		
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ⁷ ; 68,79 € ⁸]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]

Stand Lauer-Tab. 15. Februar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine
Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Idelalisib	63 950,43 €
Rituximab	29 851,74 €
gesamt	93 802,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	2 004,30 €
Cyclophosphamid	366,84 €
Rituximab	22 304,78 €
gesamt	24 675,92 €
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	6 236,72 €
Rituximab	22 304,78 €
gesamt	28 541,50 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	334,30 €
Rituximab	22 304,78 €
gesamt	22 639,08 €



Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung²⁾:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rituximab	81 €	1	8	648 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)				
Fludarabin	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	81 €	1	6	486 €
gesamt				3 402 €
Bendamustin + Rituximab (BR)				
Bendamustin	81 €	2	12	972 €
Rituximab	81 €	1	6	486 €
gesamt				1 458 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)				
Rituximab	81 €	1	6	486 €

Teilpopulation 1c:

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Idelalisib	150 mg 2 x täglich	kontinuierlich	1	365
Rituximab	Woche 1 375 mg/m ² ~ 709 mg Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 500 mg/m ² ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus¹⁾				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2, 3, 4 und 5 25 mg/m ² ~ 47 mg	6 Zyklen	1	30

¹⁾ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelter Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 5. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 10. Dezember 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Bendamustin	alle 21 Tage Tag 1 und 2 120 mg/m ² = 227 mg	6 Zyklen	1	12
Chlorambucil	alle 28 Tage Tag 1 und 15 0,5 mg/kg = 38 mg	6 Zyklen	1	12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁹	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹⁰
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	15 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	30 Durchstechflaschen
Bendamustin	2,5 mg/ml	25 mg	120 Durchstechflaschen
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	240 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib 150 mg	5 572,97 €	5 256,20 € [1,77 € ⁷ ; 315,00 € ⁸]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Fludarabin	118,21 €	111,35 € [1,77 € ⁷ ; 5,09 € ⁸]
Bendamustin	879,91 €	779,59 € [1,77 € ⁷ ; 98,55 € ⁸]
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ⁷ ; 68,79 € ⁸]

Stand Lauer-Tabax: 15. Februar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	HBV-Test	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status: 5,50 € Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 €		
	Prämedikation Antihistaminika z. B. Dimetinden i. v. Antipyretika z. B. Paracetamol	14,46 €	8	57,84 €
		10,07 €	8	10,07 €



Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2015

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Idelalisib	83 950,43 €
Rituximab	29 851,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79,31 €
gesamt	93 881,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Fludarabin	3 340,50 €
Bendamustin	9 355,08 €
Chlorambucil	334,30 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung⁶⁾:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rituximab	81 €	1	8	648 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Fludarabin	81 €	5	30	2 430 €
Bendamustin	81 €	2	12	972 €

Teilpopulation 1b:

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

und Teilpopulation 1d:

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

und Anwendungsgebiet 2:

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Idelalisib	150 mg 2 x täglich	kontinuierlich	1	365
Rituximab	Woche 1 375 mg/m ² ~ 709 mg Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 500 mg/m ² ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich	kontinuierlich	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁷⁾	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁸⁾
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁹
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	16 Durchstechflaschen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care patientenindividuell unterschiedlich

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib 150 mg	5 572,97 €	5 256,20 € [1,77 € ⁷ ; 315,00 € ⁸]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ⁷ ; 63,10 € ⁸]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ⁷ ; 155,98 € ⁸]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care patientenindividuell unterschiedlich

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	HBV-Test	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status: 5,50 € Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 €		
	Prämedikation Antihistaminika z. B. Dimetinden i. v. Antipyretika z. B. Paracetamol	14,46 €	8	57,84 €
		10,07 €	8	10,07 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2015

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Idelalisib	63 950,43 €
Rituximab	29 851,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79,31 €
gesamt	93 881,48 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care patientenindividuell unterschiedlich

Sonstige GKV-Leistungen:**Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung⁶:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rituximab	81 €	1	8	648 €

Anwendungsgebiet 3:

Zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.



Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Idelalisib	150 mg 2 x täglich	kontinuierlich	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich	kontinuierlich	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹⁾	Jahresdurchschnittsverbrauch ²⁾
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib 150 mg	5 572,97 €	5 256,20 € [1,77 € ³⁾ ; 315,00 € ⁴⁾]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Tabax: 15. Februar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Idelalisib	63 950,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Sonstige GKV-Leistungen: keine

ii.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. März 2015 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2016 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

7. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. September 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Idelalisib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

8. Bewertungsentscheidung

8.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

8.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

8.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

8.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

8.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

8.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

9. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Idelalisib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Idelalisib
- **Handelsname:** Zydelig®
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische lymphatische Leukämie, follikuläres Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135)

- [Modul 1 \(208,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-685/2014-09-22_Modul1_Idelalisib.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/>

02.01.2015

- Modul 2 (266,0 kB, PDF)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-669/2014-09-22_Modul2_Idelalisib.pdf)
- Modul 3A (1,3 MB, PDF)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-667/2014-09-22_Modul3A_Idelalisib.pdf)
- Modul 3B (920,8 kB, PDF)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-668/2014-09-22_Modul3B_Idelalisib.pdf)
- Modul 4A (5,9 MB, PDF)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-669/2014-09-22_Modul4A_Idelalisib.pdf)
- Modul 4B (3,1 MB, PDF)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-670/2014-09-22_Modul4B_Idelalisib.pdf)
- Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (526,5 kB, PDF)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-671/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf>)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,5 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-142/2014-12-30_Info%20zur%20zVT_Idelalisib_2014-10-01-D-135_Master.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Idelalisib (Zydelig®)

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.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet 1

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die sich zuvor mindestens einer Therapie unterzogen haben ist:

für Patienten mit rezidivierender chronischer lymphatischer Leukämie (Remissionsdauer > 6 Monate):

A) für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

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

B) für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care.

für Patienten mit refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (Remissionsdauer ≤ 6 Monate):

C) für Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist:

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

D) für Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care.

Anwendungsgebiet 2

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind ist:

- Best-Supportive-Care.

Anwendungsgebiet 3

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), bei Refraktärität 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.

Stand der Information: Oktober 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(590,1 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-572/2014-12-22_Nutzenbewertung%20IQWiG_Idelalisib_2014-10-01-D-135.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2015
- Mündliche Anhörung: 09.02.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Idelalisib - 2014-10-01-D-135*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schrift-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2015** elektronisch an den G-BA

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>), mit Betreffzeile *Stellungnahme - Idelalisib - 2014-10-01-D-135*)

zu richten. Es gilt das Eingangsdatum, später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.02.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte

melden Sie sich bis zum 02.02.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

10. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 09.02.2015 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Idelalisib

Stand: 03.02.2015

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

11. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	23.01.2015
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.01.2015
Bayer Vital GmbH	23.01.2015
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	23.01.2015
German Low Grade Lymphoma Study Group	22.01.2015
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	23.01.2015
Janssen-Cilag GmbH	21.01.2015
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.01.2015
Hr. Prof. Dr. Dreyling	23.01.2015
Hr. Prof. Dr. Rummel	23.01.2015
Roche Pharma AG	22.01.2015
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2015

12. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Gilead Sciences GmbH	Hr. Kandlbinder
	Hr. Dr. Krönig
	Hr. Nowotsch
	Fr. Schmeding
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Fr. Dr. Hübner
	Hr. Prof. Dr. Ludwig
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	Hr. Dr. Nitz
	Hr. Dr. Wilken
German Low Grade Lymphoma Study Group	Hr. Prof. Dr. Buske
	Hr. Prof. Dr. Hiddemann
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Fleischmann
	Hr. Dr. Tomeczkowski
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Erdmann
Hr. Prof. Dr. Dreyling	Hr. Prof. Dr. Dreyling
Hr. Prof. Dr. Rummel	Hr. Prof. Dr. Rummel

Roche Pharma AG	Hr. Dr. Flückiger Hr. Staab
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Hr. Dr. Rasch Hr. Dr. Werner

12.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Hr. Kandlbinder	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Krönig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Nowotsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Schmeding	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Fr. Dr. Hübner	nein	nein	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Ludwig	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Hr. Dr. Nitz	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
German Low Grade Lymphoma Study Group						
Hr. Prof. Dr. Buske	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Hid- demann	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Wör- mann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Hr. Dr. Fleischmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Tomczkowski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Hr. Dr. Erdmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Dreyling						
Hr. Prof. Dr. Dreyling	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Prof. Dr. Rummel						
Hr. Prof. Dr. Rummel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Roche Pharma AG						
Hr. Dr. Flückiger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Staab	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Werner	ja	nein	nein	nein	nein	nein

13. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

13.1 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	23.01.2015
Stellungnahme zu	Idelalisib/Zydelig®
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Idelalisib ist zugelassen für die Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und des follikulären Lymphoms (FL) und stellt in beiden Indikationen eine gleichermaßen innovative und hochwirksame Behandlungsoption dar.</p> <p>Idelalisib weist einen vollkommen neuen Wirkmechanismus auf: Über die hochselektive Hemmung der Delta-Form der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase) greift Idelalisib selektiv in den B-Zell Rezeptor-Signalweg ein, und unterscheidet sich damit deutlich vom Wirkmechanismus verfügbarer Chemotherapien und anti-CD20-Antikörper [1]. Dieser spezifisch auf die Zielzellen ausgerichtete Wirkmechanismus ist vor allem im Hinblick auf Patienten mit Resistenzen gegen die bisher verfügbaren Therapien, also Patienten in späteren Therapielinien mit per se limitierten Behandlungsoptionen, von entscheidender Bedeutung.</p> <p>Die nicht heilbare chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In der Behandlung der nicht vorbehandelten und der vorbehandelten CLL ist Idelalisib eine Innovation für Patienten, für die es bisher im Grunde keine Behandlungsoptionen gab.</p> <p>Dies zeigen nicht nur die im Dossier vorgelegten Studien, sondern auch ihre Bewertung durch die Europäische Zulassungsbehörde EMA und die Fachgesellschaft.</p> <ul style="list-style-type: none">- In der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 wurde Idelalisib an einer chemotherapeutisch atherapierten Patientenpopulation ohne andere Behandlungsoptionen	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tionen untersucht. Im Durchschnitt waren diese Patienten 71 Jahre alt, hatten mehrere Komorbiditäten (CIRS >6 [2-4]) und/oder eine stark eingeschränkten Nierenfunktion und/oder einer reduzierten Knochenmarkreserve, was sie für eine weitere Chemo(immun)therapie ungeeignet macht. Aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse mit hochsignifikantem PFS und außerordentlich guten Ansprechraten unter Idelalisib war die Studie vorzeitig beendet [1, 5] worden (Gesamtüberleben: adj. HR: 0,28 [0,11;0,69]; p=0,003; Gesamtansprechrate: adj. OR: 17,28 [8,66;34,46]; p=6,3·10⁻¹⁹), denn derart große Effekte waren bei einem so schwer erkrankten Patientenkollektiv nicht zu erwarten gewesen. Entsprechend erachtet die europäische Zulassungsbehörde die Studienergebnisse zu Idelalisib als klinisch höchst relevant [1].</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie haben auch das englische Gesundheitssystem NHS dazu bewogen, Idelalisib in den „UK Cancer Drug Fund“ aufzunehmen und bereits vor der abschließenden Bewertung durch das NICE zu erstatten [6].</p> <ul style="list-style-type: none"> - In den Studie GS-US-312-0116 und 101-08 wurde Idelalisib auch bei einer Subpopulation von CLL-Patienten mit Risikofaktoren (wie 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation) untersucht; die Wirksamkeit von Idelalisib in diesem Patientenkollektiv wird von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) besonders positiv hervorgehoben: „Das in Subgruppenanalysen des PFS nachgewiesene gute Ansprechen von Patienten mit genetischen Risikofaktoren auf Idelalisib ist bemerkenswert“ (Zitat der AkdÄ aus der Bewertung von Idelalisib) [1, 7] - In der Studie 101-08 wurde Idelalisib bei älteren, nicht vorbehandelten Patien- 	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten untersucht; hierzu schreibt die Europäische Zulassungsbehörde im EPAR wie folgt: <i>“In study 101-08 the ORR of ~97 % in elderly untreated patients is also significant, and also the large proportion of subjects with 100 % resolution of enlarged lymph nodes. Here also, the results were consistent across subgroups of various risk factors for aggressive and refractory disease (e.g. del17p/TP53 and IgHV mutation status). [...] The results from studies conducted in the CLL indication are of high clinical relevance. The activity of idelalisib was demonstrated across trials. The positive results in the high risk patients with del17p / TP53 mutations are of particular importance and support an indication in first line for those patients who are unsuitable for chemotherapy”.</i> (Zitate aus dem EPAR, S.87 & 130 [1])</p> <p>Auf Basis dieser Studien wurde Idelalisib in der CLL deshalb bereits sofort nach Markteinführung nicht nur in die aktuellen Behandlungsleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) aufgenommen, sondern Idelalisib wird auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als gut wirksame Therapieoption bewertet. Die US-amerikanische und die europäische Zulassungsbehörde sehen Idelalisib als therapeutischen Durchbruch in der CLL Therapie, der zu erheblichen Verbesserungen der Patienten führt; die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) spricht Idelalisib deshalb sogar eine „Breakthrough designation“ zu. Definitionsgemäß ist ein Medikament dann als „Breakthrough therapy“ zu bezeichnen, wenn es die Denkweise über eine Erkrankung im Hinblick auf ihre Prognose, der Therapieoptionen und der Lebensqualität fundamental verändert (<i>„...fundamentally alters the way oncologists think about a disease in terms of the prognosis, treatment options, and quality of life of our patients“</i>...) [8, 9].</p> <p>Zusammengefasst deckt Idelalisib damit einen erheblichen, bislang nicht erfüllten the-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rapeutischen Bedarf in der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie. Insbesondere für schwer erkrankte Patienten, die keine Behandlungsoption mehr haben, ist die Substanz aus klinischer Sicht hochrelevant.</p> <p>Der medizinische Stellenwert von Idelalisib in der Behandlung der CLL ist hoch; wie im Folgenden dargestellt wird, hat die Substanz eine ebensolche Bedeutung in der Behandlung des intensiv vorbehandelten folliculären Lymphoms (FL). Das folliculäre Lymphom ist eine nicht heilbare, häufige Form des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL), das sich insbesondere dadurch auszeichnet, dass es immer wieder zu Rezidiven kommt und Patienten refraktär auf eingesetzte Wirkstoffe werden - der Behandlung des refraktären FL kommt daher eine besondere Bedeutung zu.</p> <p>Zur Therapie des mehrfach vorbehandelten folliculären Lymphoms gibt es keine Leitlinien-Empfehlungen; vor diesem Hintergrund ist die Behandlung im Wesentlichen durch individuelles Ausprobieren der Hämato-Onkologen charakterisiert.</p> <p>Genau diese schwer erkrankten Patienten wurden mit Idelalisib erstmals systematisch in klinischen Studien untersucht, und es konnten überzeugende Ergebnisse gezeigt werden. Idelalisib ist auf Basis der vorgelegten Daten daher auch in der Behandlung von bislang als austherapiert geltenden FL Patienten als medizinischer Durchbruch zu betrachten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die in die Zulassungsstudie 101-09 eingeschlossenen 125 Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL) waren mit insgesamt 47 verschiedenen	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapien vorbehandelt; darunter Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, wie unterschiedlichste Chemo-(Immun)-Therapien, experimentelle Therapien (knapp 20%) und auch Stammzelltransplantation - dies veranschaulicht noch einmal sehr deutlich, dass es in der Behandlung der FL keinen Standard gibt. Dieses zwangsläufig heterogene Vorgehen der behandelnden Ärzte und die häufig ungenügende oder fehlende Wirksamkeit dieser eingesetzten Therapien verdeutlichen jedoch auch den dringenden Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für diese schwer erkrankten Patienten [10-12]. Der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (progression free survival, PFS) unter Idelalisib zur Vortherapie zeigt dramatische Effekte zu Gunsten von Idelalisib: Im Median betrug das PFS unter Idelalisib 11,0 Monate (95% KI: [8,0;14,0]), demgegenüber lag das mediane PFS der Patienten unter der letzten Vortherapie bei 5,1 Monaten (95%-KI: [4,4;6,0]) [13, 14]. Hierbei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass sich die progressionsfreie Zeit im Krankheitsverlauf des FL typischerweise mit jedem Rezidiv verkürzt [15], umso beeindruckender stellt sich also der Effekt von Idelalisib dar. Im Hinblick auf die gezeigte Gesamt-Ansprechrates von 55,6% geht die europäische Zulassungsbehörde davon aus, dass der Nutzen von Idelalisib <u>mindestens</u> dem von Rituximab in der Salvage-Therapie entspricht. Hierzu ist zudem anzumerken, dass dieses spezielle Setting - kleine Patientenzahlen, kein Therapiestandard und keine Behandlungsempfehlungen - zu einer expliziten Genehmigung einer einarmigen Studie seitens der Zulassungsbehörden geführt hat. [1, 14]</p> <p>Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) kommt auf Basis dieser Studie zu dem Ergebnis, dass Idelalisib auch in der Behandlung des intensiv vorbehandelten FL eine gut wirksame neue Therapieoption ist. Idelalisib ist somit auch in</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Behandlung des FL eine wichtige neue Option mit hoher Relevanz für bislang nicht oder nicht zufriedenstellend behandelbare Patienten.</p> <p>Zusammenfassend konnten mit Idelalisib sowohl in der CLL als auch beim FL dramatische Effekte gezeigt werden. Vor dem Hintergrund, dass es für diese schwer erkrankten Patienten im Grunde keine Behandlungsoptionen gab, sind die Studiendaten als höchst versorgungsrelevant einzustufen.</p> <p>Dies erklärt, warum von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) sowohl beim <u>refraktären folliculären Lymphom</u> als auch der <u>Erstlinientherapie von Hochrisiko-CLL-Patienten</u> keine Notwendigkeit gesehen wurde, auf die Ergebnisse der laufenden, randomisierten und kontrollierten Phase 3 Studien (RCT) zu warten, sondern bereits die außerordentlich guten Ergebnisse der einarmigen Phase 2 Studien als ausreichend für die Erteilung der Zulassung anzusehen. Damit hat der eigentlich gewünschte Innovationsgrad des Wirkstoffs einmal mehr zur Folge, dass die auf Basis der strikten IQWiG-Methodik geforderten Studien nicht vorgelegt werden konnten.</p> <p>Die Nutzenbewertung steht generell in einem Dilemma zwischen dem Wunsch nach einer „theoretisch bestmöglichen Evidenz“ und der Notwendigkeit einer wissenschaftlich fundierten Bewertung bei dem Vorliegen deutlicher Effekte auf Basis der vorliegenden „bestverfügbaren Evidenz“. Die methodischen Problemfelder umfassen hier zum einen das Studiendesign und zum anderen die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Studiendesign</p> <p>Wie vorstehend dargestellt, wurden die <u>Zulassung der Erstlinientherapie der CLL bei Patienten mit Risikofaktoren</u>, für die eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist und bei <u>Patienten mit FL, die gegenüber zwei vorausgegangener Therapie refraktär sind</u>, aufgrund der höchstrelevanten und herausragenden Ergebnisse zu Idelalisib auf Basis einarmiger Phase 2-Daten erteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Für die Erstlinientherapie der CLL bei Patienten mit Risikofaktoren, für die eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, hatte Gilead Sciences auf Basis der vorliegenden Daten noch gar keine Zulassung bei der europäischen Zulassungsbehörde beantragt. Die Zulassungsbehörde selbst hat nach Sicht der Daten die Entscheidung getroffen, die Zulassung von Idelalisib aufgrund der klinischen Relevanz und der Dramatik der gezeigten Effekte bereits auf dieser Datenbasis zu erteilen.- Im Anwendungsgebiet des doppelt-refraktären FL, in dem es keine Therapie-standards gibt, wurde seitens der europäischen Zulassungsbehörde eine ein-armige Studie explizit genehmigt, da mit Idelalisib diese schwer erkrankten Patienten erstmals systematisch in einer klinischen Studie untersucht wurden. <p>Entsprechend der Studienlage war es Gilead Sciences nur möglich, intra-individuelle Vergleiche mit dem progressions-freien Überleben (PFS) der Vortherapie sowie deskriptive Vergleiche zu anderen Wirkstoffen darzustellen, die größtenteils experimentell in diesem Setting eingesetzt werden.</p> <p>Ungeachtet des hier dargestellten klinischen Hintergrundes, hält das IQWiG in seiner Bewertung an seinen formalen Methoden fest und kommt in beiden Fällen ausschließ-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lich zu dem Ergebnis, dass „... diese Studie [...] keinen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie [BSC] innerhalb der Studie [ermöglicht]“. Entsprechend wurden die Daten der Studien 101-08 und 101-09 sowie die weiteren Vergleiche weder gewürdigt, noch bewertet.</p> <p>2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Im Anwendungsgebiet der <u>vorbehandelten CLL</u> wurde die Patientenpopulation vom G-BA in Teilpopulationen unterteilt und folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt (Tabelle 1).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Tabelle 1: Übersicht über die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen einschließlich der berücksichtigten zweckmäßigen Vergleichstherapien</p> <table border="1" data-bbox="152 501 1238 1078"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 501 701 555">Indikation: vorbehandelte CLL</th> <th data-bbox="701 501 1238 555">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="152 555 1238 609">Patienten mit rezidivierender CLL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 609 701 715"><u>Teilpopulation 1a:</u> Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="701 609 1238 715">Chemoimmuntherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 715 701 820"><u>Teilpopulation 1b:</u> Patienten, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist</td> <td data-bbox="701 715 1238 820">Best Supportive Care (BSC)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="152 820 1238 874">Patienten mit refraktärer CLL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 874 701 979"><u>Teilpopulation 1c:</u> Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="701 874 1238 979">Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 979 701 1078"><u>Teilpopulation 1d:</u> Patienten, für die eine antineoplastische Therapie <i>nicht</i> angezeigt ist</td> <td data-bbox="701 979 1238 1078">Best Supportive Care (BSC)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Gilead Sciences ist von der vom G-BA vorgenommenen Unterteilung der Indikation wie folgt abgewichen; die vor dem Hintergrund der klinischen Realität vorgenommenen Abweichung wurde im Dossier ausführlich begründet.</p>	Indikation: vorbehandelte CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Patienten mit rezidivierender CLL		<u>Teilpopulation 1a:</u> Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemoimmuntherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	<u>Teilpopulation 1b:</u> Patienten, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)	Patienten mit refraktärer CLL		<u>Teilpopulation 1c:</u> Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	<u>Teilpopulation 1d:</u> Patienten, für die eine antineoplastische Therapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)	
Indikation: vorbehandelte CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie														
Patienten mit rezidivierender CLL															
<u>Teilpopulation 1a:</u> Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemoimmuntherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus														
<u>Teilpopulation 1b:</u> Patienten, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)														
Patienten mit refraktärer CLL															
<u>Teilpopulation 1c:</u> Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus														
<u>Teilpopulation 1d:</u> Patienten, für die eine antineoplastische Therapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>Tabelle 2: Übersicht über die im Dossier dargebrachten Teilpopulationen einschließlich der berücksichtigten zweckmäßigen Vergleichstherapien</p> <table border="1" data-bbox="152 539 1234 1086"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 539 696 587">Indikation: CLL</th> <th data-bbox="696 539 1234 587">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 587 696 708"><u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="696 587 1234 708">Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 708 696 825"><u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="696 708 1234 825">Best Supportive Care (BSC)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 825 696 970"><u>Teilpopulation 3:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die weder eine Chemotherapie noch eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="696 825 1234 970">Best Supportive Care (BSC)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 970 696 1086"><u>Teilpopulation 4:</u> Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind</td> <td data-bbox="696 970 1234 1086">Best Supportive Care (BSC)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grundsätzlich wurden Abweichungen vorgenommen, um die klinische Realität so optimal wie möglich abzubilden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Unterscheidung refraktär/rezidivierend:</u> Die Unterteilung der Patientenpopulation in refraktäre und rezidivierende Patienten wurde mit einer schlechteren Prognose für refraktäre Patienten sowie unterschiedlichen Therapieempfehlungen für diese Populationen begründet [16]. Aus den aktuellen CLL Leitlinien 	Indikation: CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie	<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)	<u>Teilpopulation 3:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die weder eine Chemotherapie noch eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)	<u>Teilpopulation 4:</u> Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Best Supportive Care (BSC)	
Indikation: CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie										
<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus										
<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)										
<u>Teilpopulation 3:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die weder eine Chemotherapie noch eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)										
<u>Teilpopulation 4:</u> Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Best Supportive Care (BSC)										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Fachgesellschaft DGHO [2] sowie neuester Literatur [17] geht jedoch hervor, dass die Prognose refraktärer und (früh-)rezidivierender Patienten (Progress innerhalb von 2-3 Jahren) ähnlich ist; zwischen den Behandlungsempfehlungen gibt es entsprechend keinen Unterschied [2]. Vor diesem Hintergrund ist es aus Sicht von Gilead Sciences klinisch sinnvoll, refraktäre und (früh-)rezidivierende Patienten als eine Population zu betrachten. Unter diesem Aspekt wurde auch die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 aufgesetzt, die vorbehandelte CLL Patienten einschloss, die innerhalb von 24 Monaten nach Beendigung der letzten medikamentösen Behandlung einen Progress hatten [18].</p> <p>- <u>Unterscheidung Chemotherapie/Antineoplastische Therapie:</u> Des Weiteren unterschied der G-BA zwischen Chemotherapie und antineoplastischen (= Gesamtheit aller medikamentösen, gegen einen Tumor gerichteten) Therapien. Was prima vista sinnvoll erscheint, trifft bei vorbehandelten CLL-Patienten hingegen nicht zu: In der Therapie der nicht vorbehandelten und der vorbehandelten CLL stellt die Chemoimmuntherapie den Standard dar. Ist für Patienten eine Chemotherapie nun <i>nicht</i> angezeigt, reduziert sich das Therapiespektrum drastisch und BSC sowie experimentelle Therapieansätze stellen die einzigen Behandlungsoptionen dar. Diese Situation ändert sich auch nicht, wenn weitere antineoplastische Therapien berücksichtigt werden. Alle in der CLL zugelassenen Antikörper sind entweder nur in Kombination mit einer Chemotherapie (z.B. Rituximab), nur für Patienten, die auf ganz spezielle Wirkstoffe refraktär sind (z.B. Ofatumumab bei auf Fludarabin und Alemtuzumab refraktären Patienten) oder in anderen Linien (z.B. Obinutuzumab in der Erstlinientherapie) zugelassen. Folglich kommen sie für diese Patienten stan-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dardmäßig ebenfalls nicht in Frage. Die Versorgung dieser Patienten mit Prednison oder Prednisolon in der Monotherapie kann als obsolet angesehen werden. Daher kann sowohl für vorbehandelte Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, als auch für Patienten, für die eine antineoplastische Therapie (aber keine Chemotherapie) angezeigt ist, nur BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, da es im Grunde keine Therapieoptionen gibt. Somit besteht im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten faktisch kein Unterschied zwischen Chemotherapie und antineoplastischer Therapie. Da eine Unterteilung dieser Patienten de facto nicht möglich ist, wurden beide Populationen von Gilead Sciences im Dossier zusammengefasst.</p> <p>Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie ist zusammenfassend festzuhalten, dass Gilead Sciences sich mit seiner Unterteilung des Anwendungsgebiets vollumfänglich am allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse orientiert, und mit der klinisch orientierten Unterteilung dennoch alle Patientenkollektive, die die Zulassung von Idelalisib umfassen, komplett abdeckt.</p> <p>Ohne überhaupt auf die fundierte Argumentation von Gilead Sciences einzugehen – in der Nutzenbewertung des IQWiG wurde die durch Gilead vorgenommene Unterteilung des Anwendungsgebiets nicht einmal abgebildet -, stellt das IQWiG hier lediglich fest, dass der pU von der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA abgewichen ist.</p> <p>Die Zulassungsstudie GS-US-312-0116, die Gilead Sciences heranzieht, um den Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei refraktären/rezidivierenden Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist,</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abzuleiten, wird vom IQWiG ebenfalls als nicht relevant erachtet. Das einheitliche Regime mit Rituximab sowie die Gabe der Begleitmedikation waren nach Ansicht des IQWiG nicht mit einer patientenindividuell optimierten Therapie im Sinne einer BSC vereinbar. Diesem Argument hält Gilead Sciences entgegen, dass mit Einschluss von Patienten in die Studie dieser Individualisierung Rechnung getragen wurde. In die Studie GS-US-312-0116 wurden nämlich Patienten eingeschlossen, für die die Behandlung mit Rituximab eine Therapie im Sinne einer patientenindividuell optimierten Behandlung darstellt. Ebenso ist anzumerken, dass gemäß Studienprotokoll die Gabe weiterer supportiver Begleitmedikation explizit erlaubt und auch eingesetzt wurde. Da das IQWiG dieser Argumentation nicht folgt, werden die Daten als solche überhaupt nicht mehr bewertet.</p> <p>Hier zeigt sich also einmal mehr das Dilemma zwischen innovationsadäquaten Studien und den methodisch dogmatischen Anforderungen des IQWiG. Es ist nun umso wichtiger, die tatsächliche Patientenrelevanz des Wirkstoffes zu diskutieren:</p> <p>Mit Idelalisib konnten sowohl in der nicht vorbehandelten als auch vorbehandelten CLL als auch beim vorbehandelten FL dramatische Effekte gezeigt werden. Vor dem Hintergrund, dass es sich um „seltene Leiden“ mit einem hohen ungedeckten Bedarf handelt und es für diese Patienten im Grunde keine Behandlungsoptionen gab, sind die Studiendaten als höchst patientenrelevant einzustufen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. S. 3, Z. 1-2 (nach Tab. 1)	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Bei der Unterteilung des Anwendungsgebietes der vorbehandelten CLL ist der pU von der Unterteilung durch den G-BA abgewichen.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gilead Sciences ist bei der Unterteilung der vorbehandelten Patienten von den Vorgaben des G-BA abgewichen, um die klinische Realität optimal abzubilden. Entsprechend wurden refraktäre und (früh-) rezidivierende CLL-Patienten als eine Teilpopulation betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wie aus der deutschen CLL Leitlinie der DGHO hervorgeht, unterscheiden die Experten in den Behandlungsempfehlungen zwischen Patienten mit Spätrezidiv (Progress nach >2-3- Jahren). und solchen mit Frührezidiv (Progress innerhalb von 2-3 Jahren). Dabei geht man sowohl bei Patienten mit refraktärer Erkrankung als auch bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen im Sinne einer Progression innerhalb von 12-24 Monaten von Patienten mit dem höchsten Risiko aus [19, 20]. „...Ein Rezidiv innerhalb von 2–3 Jahren beeinflusst die Prognose allerdings ähnlich ungünstig wie das Auftreten einer refraktären Erkrankung.“ [17]. Die Behandlungsempfehlungen unterscheiden sich für diese Patienten, 	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>„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, wie folgt zu fassen:</p> <p><i>Teilpopulation 1a:</i></p> <p><i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus <p><i>Teilpopulation 1b:</i></p> <p><i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>d.h. solche mit einem Progress innerhalb von 2-3 Jahren, nicht [2].</p> <p>Legende: — palliativer Therapieansatz; —> kurativer Therapieansatz; ¹PD - Progress, PR - partielle Remission, R - Rituximab, SD - stabile Erkrankung; ²Frührezidiv - innerhalb von 2-3 Jahren;³zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; ⁴Spätrezidiv - nach > 2-3 Jahren;⁵Therapie: Ale - Alemtuzumab, Ben - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, Cb - Chlorambucil, Ibr - Ibrutinib, Ide - Idelalisib, Obi - Obinutuzumab, Ofa - Ofatumumab, P - Prednison, R - Rituximab;</p> <p>Abbildung 1: Zweitlinientherapie der CLL [2]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>Teilpopulation 1c: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus <p>Teilpopulation 1d: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>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.</p> <p>Die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.“ (Tragende Gründe, Seite 2-3)</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Die Kriterien für die Definition einer Refraktärität sind international nicht einheitlich und eine Refraktärität ist immer in Abhängigkeit der vorangegangenen Therapie zu betrachten. Auch hat das Wissen um zytogenetische und molekulargenetische Risikofaktoren deutlich zugenommen, so dass deren Bedeutung hinsichtlich Prognose und Behandlung entscheidend an Bedeutung gewonnen hat [2, 19, 21]. - In Anlehnung an die gemeinsame Betrachtung von refraktären und frührezidivierenden CLL Patienten und der Abgrenzung gegenüber spätrezidivierenden CLL Patienten wurde auch in der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie GS-US-312-0116 das Einschlusskriterium „Auftreten einer Progression innerhalb von 24 Monaten nach Beendigung der letzten medikamentösen Behandlung“ definiert. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund ihres Alters, der Anzahl von Vortherapien, dem Gesundheitszustand und der genetischen Risikofaktoren (42% der Patienten hatten eine 17p-Deletion und/oder Tp53 Mutation) eine schlechte Prognose hatten. <p>Gilead Sciences greift die zusätzliche Unterteilung des G-BA in (Nicht-)Eignung für eine Chemotherapie bei rezidivierenden Patienten und (Nicht-)Eignung für eine antineoplastische Therapie bei refraktären</p>	<p><i>„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.“</i> (Tragende Gründe, Seite 5)</p> <p><i>„Anwendungsgebiet 1</i> <i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten auf und zeigt, dass dies faktisch in der Behandlung vorbehandelter CLL Patienten keinen Unterschied macht.</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der Therapie der CLL bildet die Chemoimmuntherapie mit Rituximab sowohl in der Erstlinien- als auch der Folgelinientherapie den Standard. - Ist aber für Patienten eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist, reduziert sich das Therapiespektrum drastisch und BSC sowie experimentelle Therapieansätze stellen die einzigen Behandlungsoptionen dar. - Auch wenn in der CLL noch weitere Wirkstoffe zugelassen sind, stellen diese - wie folgend gezeigt werden soll, keine Optionen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar: <ul style="list-style-type: none"> o Anti-CD20 Antikörper Rituximab: Zulassung nur in Kombination mit einer Chemotherapie [22] o Anti-CD20 Antikörper Ofatumumab: nur für Patienten, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind [23], zugelassen; (hinzu kommt, dass die europäische Zulassung von Alemtuzumab am 08. August 2012 vom Hersteller zurückgegeben wurde) [24] o Anti-CD 20 Antikörper Obinutuzumab [25]: nur in der Erstlinientherapie und nur in Kombination mit Chlorambucil, einer Chemotherapie, zugelassen. Außerdem ist Obinutuzumab erst seit 23. Juli 2014 zugelassen. 	<p><i>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.</i></p> <p><i>Teilpopulation 1a:</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Teilpopulation 1c:</i></p> <p><i>Patienten mit refraktärer CLL zeichnen sich durch eine</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ BTK (Bruton Tyrosinkinase)-Inhibitor Ibrutinib: erst seit Oktober 2014 zugelassen ○ Theoretisch wären noch Prednison und Prednisolon in der Monotherapie zu nennen [26, 27]. Dass der Einsatz dieser Substanzen in der Monotherapie allerdings obsolet ist, ergibt sich u.a. auch aus der Festlegung des G-BA, der für rezidivierende CLL Patienten, für eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat [16]. - Aus vorstehenden Ausführungen wird klar, dass in der Behandlung der vorbehandelten CLL faktisch kein Unterschied zwischen Chemotherapien und antineoplastischen Therapien besteht. - Und da sich die Behandlung zwischen refraktären Patienten und Patienten mit einem suboptimalen Ansprechen im Sinne einer Progression innerhalb von 12-24 Monaten gemäß der Leitlinien nicht unterscheidet [2], sah es Gilead als gerechtfertigt an, die Patientengruppen gemeinsam zu betrachten und sie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care gegenüberzustellen. 	<p><i>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.</i></p> <p><i>Teilpopulation 1b und Teilpopulation 1d:</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 6)</i></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Tabelle 3: Übersicht über die im Dossier dargebrachten Teilpopulationen einschließlich der berücksichtigten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib</p> <table border="1" data-bbox="318 663 1267 1129"> <thead> <tr> <th data-bbox="318 663 831 722">Indikation: CLL</th> <th data-bbox="831 663 1267 722">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="318 722 831 850"><u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="831 722 1267 850">Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 850 831 978"><u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist</td> <td data-bbox="831 850 1267 978">Best Supportive Care (BSC)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 978 831 1129"><u>Teilpopulation 3:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die weder eine Chemotherapie noch eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="831 978 1267 1129">Best Supportive Care (BSC)</td> </tr> </tbody> </table>	Indikation: CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie	<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)	<u>Teilpopulation 3:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die weder eine Chemotherapie noch eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)	
Indikation: CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie									
<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus									
<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)									
<u>Teilpopulation 3:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die weder eine Chemotherapie noch eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC)									
I. S. 4, Z. 21 ff	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Die RCT GS-US-312-0116 in der Indikation CLL ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die Studie keinen Vergleich von Idelalisib mit der vom G-BA für diese Patientenpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) erlaubt.</p>	<p><u>Relevanz der Studie GS-US-312-0116 für die Nutzenbewertung von Idelalisib</u></p> <p>„Die Bewertung des G-BA basiert auf den von der European Medicines Agency (EMA) im European public assessment report (EPAR) veröffentlichten Daten der Pivotal-</p>								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG lehnt diese direkt-vergleichende Studien zur ZVT ab, da es die Behandlung im Kontrollarm der Studie nicht als hinreichend patientenindividuell optimierbar ansieht, um sie als BSC gelten zu lassen. Vielmehr werde im Kontrollarm ein einheitliches Regime mit Rituximab gegeben, wobei Rituximab ohne Chemotherapie in der CLL nicht zugelassen ist.</p> <p>Folglich leitet das IQWiG in Ermangelung geeigneter Daten keinen Zusatznutzen ab.</p> <p><u>Anmerkung:</u> In der RCT GS-US-312-0116 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Patienten im Verumarm erhielten Idelalisib plus Rituximab, die Patienten im Kontrollarm Placebo plus Rituximab. Darüber hinaus konnten die Patienten in beiden Studienarmen Supportivmaßnahmen zur Behandlung von Symptomen und Begleiterkrankungen erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aus der Darstellung der ZVT in den verschiedenen Teilpopulationen im Anwendungsgebiet von Idelalisib wird deutlich, dass für einen Großteil der Patienten keine „klassische“ Therapie nach den Kriterien des § 6, Kap. 5 der VerFO zur ZVT definiert werden kann. Folglich muss für Patienten, die bislang lediglich rein supportiv oder mit experimentellen Therapien behandelt werden konnten, BSC als ZVT herangezogen werden. - Gemäß der aktuellen Version der CLL-Therapieleitlinien der 	<p>Studie GS-US-312-0116.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</p> <p>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</p> <p>„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.</p> <p>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.</p> <p>Des Weiteren wurde hinsichtlich der Einschlusskriterien der Studie kritisiert, dass das alleinige Vorliegen einer Nieren-</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) kann eine supportive Therapie auch antineoplastisch wirksame Medikamente in angepasster Dosierung (genannt wird u.a. Rituximab) beinhalten. Diese Ansicht vertritt auch das IQWiG, wenn es schreibt, dass BSC auch eine antineoplastische Maßnahme umfassen kann, sofern diese mit dem Ziel einer Behandlung der Symptome vorgenommen und nicht als kurativer Ansatz mit der Intention der Krankheitskontrolle eingesetzt wird ([28], S. II.6). Da es sich bei der CLL um eine chronische Erkrankung handelt, für die es bisher - außer in wenigen Fällen durch die allogene Stammzelltransplantation - keine Heilung gibt, wird der Einsatz aller medikamentösen Therapien als palliativer Ansatz verstanden [2].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dass der Zulassungsstatus im Rahmen von BSC unerheblich ist, wird durch die Nennung der „angepassten Dosierung“ in den CLL Leitlinien deutlich und auch durch die Niederschrift des G-BA zur Festlegung der ZVT unterstrichen. „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.“ Anders als vom IQWiG in der Nutzenbewertung bemängelt (S. I.5 Nutzenbewertung mit Verweis auf Tabelle 1), erwähnt der G-BA hinsichtlich BSC – im Gegensatz zur patientenindividuellen Therapie – nicht explizit, dass der Zulassungsstatus zu beachten sei. Abgesehen davon soll hier erwähnt werden, 	<p><i>funktionsstörung, 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.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 7-8)</i></p> <p><i>„Teilpopulation 1b: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</i></p> <p><i>Der im Vergleichsarm der Studie GS-US-312-0116 ver-</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass allgemein laut IQWiG-Methodenpapier gilt, dass für die Nutzenbewertung prinzipiell auch Studien herangezogen werden können, in denen Arzneimittel außerhalb des Zulassungsstatus verabreicht wurden. Voraussetzung dafür ist, dass „hinreichend sicher plausibel oder gar nachgewiesen wird, dass die in diesen Studien gewonnenen Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt werden, anwendbar sind [...]“ [29, 30].</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der Tatsache, dass Rituximab einheitlich allen Patienten in der Studie verabreicht wurde (zusätzlich zu anderen Supportivmaßnahmen, die jeder Patient individuell nach Ermessen des Arztes erhalten konnte), sieht Gilead keinen Widerspruch zu einer patientenindividuell optimierten Behandlung im Sinne von BSC. Durch die Einschlusskriterien der Studie wurde vorab sichergestellt, dass Rituximab für die eingeschlossenen Patienten noch eine geeignete Therapieoption darstellte. Somit entspricht Rituximab für das spezielle Patientenkollektiv in der Studie einer adäquaten Behandlungsmaßnahme, die als Teil ihrer patientenindividuellen Supportivtherapie gesehen werden kann. Darüber hinaus sah das Studienprotokoll für Patienten mit unerwünschten Ereignissen eine Unterbrechung ihrer Rituximab-Behandlung vor, sodass eine patientenindividuelle Anpassung möglich war. - Den Patienten des Kontrollarms in der Studie Rituximab vorzuhalten wäre ethisch nicht vertretbar gewesen (Equipoise-Prinzip). Zudem stellt die feste Gabe von Rituximab in der RCT 	<p>wendete 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>GS-US-312-0116 ein entscheidendes Element des Studiendesigns dar. Da Rituximab im Verumarm als Kombinationspartner zu Idelalisib gegeben werden musste (insgesamt 8 Dosen), war die identische Gabe von Rituximab im Kontrollarm eine Voraussetzung für eine adäquate Verblindung sowie für die valide Quantifizierung der Idelalisib-Nebenwirkungen. Das Ziel klinischer Studien ist die Erhebung statistisch valider und belastbarer Daten (andernfalls wäre die Durchführung einer RCT nicht zu rechtfertigen). Um dies zu ermöglichen, ist ein gewisser Grad an Standardisierung unabdingbar. Eine vollständige Individualisierung der Gabe der Medikation wie sie vom IQWiG gefordert wird und im Versorgungsalltag anzustreben ist, ist im Rahmen von RCT nicht erbringbar und auch nicht zielführend. Auch in den klinischen Studien zu Cabacitaxel wurde im Kontrollarm ein einheitliches Regime mit Mitoxantron (einem Zytostatikum) verabreicht. Dies hatte das IQWiG in der (abgeschlossenen) Nutzenbewertung zu Cabacitaxel als festen Bestandteil von BSC anerkannt [31].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusätzlich zu Rituximab konnten alle Patienten ein umfangreiches Spektrum supportiver Begleitmedikation erhalten. Entsprechende Begleitmedikationen konnten vom behandelnden Prüfarzt nach eigenem Ermessen eingesetzt und somit individuell an die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten angepasst bzw. optimiert werden. Gemäß dem Studienprotokoll war die Gabe von Mitteln zur Behandlung/Linderung von Symptomen sowie von Begleiterkrankungen erlaubt. Ausdrücklich darin eingeschlossen waren Antibio- 	<p><i>wenn die Aussagekraft der Studie durch methodische Limitationen eingeschränkt ist.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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</i></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tika, Antimykotika, Antiemetika und Antidiarrhoika, topische oder systemische Steroide (falls angezeigt), sowie hämatopoetische Wachstumsfaktoren wie G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factors) oder Erythropoietin zur Behandlung von Grad ≥ 3 Anämie oder Grad 4 Neutropenie [18].</p> <p>Tabelle 4 bietet eine Übersicht über die häufigsten Begleitmedikationen, die in der Studie tatsächlich verabreicht wurden, aufgeschlüsselt nach ATC-Code Level 3. Eine ausführliche Tabelle mit allen verabreichten Begleitmedikationen, einschließlich der generischen Bezeichnungen, ist der Stellungnahme als Referenz beigefügt [32].</p> <p>Alle Patienten in der Studie erhielten Begleitmedikation. Die häufigste Begleitmedikation waren Schmerzmittel. So nahmen 99% der Patienten im Verum- und 98% der Patienten im Kontrollarm Analgetika bzw. Antipyretika (exkl. Opioide und Migränemittel). Dazu erhielten 33% bzw. 35% der Patienten Opioide. 76,4 bzw. 82,4% der Patienten im Verum- bzw. Kontrollarm wurden mit systemischen Kortikosteroiden behandelt (z.B. Hydrocortison, Dexamethason oder Prednison). Antivirale Mittel bekamen 64% bzw. 67% der Patienten. Gut ein Viertel aller Patienten erhielt im Rahmen der Begleitmedikation zudem Immunglobuline.</p> <p>Insgesamt zeigt sich eindeutig, dass die Gabe von Begleitmedikationen in der Studie keineswegs eingeschränkt wurde, sondern dass die Patienten vielmehr in hohem Maße supportive Maßnah-</p>	<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Der G-BA stuft deshalb das Ausmaß des Zusatznutzens</i></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	men zur Symptomlinderung bzw. Verbesserung ihrer Lebensqualität erhielten.	<i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 12-13)</i>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																															
	<p>Tabelle 4. Häufigste Begleitmedikationen in der Studie GS-US-312-0116</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="322 596 987 660">Begleitmedikation (ATC-Code Level 3)</th> <th data-bbox="987 596 1128 660">Idelalisib+R (N=110)</th> <th data-bbox="1128 596 1270 660">Placebo+R (N=108)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td data-bbox="322 660 987 692">Andere Analgetika und Antipyretika</td><td data-bbox="987 660 1128 692">109 (99,1%)</td><td data-bbox="1128 660 1270 692">106 (98,1%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 692 987 724">Antihistaminika zur systemischen Anwendung</td><td data-bbox="987 692 1128 724">107 (97,3%)</td><td data-bbox="1128 692 1270 724">105 (97,2%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 724 987 756">Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein</td><td data-bbox="987 724 1128 756">84 (76,4%)</td><td data-bbox="1128 724 1270 756">89 (82,4%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 756 987 788">Direkt wirkende antivirale Mittel</td><td data-bbox="987 756 1128 788">70 (63,6%)</td><td data-bbox="1128 756 1270 788">72 (66,7%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 788 987 820">Mittel bei peptischem Ulkus u. gastroesophagealer Refluxkrankheit</td><td data-bbox="987 788 1128 820">66 (60,0%)</td><td data-bbox="1128 788 1270 820">72 (66,7%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 820 987 852">Gichtmittel</td><td data-bbox="987 820 1128 852">67 (60,9%)</td><td data-bbox="1128 820 1270 852">60 (55,6%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 852 987 884">Sulfonamide und Trimethoprim</td><td data-bbox="987 852 1128 884">56 (50,9%)</td><td data-bbox="1128 852 1270 884">50 (46,3%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 884 987 916">Antithrombotische Mittel</td><td data-bbox="987 884 1128 916">56 (50,9%)</td><td data-bbox="1128 884 1270 916">35 (32,4%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 916 987 948">Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein</td><td data-bbox="987 916 1128 948">44 (40,0%)</td><td data-bbox="1128 916 1270 948">36 (33,3%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 948 987 979">Chinolone</td><td data-bbox="987 948 1128 979">40 (36,4%)</td><td data-bbox="1128 948 1270 979">39 (36,1%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 979 987 1011">Opioide</td><td data-bbox="987 979 1128 1011">36 (32,7%)</td><td data-bbox="1128 979 1270 1011">38 (35,2%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 1011 987 1043">Betalactam-Antibiotika Penicilline</td><td data-bbox="987 1011 1128 1043">37 (33,6%)</td><td data-bbox="1128 1011 1270 1043">34 (31,5%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 1043 987 1075">Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit</td><td data-bbox="987 1043 1128 1075">33 (30,0%)</td><td data-bbox="1128 1043 1270 1075">33 (30,6%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 1075 987 1107">Beta-Adrenozeptor-Antagonisten</td><td data-bbox="987 1075 1128 1107">35 (31,8%)</td><td data-bbox="1128 1075 1270 1107">31 (28,7%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 1107 987 1139">Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen</td><td data-bbox="987 1107 1128 1139">37 (33,6%)</td><td data-bbox="1128 1107 1270 1139">26 (24,1%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 1139 987 1171">Andere Beta-Lactam-Antibiotika</td><td data-bbox="987 1139 1128 1171">33 (30,0%)</td><td data-bbox="1128 1139 1270 1171">28 (25,9%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 1171 987 1203">Makrolide, Lincosamide und Streptogramine</td><td data-bbox="987 1171 1128 1203">34 (30,9%)</td><td data-bbox="1128 1171 1270 1203">25 (23,1%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 1203 987 1235">Anxiolytika</td><td data-bbox="987 1203 1128 1235">26 (23,6%)</td><td data-bbox="1128 1203 1270 1235">31 (28,7%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 1235 987 1267">Immunglobuline</td><td data-bbox="987 1235 1128 1267">30 (27,3%)</td><td data-bbox="1128 1235 1270 1267">26 (24,1%)</td></tr> <tr><td data-bbox="322 1267 987 1299">Additiva zu i.v.-Lösungen</td><td data-bbox="987 1267 1128 1299">28 (25,5%)</td><td data-bbox="1128 1267 1270 1299">27 (25,0%)</td></tr> </tbody> </table> <p data-bbox="322 1299 1270 1347">Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: Safety. Nur Begleitmedikationen (ATC-Code Level 3) mit Häufigkeit >25% bezogen auf die Gesamtpopulation.</p>	Begleitmedikation (ATC-Code Level 3)	Idelalisib+R (N=110)	Placebo+R (N=108)	Andere Analgetika und Antipyretika	109 (99,1%)	106 (98,1%)	Antihistaminika zur systemischen Anwendung	107 (97,3%)	105 (97,2%)	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	84 (76,4%)	89 (82,4%)	Direkt wirkende antivirale Mittel	70 (63,6%)	72 (66,7%)	Mittel bei peptischem Ulkus u. gastroesophagealer Refluxkrankheit	66 (60,0%)	72 (66,7%)	Gichtmittel	67 (60,9%)	60 (55,6%)	Sulfonamide und Trimethoprim	56 (50,9%)	50 (46,3%)	Antithrombotische Mittel	56 (50,9%)	35 (32,4%)	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein	44 (40,0%)	36 (33,3%)	Chinolone	40 (36,4%)	39 (36,1%)	Opioide	36 (32,7%)	38 (35,2%)	Betalactam-Antibiotika Penicilline	37 (33,6%)	34 (31,5%)	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	33 (30,0%)	33 (30,6%)	Beta-Adrenozeptor-Antagonisten	35 (31,8%)	31 (28,7%)	Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen	37 (33,6%)	26 (24,1%)	Andere Beta-Lactam-Antibiotika	33 (30,0%)	28 (25,9%)	Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	34 (30,9%)	25 (23,1%)	Anxiolytika	26 (23,6%)	31 (28,7%)	Immunglobuline	30 (27,3%)	26 (24,1%)	Additiva zu i.v.-Lösungen	28 (25,5%)	27 (25,0%)	
Begleitmedikation (ATC-Code Level 3)	Idelalisib+R (N=110)	Placebo+R (N=108)																																																															
Andere Analgetika und Antipyretika	109 (99,1%)	106 (98,1%)																																																															
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	107 (97,3%)	105 (97,2%)																																																															
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	84 (76,4%)	89 (82,4%)																																																															
Direkt wirkende antivirale Mittel	70 (63,6%)	72 (66,7%)																																																															
Mittel bei peptischem Ulkus u. gastroesophagealer Refluxkrankheit	66 (60,0%)	72 (66,7%)																																																															
Gichtmittel	67 (60,9%)	60 (55,6%)																																																															
Sulfonamide und Trimethoprim	56 (50,9%)	50 (46,3%)																																																															
Antithrombotische Mittel	56 (50,9%)	35 (32,4%)																																																															
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein	44 (40,0%)	36 (33,3%)																																																															
Chinolone	40 (36,4%)	39 (36,1%)																																																															
Opioide	36 (32,7%)	38 (35,2%)																																																															
Betalactam-Antibiotika Penicilline	37 (33,6%)	34 (31,5%)																																																															
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	33 (30,0%)	33 (30,6%)																																																															
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten	35 (31,8%)	31 (28,7%)																																																															
Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen	37 (33,6%)	26 (24,1%)																																																															
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	33 (30,0%)	28 (25,9%)																																																															
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	34 (30,9%)	25 (23,1%)																																																															
Anxiolytika	26 (23,6%)	31 (28,7%)																																																															
Immunglobuline	30 (27,3%)	26 (24,1%)																																																															
Additiva zu i.v.-Lösungen	28 (25,5%)	27 (25,0%)																																																															

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hieraus folgt, dass die im Dossier vorgelegte Studie GS-US-312-0116 einen validen Vergleich zu BSC erlaubt und sie somit geeignet ist, einen Zusatznutzen für vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, abzuleiten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die im Dossier vorgelegte Studie GS-US-312-0116 erlaubt einen validen Vergleich zu BSC und ist somit geeignet, einen Zusatznutzen für vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, abzuleiten.</p>	
<p>I. S. 3, Z. 2 ff (nach Tab. 1)</p> <p>I. S. 5, Z. 25 ff</p>	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Anders als der G-BA fasst Gilead Sciences die Populationen der Patienten mit rezidivierender und refraktärer CLL zusammen. Die vorgelegte Studie GS-US-312-0116 schloss sowohl refraktäre als auch rezidivierende CLL-Patienten ein.</p> <p>Für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, ist im Kontrollarm die ZVT nicht umgesetzt. Daher lagen für die refraktären Patienten keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus vor.</p> <p>In der Studie wurden ausschließlich Patienten untersucht, für die</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie und zur Relevanz der Studie GS-US-312-0116 für die Nutzenbewertung von Idelalisib.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Chemotherapie nicht geeignet war. Andere antineoplastische Therapien konnten die Patienten jedoch erhalten.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für Patienten mit <i>rezidivierender</i> CLL, für die eine <i>Chemotherapie nicht</i> angezeigt ist, hat der G-BA aus Ermangelung anderer zugelassener Therapieoptionen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Gilead Sciences stimmt dem G-BA zu.</p> <p>Für Patienten mit <i>refraktärer</i> CLL, für die eine <i>antineoplastische</i> Therapie angezeigt ist, bestimmt der G-BA patientenindividuelle, optimierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Wie vorstehend zum Kritikpunkt von Seite I.3 des IQWiG-Berichts bereits dargestellt, besteht faktisch in der Therapie der vorbehandelten CLL mit Chemotherapie bzw. antineoplastischer Therapie kein Unterschied. Wenn für Patienten, egal ob refraktär oder rezidiviert eine Chemotherapie nicht mehr angezeigt ist, steht standardmäßig keine weitere Therapieoption zur Verfügung.</p> <p>Da für refraktäre und (früh-)rezidivierende CLL-Patienten von einem gleich ungünstigen Krankheitsverlauf ausgegangen wird [17, 20] und die Behandlungsempfehlungen die gleichen sind, sieht es Gilead Sciences als gerechtfertigt und zielführend an, diese Patienten in der Nutzenbewertung zu Idelalisib gemeinsam zu betrachten (rezidivierende/refraktäre</p>	

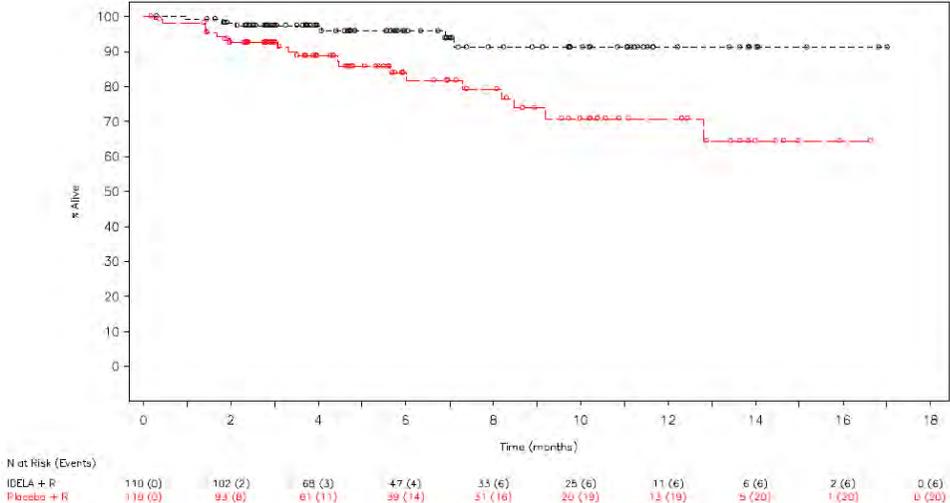
Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CLL Patienten, für die Chemotherapie nicht angezeigt ist) und sie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care gegenüberzustellen.</p> <p>Entsprechend der vorstehend dargelegten Argumente, sind Gilead Sciences die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 als geeignet an, einen Zusatznutzen für die Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die Chemotherapie nicht angezeigt ist“, abzuleiten.</p> <p>Nachfolgend werden die wichtigsten Ergebnisse der Studie, auf Basis derer Gilead Sciences den Anspruch auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht, noch einmal zusammengefasst dargestellt [33, 34]:</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Abbildung 2 zeigt einen Kaplan-Meier Plot zum Gesamtüberleben; Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zum Gesamtüberleben hinsichtlich des Zusatznutzens zusammen. Die mediane Dauer des Überlebens war zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse noch in keinem der beiden Studienarme erreicht. Im Verumarm waren 5,5% der Patienten verstorben, im Kontrollarm 18,2%. Das Sterblichkeitsrisiko war mit einem Hazard Ratio [95% KI] von 0,28 [0,11;0,69] im Verumarm signifikant niedriger als im Kontrollarm. Hieraus leitete Gilead Sciences einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Idelalisib ab.</p> <p>Aufgrund einer möglichen Effektmodifikation durch den 17p-Deletion-</p>	<p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>„Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit (in Monaten) zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tod (unabhängig von der Todesursache).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>/TP53-Mutationsstatus der Patienten (p=0,194) sind die entsprechenden Subgruppen zusätzlich separat dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass besonders die Hochrisikopatienten mit einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation von der Behandlung mit Idelalisib profitierten. Der Unterschied zwischen den Subgruppen begründet sich in der schlechteren Prognose der Hochrisikogruppe (schlechteres Abscheiden der Hochrisikogruppe im Kontrollarm). Im Verumarm bestand kein Überlebensunterschied zwischen Patienten mit Hochrisikoprofil und Patienten ohne Hochrisikoprofil.</p> <p>Aufgrund der Effektmodifikation stufte Gilead Science den Beleg für einen Zusatznutzen für Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation auf einen Hinweis herab.</p>	<p><i>Die Daten zum Gesamtüberleben sind wegen der im Vergleich zur bestehenden Lebenserwartung kurzen Studienlaufzeit als unreif anzusehen.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 9)</i></p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 12)</i></p> <p><i>„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 eingestuft Studienteilnehmern vom G-BA als besonders versorgungsrelevant erachtet werden.“ (Tragende Gründe, Seite 14)</i></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	 <p data-bbox="315 1066 1025 1102">Abbildung 2: Kaplan-Meier Plot zum Gesamtüberleben</p> <table border="1" data-bbox="315 1002 1265 1053"> <thead> <tr> <th>N at Risk (Events)</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12</th> <th>14</th> <th>16</th> <th>18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDELA + R</td> <td>110 (0)</td> <td>102 (2)</td> <td>68 (3)</td> <td>47 (4)</td> <td>33 (6)</td> <td>25 (6)</td> <td>11 (6)</td> <td>6 (6)</td> <td>2 (6)</td> <td>0 (6)</td> </tr> <tr> <td>Placebo + R</td> <td>110 (0)</td> <td>93 (8)</td> <td>61 (11)</td> <td>39 (14)</td> <td>31 (16)</td> <td>20 (19)</td> <td>13 (19)</td> <td>5 (20)</td> <td>1 (20)</td> <td>0 (20)</td> </tr> </tbody> </table>	N at Risk (Events)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	IDELA + R	110 (0)	102 (2)	68 (3)	47 (4)	33 (6)	25 (6)	11 (6)	6 (6)	2 (6)	0 (6)	Placebo + R	110 (0)	93 (8)	61 (11)	39 (14)	31 (16)	20 (19)	13 (19)	5 (20)	1 (20)	0 (20)	
N at Risk (Events)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18																									
IDELA + R	110 (0)	102 (2)	68 (3)	47 (4)	33 (6)	25 (6)	11 (6)	6 (6)	2 (6)	0 (6)																									
Placebo + R	110 (0)	93 (8)	61 (11)	39 (14)	31 (16)	20 (19)	13 (19)	5 (20)	1 (20)	0 (20)																									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Tabelle 5: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) und abgeleiteter Zusatznutzen</p> <table border="1" data-bbox="318 630 1265 1002"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Todesfälle (%)</th> <th rowspan="2">Hazard Ratio [95% KI]</th> <th rowspan="2">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R vs. Placebo+R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td>5,5% vs. 18,2%</td> <td>0,28 [0,11;0,69]*</td> <td>Beleg für erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,194):</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion/TP53-Mutation positiv</td> <td>4,3% vs. 26,5%</td> <td>0,14 [0,03;0,64]</td> <td>Beleg für erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion/TP53-Mutation negativ</td> <td>6,3% vs. 11,5%</td> <td>0,51 [0,15;1,73]</td> <td>Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie: GS-US-312-0116 (unter Einbeziehung von Überlebensdaten aus der Extensionstudie GS-US-312-0117); Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat). OS: Gesamtüberleben. Hinweis: Die Mediane Überlebensdauer war zum Zeitpunkt der Interimanalyse noch in keinem der beiden Studienarme erreicht. * Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation).</p> <p><u>Gesamtansprechrates (ORR)</u></p> <p>Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum Gesamtansprechen ist in Tabelle 6 dargestellt. Die Ansprechrate betrug im Verumarm 74,5% und im Kontrollarm 14,5%. Der entsprechende Effektschätzer weist auf eine</p>		Todesfälle (%)	Hazard Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens	Idelalisib+R vs. Placebo+R	Gesamtpopulation	5,5% vs. 18,2%	0,28 [0,11;0,69]*	Beleg für erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,194):				17p-Deletion/TP53-Mutation positiv	4,3% vs. 26,5%	0,14 [0,03;0,64]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen	17p-Deletion/TP53-Mutation negativ	6,3% vs. 11,5%	0,51 [0,15;1,73]	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen	<p><u>Gesamtansprechrates (ORR)</u></p> <p>„Die Erhebung des Endpunktes Gesamtansprechrates erfolgte nicht nur symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren.“</p>
	Todesfälle (%)		Hazard Ratio [95% KI]			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens																	
	Idelalisib+R vs. Placebo+R																						
Gesamtpopulation	5,5% vs. 18,2%	0,28 [0,11;0,69]*	Beleg für erheblichen Zusatznutzen																				
Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,194):																							
17p-Deletion/TP53-Mutation positiv	4,3% vs. 26,5%	0,14 [0,03;0,64]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen																				
17p-Deletion/TP53-Mutation negativ	6,3% vs. 11,5%	0,51 [0,15;1,73]	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen																				

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>17-fach höhere Chance auf ein Tumoransprechen unter Idelalisib hin (OR: 17,28 [8,66;34,46]). Auf der Basis eines Interaktionstest ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Vorhandensein einer 17p-Deletion (Interaktionstest: p=0,111). Der Behandlungseffekt war jedoch sowohl bei den Patienten mit 17p-Deletion als auch bei Patienten ohne eine solche signifikant.</p> <p>Gilead Sciences leitete deshalb für alle Subgruppen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT ab.</p>	<p><i>Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse betrug die Gesamtansprechrates im Verumarm 74,5% und im Kontrollarm 14,5% (Odds Ratio = 17,28; 95 % KI [8,66; 34,46]; p < 0,001).“ (Tragende Gründe, Seite 9)</i></p> <p><i>„Die Unterschiede zwischen Verumarm und Kontrollarm für die Endpunkte PFS und Gesamtansprechrates 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.“ (Tragende Gründe, Seite 12)</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Tabelle 6: Ergebnisse zum Gesamtansprechen (ORR) und abgeleiteter Zusatznutzen</p> <table border="1" data-bbox="322 635 1263 1091"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Gesamtansprechrte (%)</th> <th rowspan="2">Odds Ratio [95% KI]</th> <th rowspan="2">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R vs. Placebo+R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td>74,5% vs. 14,5%</td> <td>17,28 [8,66;34,46]*</td> <td>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,111):</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion positiv</td> <td>73,1% vs. 3,2%</td> <td>81,43 [9,27;715,08]</td> <td>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion negativ</td> <td>75% vs. 19,0%</td> <td>12,80 [6,06;27,05]</td> <td>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat). ORR: Gesamtansprechrte. * Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation).</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Abbildung 3 zeigt einen Kaplan-Meier Plot zum PFS; Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zum PFS hinsichtlich des Zusatznutzens zusammen. Es wurde ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus festgestellt (p=0,029). Wiederum konnten CLL-Patienten mit einer schlechteren Prognose aufgrund einer negativen IGHV-</p>		Gesamtansprechrte (%)	Odds Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens	Idelalisib+R vs. Placebo+R	Gesamtpopulation	74,5% vs. 14,5%	17,28 [8,66;34,46]*	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,111):				17p-Deletion positiv	73,1% vs. 3,2%	81,43 [9,27;715,08]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	17p-Deletion negativ	75% vs. 19,0%	12,80 [6,06;27,05]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	<p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>„Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente</p>
	Gesamtansprechrte (%)		Odds Ratio [95% KI]			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens																	
	Idelalisib+R vs. Placebo+R																						
Gesamtpopulation	74,5% vs. 14,5%	17,28 [8,66;34,46]*	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen																				
Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,111):																							
17p-Deletion positiv	73,1% vs. 3,2%	81,43 [9,27;715,08]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen																				
17p-Deletion negativ	75% vs. 19,0%	12,80 [6,06;27,05]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen																				

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mutation besonders von der Idelalisib-Therapie profitieren: Für diese Patienten ergab sich ein um 86% reduziertes Progressions-/Sterblichkeitsrisiko im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm (HR: 0,14 [0,07;0,27]). Das mediane PFS betrug im Kontrollarm 5,5 Monate, im Verumarm wurde es nicht erreicht. Auch in der Subgruppe der IGHV-mutierten Patienten deuten die Ergebnisse daraufhin, dass Patienten von Idelalisib plus Rituximab profitierten: Die Einnahme von Idelalisib plus Rituximab statt Placebo plus Rituximab ging mit einer Reduktion des Risikos eines PFS-Ereignisses um 36% Prozent einher (HR: 0,64 [0,19;2,12]); diese Reduktion ist jedoch nicht durch statistische Signifikanz belegt.</p> <p>Der Zusatznutzen bei Vorliegen einer IGHV-Mutation konnte nicht belegt werden. Für Patienten ohne IGHV-Mutation ist der Vorteil von Idelalisib im PFS als Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT zu werten.</p>	<p><i>"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.</i></p> <p><i>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).</i></p> <p><i>Die Daten zum progressionsfreien Überleben sind aufgrund der im Vergleich zu den Effekten im Verumarm kurzen Studienlaufzeit als unreif anzusehen." (Tragende Gründe, Seite 9)</i></p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 12)</i></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

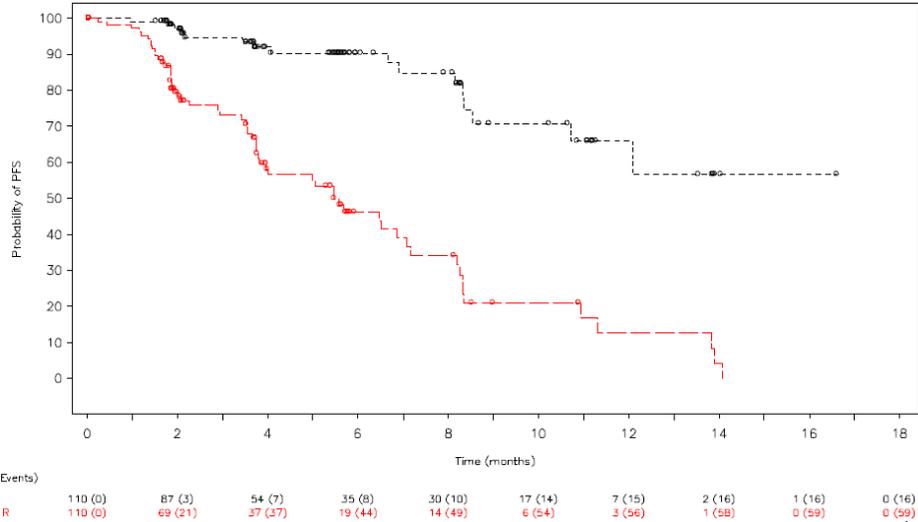


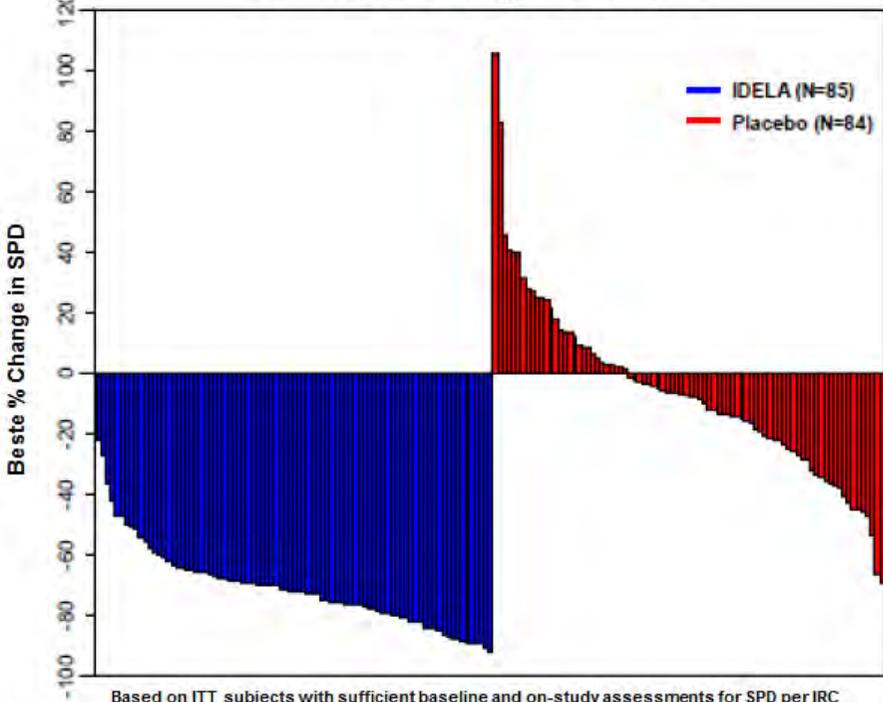
Abbildung 3: Kaplan-Meier Plot zum progressionsfreien Überleben

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Tabelle 7: Ergebnisse zum Gesamtansprechen (PFS) und abgeleiteter Zusatznutzen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Medianes PFS (Monate) [95%KI] Idelalisib+R vs. Placebo+R</th> <th>Hazard Ratio [95% KI]</th> <th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td colspan="3"><i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Beleg für Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus (p=0,029):</td> </tr> <tr> <td>IGHV-Mutation positiv</td> <td>10,7 [6,9;NR] vs. 13,9 [1,7;14,1]</td> <td>0,64 [0,19;2,12]</td> <td>Kein Zusatznutzen belegt</td> </tr> <tr> <td>IGHV-Mutation negativ</td> <td>NR [NR;NR] vs. 5,5 [3,8;6,9]</td> <td>0,14 [0,07;0,27]</td> <td>Beleg für erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,170):</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>12,1 [6,9;NR] vs. 4,0 [3,4;13,9]</td> <td>0,31 [0,13;0,74]</td> <td>Beleg für erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>NR [10,7;NR] vs. 5,7 [3,7;7,1]</td> <td>0,14 [0,07;0,29]</td> <td>Beleg für erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat). PFS: Progressionsfreies Überleben; NR: Nicht erreicht.; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene.</td> </tr> </tbody> </table>		Medianes PFS (Monate) [95%KI] Idelalisib+R vs. Placebo+R	Hazard Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens	Gesamtpopulation	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>			Beleg für Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus (p=0,029):				IGHV-Mutation positiv	10,7 [6,9;NR] vs. 13,9 [1,7;14,1]	0,64 [0,19;2,12]	Kein Zusatznutzen belegt	IGHV-Mutation negativ	NR [NR;NR] vs. 5,5 [3,8;6,9]	0,14 [0,07;0,27]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,170):				weiblich	12,1 [6,9;NR] vs. 4,0 [3,4;13,9]	0,31 [0,13;0,74]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen	männlich	NR [10,7;NR] vs. 5,7 [3,7;7,1]	0,14 [0,07;0,29]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen	Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat). PFS: Progressionsfreies Überleben; NR: Nicht erreicht.; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene.				
	Medianes PFS (Monate) [95%KI] Idelalisib+R vs. Placebo+R	Hazard Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens																																			
Gesamtpopulation	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>																																					
Beleg für Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus (p=0,029):																																						
IGHV-Mutation positiv	10,7 [6,9;NR] vs. 13,9 [1,7;14,1]	0,64 [0,19;2,12]	Kein Zusatznutzen belegt																																			
IGHV-Mutation negativ	NR [NR;NR] vs. 5,5 [3,8;6,9]	0,14 [0,07;0,27]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen																																			
Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,170):																																						
weiblich	12,1 [6,9;NR] vs. 4,0 [3,4;13,9]	0,31 [0,13;0,74]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen																																			
männlich	NR [10,7;NR] vs. 5,7 [3,7;7,1]	0,14 [0,07;0,29]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen																																			
Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat). PFS: Progressionsfreies Überleben; NR: Nicht erreicht.; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene.																																						

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u><i>Rückgang der Lymphadenopathien</i></u></p> <p>Der Rückgang der Lymphadenopathien wurde anhand der Summe der Produkte der längsten senkrechten Durchmesser der Index-Lymphknoten (SPD) erfasst, d.h. vereinfachend, anhand der Gesamtfläche der beobachteten Lymphknoten jedes Patienten. Abbildung 4 zeigt für die Patienten mit auswertbaren Messungen jeweils die prozentuale Veränderung ihrer SPD gegenüber dem Ausgangswert. Im Verumarm zeigten alle Patienten eine Reduktion in ihrer SPD, im Kontrollarm nahmen die Lymphadenopathien dagegen teilweise zu.</p>	<p>Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;">Best Percent Change from Baseline</p>  <p>Beste % Change in SPD</p> <p>Based on ITT subjects with sufficient baseline and on-study assessments for SPD per IRC</p> <p>Abbildung 4: Prozentuale Veränderung der SPD gegenüber ihrem Ausgangswert (Patienten nach der Größe der Veränderung geordnet)</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lymphadenopathien erfolgte auf Basis einer Responderanalyse (Lymph Node Response Rate, LNR). Dabei wurden die Patienten als Responder definiert, die eine mindestens 50%ige Reduktion ihrer SPD erreichten. Die Ergebnisse unterschieden sich signifikant hinsichtlich Geschlecht ($p=0,049$) und Alter ($p=0,058$). Der Behandlungseffekt bei den Männern (Odds Ratio: 831,60 [94,51;7317,05]) war größer als bei den Frauen (Odds Ratio: 59,73 [13,08;272,72]); der Behandlungseffekt bei den Älteren (Odds Ratio: 374,93 [86,49;1625,32]) war größer als bei den Jüngeren (Odds Ratio: 42,00 [7,52;234,48]). Jedoch bestand über alle Subgruppen hinweg ein signifikanter Vorteil für die Patienten, die Idelalisib erhielten. Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen (Tabelle 8).</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Tabelle 8: Ergebnisse zur Lymph Node Response Rate (LNR) und abgeleiteter Zusatznutzen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Lymph Node Response Rate (%)*</th> <th>Odds Ratio [95% KI]</th> <th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Idelalisib+R vs. Placebo+R</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td colspan="3"><i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,049):</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>90,3% vs. 13,5%</td> <td>59,73 [13,08;272,72]</td> <td>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>93,0% vs. 1,6%</td> <td>831,60 [94,51;7.317,05]</td> <td>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,058):</td> </tr> <tr> <td>Alter <65</td> <td>85,7% vs. 12,5%</td> <td>42,00 [7,52;234,48]</td> <td>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Alter ≥65</td> <td>93,8% vs. 3,9%</td> <td>374,93 [86,49;1.625,32]</td> <td>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat). *Eine Lymph Node Response war definiert als ein 50% Rückgang der SPD (geschätzte Fläche der Index-Läsionen) im Vergleich zum Ausgangswert. LNR: Lymph Node Response Rate; SPD: Summe der Produkte längsten senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen.</p>		Lymph Node Response Rate (%)*	Odds Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens		Idelalisib+R vs. Placebo+R			Gesamtpopulation	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>			Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,049):				weiblich	90,3% vs. 13,5%	59,73 [13,08;272,72]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	männlich	93,0% vs. 1,6%	831,60 [94,51;7.317,05]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,058):				Alter <65	85,7% vs. 12,5%	42,00 [7,52;234,48]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	Alter ≥65	93,8% vs. 3,9%	374,93 [86,49;1.625,32]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	
	Lymph Node Response Rate (%)*	Odds Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens																																			
	Idelalisib+R vs. Placebo+R																																					
Gesamtpopulation	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>																																					
Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,049):																																						
weiblich	90,3% vs. 13,5%	59,73 [13,08;272,72]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen																																			
männlich	93,0% vs. 1,6%	831,60 [94,51;7.317,05]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen																																			
Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,058):																																						
Alter <65	85,7% vs. 12,5%	42,00 [7,52;234,48]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen																																			
Alter ≥65	93,8% vs. 3,9%	374,93 [86,49;1.625,32]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen																																			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst anhand des FACT-Leu</u></p> <p>Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zur Lebensqualität, die anhand des FACT-Leu-Fragebogens erfasst wurden. Die Analysen basieren auf dem Anteil der Patienten, die eine relevante Verbesserung (Minimal Important Difference) gegenüber ihrem Ausgangswert erreichten. Dargestellt ist nur das funktionelle Wohlbefinden (FWB), da sich hinsichtlich der anderen Subskalen des FACT-Leu keine Unterschiede zwischen dem Verumarm und dem Kontrollarm ergaben (Details der Analysen sind in einem separaten Dokument beigefügt [35]).</p> <p>Es zeigten sich beim FWB Effektmodifikationen durch Geschlecht ($p=0,010$) und 17p-Deletionsstatus ($0,041$).</p> <p>Die Chance einer patientenrelevanten Verbesserung des funktionellen Wohlbefindens war bei den Männern im Verumarm signifikant höher als im Kontrollarm (Odds Ratio: 3,14 [1,59;6,21]). Bei den Frauen ergab sich kein signifikanter Effekt (0,65 [0,24;1,74]). Für die Männer besteht somit ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen, für die Frauen nicht.</p> <p>Darüber hinaus ergab sich für Patienten mit 17p-Deletion ebenfalls ein signifikanter Vorteil (Odds Ratio: 5,49 [1,73;17,40]), während die Patienten ohne 17p-Deletion nicht nachweislich profitieren konnten (Odds Ratio: 1,40 [0,75;2,60]). In der Subgruppe mit 17p-Deletion besteht daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen; in der Subgruppe ohne 17p-Deletion nicht.</p>	<p>Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>																																					
	<p>Tabelle 9: FACT-Leu Funktionelles Wohlbefinden (LNR) und abgeleiteter Zusatznutzen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Relevante Verbesserung (%)*</th> <th>Odds Ratio [95% KI]</th> <th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Idelalisib+R vs. Placebo+R</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td colspan="3"><i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,010):</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>26,5% vs. 35,7%</td> <td>0,65 [0,24;1,74]</td> <td>Kein Zusatznutzen belegt</td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>63,2% vs. 35,3%</td> <td>3,14 [1,59;6,21]</td> <td>Beleg für erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,041):</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion positiv</td> <td>61,5% vs. 22,6%</td> <td>5,49 [1,73;17,40]</td> <td>Beleg für erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion negativ</td> <td>48,8% vs. 40,5%</td> <td>1,40 [0,75;2,60]</td> <td>Kein Zusatznutzen belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat). FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia *Eine relevante Änderung (Minimally Important Bifference; MID) betrug 3 Punkte (Validierungsliteratur: Yost KJ, Eton DT, 2005) Die anderen Subskalen des FACT-Leu Fragebogens werden hier nicht gezeigt, da keine signifikanten Effektmodifikationen bestehen.</p>		Relevante Verbesserung (%)*	Odds Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens		Idelalisib+R vs. Placebo+R			Gesamtpopulation	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>			Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,010):				weiblich	26,5% vs. 35,7%	0,65 [0,24;1,74]	Kein Zusatznutzen belegt	männlich	63,2% vs. 35,3%	3,14 [1,59;6,21]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen	Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,041):				17p-Deletion positiv	61,5% vs. 22,6%	5,49 [1,73;17,40]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen	17p-Deletion negativ	48,8% vs. 40,5%	1,40 [0,75;2,60]	Kein Zusatznutzen belegt	
	Relevante Verbesserung (%)*	Odds Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens																																			
	Idelalisib+R vs. Placebo+R																																					
Gesamtpopulation	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>																																					
Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,010):																																						
weiblich	26,5% vs. 35,7%	0,65 [0,24;1,74]	Kein Zusatznutzen belegt																																			
männlich	63,2% vs. 35,3%	3,14 [1,59;6,21]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen																																			
Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,041):																																						
17p-Deletion positiv	61,5% vs. 22,6%	5,49 [1,73;17,40]	Beleg für erheblichen Zusatznutzen																																			
17p-Deletion negativ	48,8% vs. 40,5%	1,40 [0,75;2,60]	Kein Zusatznutzen belegt																																			

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>									
	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Tabelle 10 bis Tabelle 14 fassen alle relevanten Sicherheitsergebnisse zusammen.</p> <p>Fast alle Patienten zeigten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Hinsichtlich der Gesamtrate der UE ergab sich keinerlei Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 10).</p> <p>Tabelle 10: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) und abgeleiteter Zusatznutzen</p> <table border="1" data-bbox="320 932 1267 1102"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Inzidenz (%)</th> <th rowspan="2">Odds Ratio [95% KI]</th> <th rowspan="2">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R vs. Placebo+R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td>96,4% vs. 98,1%</td> <td>0,50 [0,09;2,79]</td> <td>Kein größerer oder geringerer Schaden belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: Safety Analysis set.</p> <p>In Bezug auf UE von CTCAE-Grad ≥ 3 unterschied sich die Inzidenz in der Gesamtpopulation nicht zwischen den Behandlungsarmen: Die Inzidenz betrug 63,6% im Verumarm und 51,9% im Kontrollarm. Jedoch ergaben sich in einzelnen Subgruppen Hinweise auf einen größeren Schaden: Aufgrund einer möglichen Effektmodifikation durch Ethnie</p>		Inzidenz (%)	Odds Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens	Idelalisib+R vs. Placebo+R	Gesamtpopulation	96,4% vs. 98,1%	0,50 [0,09;2,79]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 13)</i></p>
	Inzidenz (%)		Odds Ratio [95% KI]			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens					
	Idelalisib+R vs. Placebo+R										
Gesamtpopulation	96,4% vs. 98,1%	0,50 [0,09;2,79]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt								

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(0,076) und 17p-Deletions-/TP53-Mutationsstatus (p=0,149) wurden die entsprechenden Subgruppen getrennt betrachtet. In der Subgruppe der weißen Patienten bedingt diese Betrachtung einen Hinweis auf einen größeren Schaden mit geringem Ausmaß. In der Subgruppe der Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden. In den komplementären Subgruppen ergab sich jeweils kein Schaden (Tabelle 11).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p>Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 und abgeleiteter Zusatznutzen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Inzidenz (%)</th> <th rowspan="2">Odds Ratio [95% KI]</th> <th rowspan="2">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R vs. Placebo+R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td>63,6% vs. 51,9%</td> <td>1,63 [0,95;2,79]</td> <td>Kein größerer oder geringerer Schaden belegt</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Hinweis auf Effektmodifikation durch Ethnie (p=0,076):</td> </tr> <tr> <td>Ethnie weiß</td> <td>64,0% vs. 47,9%</td> <td>1,93 [1,09;3,42]</td> <td>Hinweis auf größerer Schaden mit geringem Ausmaß</td> </tr> <tr> <td>Ethnie nicht weiß</td> <td>60% vs. 83,3%</td> <td>0,30 [0,04;2,16]</td> <td>Kein größerer oder geringerer Schaden belegt</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Hinweis auf 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,149):</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion/TP53-Mutation positiv</td> <td>65,2% vs. 64,6%</td> <td>1,03 [0,44;2,40]</td> <td>Kein größerer oder geringerer Schaden belegt</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion/TP53-Mutation negativ</td> <td>62,5% vs. 41,7%</td> <td>2,33 [1,13;4,80]</td> <td>Hinweis auf größerer Schaden mit beträchtlichem Ausmaß</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: Safety Analysis set. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.</p>		Inzidenz (%)	Odds Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens	Idelalisib+R vs. Placebo+R	Gesamtpopulation	63,6% vs. 51,9%	1,63 [0,95;2,79]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt	Hinweis auf Effektmodifikation durch Ethnie (p=0,076):				Ethnie weiß	64,0% vs. 47,9%	1,93 [1,09;3,42]	Hinweis auf größerer Schaden mit geringem Ausmaß	Ethnie nicht weiß	60% vs. 83,3%	0,30 [0,04;2,16]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt	Hinweis auf 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,149):				17p-Deletion/TP53-Mutation positiv	65,2% vs. 64,6%	1,03 [0,44;2,40]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt	17p-Deletion/TP53-Mutation negativ	62,5% vs. 41,7%	2,33 [1,13;4,80]	Hinweis auf größerer Schaden mit beträchtlichem Ausmaß	
	Inzidenz (%)		Odds Ratio [95% KI]			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens																													
	Idelalisib+R vs. Placebo+R																																		
Gesamtpopulation	63,6% vs. 51,9%	1,63 [0,95;2,79]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt																																
Hinweis auf Effektmodifikation durch Ethnie (p=0,076):																																			
Ethnie weiß	64,0% vs. 47,9%	1,93 [1,09;3,42]	Hinweis auf größerer Schaden mit geringem Ausmaß																																
Ethnie nicht weiß	60% vs. 83,3%	0,30 [0,04;2,16]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt																																
Hinweis auf 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,149):																																			
17p-Deletion/TP53-Mutation positiv	65,2% vs. 64,6%	1,03 [0,44;2,40]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt																																
17p-Deletion/TP53-Mutation negativ	62,5% vs. 41,7%	2,33 [1,13;4,80]	Hinweis auf größerer Schaden mit beträchtlichem Ausmaß																																

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich schwerwiegender UE unterschied sich die Situation jeweils zwischen den Geschlechtern sowie zwischen Patienten mit und ohne 17p-Deletion (Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,031$) und durch 17p-Deletionsstatus ($p=0,092$)). In der Subgruppe der männlichen Patienten und in der Subgruppe der Patienten ohne 17p-Deletion wird jeweils ein Beleg für einen größeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß abgeleitet. Bei Frauen und bei Patienten mit 17p-Deletion besteht hingegen kein Schaden (Tabelle 12).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
	<p>Tabelle 12: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und abgeleiteter Zusatznutzen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Inzidenz (%)</th> <th rowspan="2">Odds Ratio [95% KI]</th> <th rowspan="2">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R vs. Placebo+R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td colspan="3"><i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,031):</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>44,1% vs. 52,5%</td> <td>0,71 [0,29;1,79]</td> <td>Kein größerer oder geringerer Schaden belegt</td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>51,3% vs. 29,4%</td> <td>2,53 [1,27;5,04]</td> <td>Beleg für größeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,092):</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion positiv</td> <td>38,5% vs. 46,7%</td> <td>0,71 [0,25;2,08]</td> <td>Kein größerer oder geringerer Schaden belegt</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion negativ</td> <td>52,4% vs. 34,6%</td> <td>2,08 [1,10;3,91]</td> <td>Hinweis auf größeren Schaden mit geringem Ausmaß</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: Safety Analysis set.</td> </tr> </tbody> </table>		Inzidenz (%)	Odds Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens	Idelalisib+R vs. Placebo+R	Gesamtpopulation	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>			Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,031):				weiblich	44,1% vs. 52,5%	0,71 [0,29;1,79]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt	männlich	51,3% vs. 29,4%	2,53 [1,27;5,04]	Beleg für größeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß	Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,092):				17p-Deletion positiv	38,5% vs. 46,7%	0,71 [0,25;2,08]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt	17p-Deletion negativ	52,4% vs. 34,6%	2,08 [1,10;3,91]	Hinweis auf größeren Schaden mit geringem Ausmaß	Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: Safety Analysis set.				
	Inzidenz (%)		Odds Ratio [95% KI]			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens																																	
	Idelalisib+R vs. Placebo+R																																						
Gesamtpopulation	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>																																						
Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,031):																																							
weiblich	44,1% vs. 52,5%	0,71 [0,29;1,79]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt																																				
männlich	51,3% vs. 29,4%	2,53 [1,27;5,04]	Beleg für größeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß																																				
Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,092):																																							
17p-Deletion positiv	38,5% vs. 46,7%	0,71 [0,25;2,08]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt																																				
17p-Deletion negativ	52,4% vs. 34,6%	2,08 [1,10;3,91]	Hinweis auf größeren Schaden mit geringem Ausmaß																																				
Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: Safety Analysis set.																																							

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Die Abbruchrate aufgrund von UE unterschied sich nicht zwischen dem Verumarm und dem Kontrollarm (Tabelle 13).</p> <p>Tabelle 13: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)</p> <table border="1" data-bbox="320 730 1249 1106"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Inzidenz (%)</th> <th rowspan="2">Odds Ratio [95% KI]</th> <th rowspan="2">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R vs. Placebo+R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td colspan="3"><i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletionssatus (p=0,038)</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion positiv</td> <td>3,8% vs. 23,3%</td> <td>0,13 [0,01;1,15]</td> <td>Kein größerer oder geringerer Schaden belegt</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion negativ</td> <td>11,9% vs. 7,7%</td> <td>1,62 [0,56;4,69]</td> <td>Kein größerer oder geringerer Schaden belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: Safety Analysis set.</p>		Inzidenz (%)	Odds Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens	Idelalisib+R vs. Placebo+R	Gesamtpopulation	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>			Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletionssatus (p=0,038)				17p-Deletion positiv	3,8% vs. 23,3%	0,13 [0,01;1,15]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt	17p-Deletion negativ	11,9% vs. 7,7%	1,62 [0,56;4,69]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt	
	Inzidenz (%)		Odds Ratio [95% KI]			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens																	
	Idelalisib+R vs. Placebo+R																						
Gesamtpopulation	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>																						
Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletionssatus (p=0,038)																							
17p-Deletion positiv	3,8% vs. 23,3%	0,13 [0,01;1,15]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt																				
17p-Deletion negativ	11,9% vs. 7,7%	1,62 [0,56;4,69]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt																				

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Unter Idelalisib wurde gegenüber dem Kontrollarm eine erhöhte Inzidenz an Exanthen festgestellt. Im Verumarm waren 15,5% der Patienten von einem Exanthem betroffen, im Kontrollarm 5,6%. Hieraus leitet Gilead Sciences einen Beleg für einen größeren Schaden von geringem Ausmaß ab (Tabelle 14).</p> <p>Tabelle 14: Besondere unerwünschte Ereignisse: Exanthem</p> <table border="1" data-bbox="322 831 1265 1002"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Inzidenz (%)</th> <th rowspan="2">Odds Ratio [95% KI]</th> <th rowspan="2">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R vs. Placebo+R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td>15,5% vs. 5,6%</td> <td>3,11 [1,18;8,22]</td> <td>Beleg für größeren Schaden mit geringem Ausmaß</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie: GS-US-312-0116; Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse); Analysepopulation: Safety Analysis set.</p> <p>Zu beachten ist hinsichtlich der Sicherheitsanalysen, dass Patienten im Verumarm im Median 5,0 Monate der Studienmedikation ausgesetzt waren, die Patienten im Kontrollarm 3,7 Monate. Da zu erwarten ist, dass die Wahrscheinlichkeit (therapieassoziiertes) unerwünschter Ereignisse tendenziell mit der Dauer der Behandlung zunimmt, liegt eine potentielle Verzerrung der Ergebnisse zum Nachteil von Idelalisib vor. Die vorgelegten Analysen sind daher als konservativ zu betrachten.</p>		Inzidenz (%)	Odds Ratio [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens	Idelalisib+R vs. Placebo+R	Gesamtpopulation	15,5% vs. 5,6%	3,11 [1,18;8,22]	Beleg für größeren Schaden mit geringem Ausmaß	
	Inzidenz (%)		Odds Ratio [95% KI]			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß den Zusatznutzens					
	Idelalisib+R vs. Placebo+R										
Gesamtpopulation	15,5% vs. 5,6%	3,11 [1,18;8,22]	Beleg für größeren Schaden mit geringem Ausmaß								

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Basierend auf den Daten der Studie GS-US-312-0116 wurde für rezidivierende/refraktäre CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist, eine signifikante Überlegenheit in den Wirksamkeitsparametern OS, PFS, ORR und LNR gegenüber der Behandlung im Kontrollarm, die als BSC zu betrachten ist, belegt. Die Überlegenheit in den Wirksamkeitsendpunkten ist für Patienten mit Hochrisikofaktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) bzw. beim Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren (Fehlen einer IGHV-Mutation) sogar noch größer als für die gesamte Studienpopulation. Dies begründet sich durch die von Risikofaktoren unabhängige Wirksamkeit von Idelalisib+Rituximab und der gleichzeitig verringerten Wirksamkeit der Kontrollbehandlung bei Vorliegen von Risikofaktoren. Das Sicherheitsprofil war durchweg akzeptabel. In der Gesamtschau wird folglich für Idelalisib in Kombination mit Rituximab ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet. Die Aus-sagesicherheit ist für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation als Beleg und für Patienten ohne diese Aberrationen als Hinweis zu wer-ten.</p> <p>Anzumerken ist, dass die Studie aufgrund der überragenden Wirksamkeit von Idelalisib vorzeitig beendet wurde. Die europäische Zulassungsbe-hörde EMA bezeichnet diesen Effekt als beispiellos und von höchster klinischer Relevanz [1]. Die hier vorgelegten Ergebnisse beruhen auf der letzten Interimsanalyse, die vor der Entblindung der Studie durchgeführt wurde. Inzwischen ist die Studie GS-US-312-0116 von allen Patienten</p>	<p>Siehe Ausführungen zu vorherigen Einwänden.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beendet worden. Analysen aus dem finalen CSR der Studie, die auch Daten aus der entblindeten Phase der Studie miteinbeziehen, bestätigen die hier vorgelegten Ergebnisse. Eine zusammenfassende Darstellung dieser finalen Studienergebnisse hat Gilead Sciences beigefügt [36, 37]. Die Daten zeigen, dass die Patienten im Verumarm auch über den Zeitpunkt der hier präsentierten Analyse hinaus deutlich von ihrer Behandlung mit Idelalisib profitierten.</p>	
<p>I. S. 3, Z. 2 ff (nach Tab.)</p>	<p>Kritikpunkt des IQWiG: „Anders als der G-BA fasst der pU die Populationen der Patienten mit rezidivierender und refraktärer CLL zusammen.“</p> <p><u>Anmerkung (refraktäre CLL-Patienten):</u></p> <p>Wie bereits angeführt, erachtet Gilead Sciences die gemeinsame Betrachtung von refraktären und rezidivierenden CLL-Patienten gegenüber der ZVT BSC als einzige sinnvolle Option zur Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>Um dennoch den Forderungen des IQWiG nach strikter Trennung der Teilpopulationen in rezidivierte und refraktäre Patienten entgegenzukommen, hat Gilead Sciences eine Recherche zu der vom G-BA benannten ZVT patientenindividuelle Therapie für refraktäre Patienten durchgeführt. Die Suche nach Daten, die einen direkten Vergleich zu der vom G-</p>	<p>Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BA benannten ZVT erlaubt hätten, erbrachte keine relevanten Treffer. Dem vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vorgeschlagenen Hinweis, dass sich der Rituximab-Vergleichsarm der Studie GS-US-312-0116 gegebenenfalls für einen indirekten Vergleich eignen würde [38], wurde von Gilead ebenfalls nachgegangen. Auch die Suche nach Studien (mit patientenindividuellen Therapieoptionen im Vergleich zu Rituximab), die für einen indirekten Vergleich geeignet gewesen wären, erbrachte keine Treffer [39].</p> <p>Des Weiteren gibt – oder gab es zumindest zur Zeit der Initiierung der genannten Zulassungsstudie - keine zugelassene Therapie, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als Komparator geeignet gewesen wäre (siehe Anmerkung zu I. S. 24).</p> <p><u>Anmerkung (rezidivierende CLL-Patienten):</u></p> <p>Ebenso präsentiert Gilead Sciences, um den Forderungen des IQWiG Genüge zu tun, nachfolgend weitere Analysen aus der Studie GS-US-312-0116. Diese ermöglichen eine separate Bewertung des rezidivierenden Patientenkollektivs im Vergleich zu BSC und wurden ergänzend für das Stellungnahmeverfahren erstellt.</p> <p>Hierzu werden im Folgenden die Ergebnisse der wichtigsten Endpunkte der Studie GS-US-312-0116 getrennt für die Population rezidivierender CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, dargestellt. Eine solche separate Analyse der rezidivierenden Patienten war</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weder im Studienprotokoll noch im statistischen Analyseplan vorgesehen. Außerdem ist zu beachten, dass für diese <i>post-hoc</i> Analysen eine verringerte Power vorliegt im Vergleich zu Analysen auf Basis der gesamten Studienpopulation. Die statistische Signifikanz der Behandlungseffekte stellt daher kein geeignetes Kriterium zur Bewertung der Ergebnisse mehr dar; vielmehr sollte auf das Ausmaß der beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen geachtet werden.</p> <p><u><i>Bestimmung der rezidivierenden Patienten</i></u></p> <p>Die Differenzierung zwischen refraktären und rezidivierenden Patienten erfolgte ausschließlich auf Basis des Ansprechens auf die letzte vorhergegangene Therapie. Als rezidivierende Patienten wurden diejenigen Patienten aus der Studie klassifiziert, die ein Ansprechen auf die letzte Vortherapie gezeigt hatten (komplette Remission, CR; unbestätigte komplette Remission, Cri; partielle Remission, PR). Weitere (frühere) vorhergegangene Therapien wurden nicht miteinbezogen; diesbezüglich war die Datenlage auch weniger vollständig. Ebenso wurden die Dauer des Ansprechens (auf die letzte Vortherapie) sowie der Art der Vortherapie (bspw. Chemotherapie, Chemoimmuntherapie) nicht berücksichtigt. Tabelle 15 zeigt das Ansprechen der rezidivierenden Patienten auf die letzte Vortherapie.</p> <p>Anzumerken ist, dass das Ansprechen auf die letzte Vortherapie bei 13 Patienten (zehn im Verumarm, drei im Kontrollarm) nicht erfasst wor-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den war. Diese Patienten wurden ebenfalls in die Analyse der rezidivierenden Patienten eingeschlossen. Eine Sensitivitätsanalyse, die diese Patienten von der Analyse ausschloss, liefert konsistente Ergebnisse [40].</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<p>Tabelle 15: Ansprechen der rezidivierenden Patienten auf die letzte Vortherapie</p> <table border="1" data-bbox="320 635 1272 1189"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Rezidivierende CLL (N=150)</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R (N=78)</th> <th>Placebo+R (N=72)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Bestes Ansprechen auf letzte Vortherapie</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>11 (14,1%)</td> <td>10 (13,9%)</td> </tr> <tr> <td>Cri</td> <td>2 (2,6%)</td> <td>1 (1,4%)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>55 (70,5%)</td> <td>58 (80,6%)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>10 (12,8%)</td> <td>3 (4,2%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR: Komplette Remission; Cri: Komplette Remission ohne vollständige Erholung des Knochenmarks; PR: Partielle Remission; SD: Stabile Erkrankung; PD: Progression. Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat).</p> <p>In die Studie GS-US-312-0116 wurden 150 Patienten mit rezidivierender CLL eingeschlossen. Als bestes Ansprechen auf die letzte Vortherapie hatten von den Patien-</p>		Rezidivierende CLL (N=150)		Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=72)	Bestes Ansprechen auf letzte Vortherapie			CR	11 (14,1%)	10 (13,9%)	Cri	2 (2,6%)	1 (1,4%)	PR	55 (70,5%)	58 (80,6%)	SD	0	0	PD	0	0	Unbekannt	10 (12,8%)	3 (4,2%)	
	Rezidivierende CLL (N=150)																											
	Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=72)																										
Bestes Ansprechen auf letzte Vortherapie																												
CR	11 (14,1%)	10 (13,9%)																										
Cri	2 (2,6%)	1 (1,4%)																										
PR	55 (70,5%)	58 (80,6%)																										
SD	0	0																										
PD	0	0																										
Unbekannt	10 (12,8%)	3 (4,2%)																										

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten im Verum- bzw. Kontrollarm jeweils 11 (10,9%) bzw. 10 (9,1%) Patienten ein komplettes Ansprechen, 2 (1,8%) bzw. 1 (0,9%) Patient ein komplettes Ansprechen ohne vollständige Erholung des Knochenmarks und 55 (50,0%) bzw. 58 (52,7%) Patienten ein partielles Ansprechen gezeigt.</p> <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>Die wichtigsten demographischen und prognostischen Faktoren finden sich in Tabelle 16.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
	<p>Tabelle 16: Patientencharakteristika</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Rezidivierende CLL (N=150)</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R (N=78)</th> <th>Placebo+R (N=72)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>27 (34,6%)</td> <td>30 (41,7%)</td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>51 (65,4%)</td> <td>42 (58,3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">17p-Deletion und/oder TP53-Mutation</td> </tr> <tr> <td>ja</td> <td>31 (39,7%)</td> <td>28 (38,9%)</td> </tr> <tr> <td>nein</td> <td>47 (60,3%)</td> <td>44 (61,1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">IGHV-Mutation</td> </tr> <tr> <td>ja</td> <td>11 (14,1%)</td> <td>11 (15,3%)</td> </tr> <tr> <td>nein</td> <td>67 (85,9%)</td> <td>61 (84,7%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Alter [Jahre]</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>71</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>Minimum, Maximum</td> <td>48; 86</td> <td>47; 92</td> </tr> </tbody> </table> <p>IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene. Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat).</p>		Rezidivierende CLL (N=150)		Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=72)	Geschlecht			weiblich	27 (34,6%)	30 (41,7%)	männlich	51 (65,4%)	42 (58,3%)	17p-Deletion und/oder TP53-Mutation			ja	31 (39,7%)	28 (38,9%)	nein	47 (60,3%)	44 (61,1%)	IGHV-Mutation			ja	11 (14,1%)	11 (15,3%)	nein	67 (85,9%)	61 (84,7%)	Alter [Jahre]			Median	71	69	Minimum, Maximum	48; 86	47; 92	
	Rezidivierende CLL (N=150)																																										
	Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=72)																																									
Geschlecht																																											
weiblich	27 (34,6%)	30 (41,7%)																																									
männlich	51 (65,4%)	42 (58,3%)																																									
17p-Deletion und/oder TP53-Mutation																																											
ja	31 (39,7%)	28 (38,9%)																																									
nein	47 (60,3%)	44 (61,1%)																																									
IGHV-Mutation																																											
ja	11 (14,1%)	11 (15,3%)																																									
nein	67 (85,9%)	61 (84,7%)																																									
Alter [Jahre]																																											
Median	71	69																																									
Minimum, Maximum	48; 86	47; 92																																									

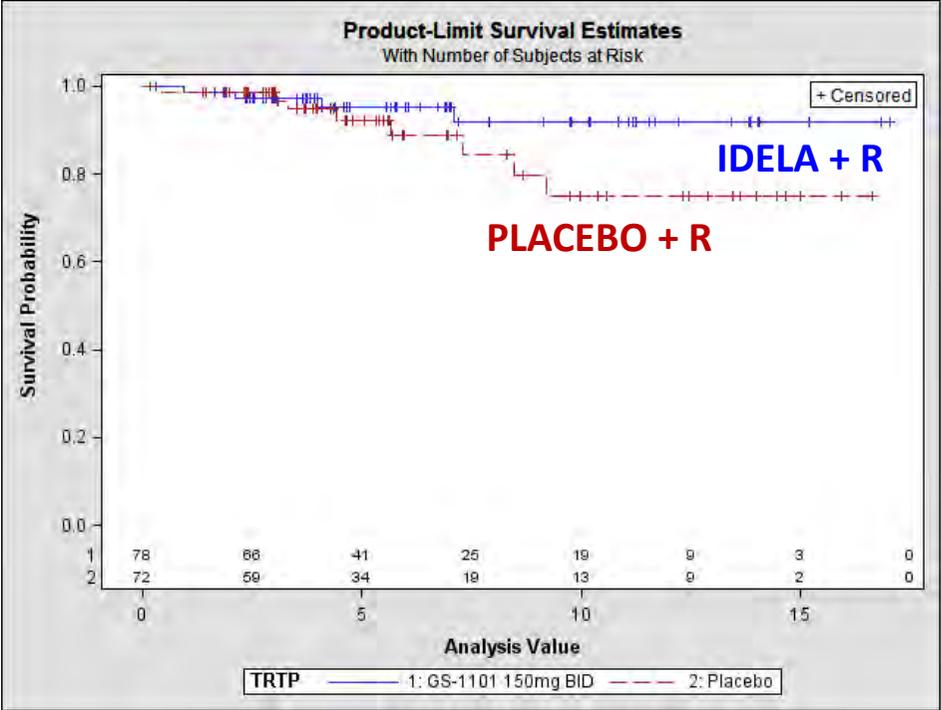
Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Verumarm waren 34,6% der Patienten Frauen, im Kontrollarm 41,7%. Das mediane Alter lag im Verumarm bei 71 Jahren, im Kontrollarm bei 69 Jahren. Der Patientenanteil mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation betrug 39,7% im Verumarm und 38,9% im Kontrollarm. Eine IGHV-Mutation zeigten im Verumarm 14,1% der Patienten und im Kontrollarm 15,3%.</p> <p><u>Gesamtansprechrates (ORR)</u></p> <p>Tabelle 17 präsentiert die Ergebnisse zum Gesamtansprechen. Es zeigten im Verumarm 74,4% und im Kontrollarm 20,8% ein Ansprechen. Somit ergibt sich mit einem Odds Ratio [95% KI] von 11,02 [5,14;23,63] ein signifikanter Vorteil für die Patienten im Verumarm.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																	
	<p>Tabelle 17: Gesamtansprechrates (ORR)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Rezidivierende CLL (N=150)</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R (N=78)</th> <th>Placebo+R (N=72)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamtansprechrates</td> </tr> <tr> <td>ORR</td> <td>58 (74,4%)</td> <td>15 (20,8%)</td> </tr> <tr> <td>Odds Ratio* [95% KI]</td> <td colspan="2">11,02 [5,14;23,63]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Bestes Ansprechen</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>58 (74,4%)</td> <td>15 (20,8%)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>14 (17,9%)</td> <td>40 (55,6%)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>1 (1,3%)</td> <td>14 (19,4%)</td> </tr> <tr> <td>NE</td> <td>5 (6,4%)</td> <td>3 (4,2%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ORR: Gesamtansprechrates; KI: Konfidenzintervall; CR: Komplette Remission; PR: Partielle Remission; SD: Stabile Erkrankung; PD: Progression. Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat). *Eigene Berechnung (nicht adjustiert)</p>		Rezidivierende CLL (N=150)		Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=72)	Gesamtansprechrates			ORR	58 (74,4%)	15 (20,8%)	Odds Ratio* [95% KI]	11,02 [5,14;23,63]		Bestes Ansprechen			CR	0	0	PR	58 (74,4%)	15 (20,8%)	SD	14 (17,9%)	40 (55,6%)	PD	1 (1,3%)	14 (19,4%)	NE	5 (6,4%)	3 (4,2%)	
	Rezidivierende CLL (N=150)																																	
	Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=72)																																
Gesamtansprechrates																																		
ORR	58 (74,4%)	15 (20,8%)																																
Odds Ratio* [95% KI]	11,02 [5,14;23,63]																																	
Bestes Ansprechen																																		
CR	0	0																																
PR	58 (74,4%)	15 (20,8%)																																
SD	14 (17,9%)	40 (55,6%)																																
PD	1 (1,3%)	14 (19,4%)																																
NE	5 (6,4%)	3 (4,2%)																																

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Die Ergebnisse zur Mortalität sind in Tabelle 18 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 18: Gesamtüberleben (OS)</p> <table border="1" data-bbox="320 695 1270 1114"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Rezidivierende CLL (N=150)</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R (N=78)</th> <th>Placebo+R (N=72)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Dauer des Gesamtüberlebens [Monate]</td> </tr> <tr> <td>Median [95% KI]</td> <td>NR [NR;NR]</td> <td>NR [NR;NR]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ereignisse (Todesfälle)</td> </tr> <tr> <td>Inzidenz</td> <td>4 (5,1%)</td> <td>8 (11,1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <small>KI: Konfidenzintervall; NR: Nicht erreicht. Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat).</small> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Im Verumarm verstarben insgesamt 5,1% der Patienten, im Kontrollarm 11,1%. Das mediane OS wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht.</p> <p>Abbildung 5 fasst das OS der Patienten anhand eines Kaplan-Meier Plots zusammen. Es zeichnet sich hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit ein eindeutiger Vorteil zu Gunsten des Verumarms ab.</p>		Rezidivierende CLL (N=150)		Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=72)	Dauer des Gesamtüberlebens [Monate]			Median [95% KI]	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]	Ereignisse (Todesfälle)			Inzidenz	4 (5,1%)	8 (11,1%)	<small>KI: Konfidenzintervall; NR: Nicht erreicht. Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat).</small>			
	Rezidivierende CLL (N=150)																					
	Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=72)																				
Dauer des Gesamtüberlebens [Monate]																						
Median [95% KI]	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]																				
Ereignisse (Todesfälle)																						
Inzidenz	4 (5,1%)	8 (11,1%)																				
<small>KI: Konfidenzintervall; NR: Nicht erreicht. Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat).</small>																						

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 5: Kaplan-Meier Plot für das Gesamtüberleben (OS)</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></u></p> <p>Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben, dem primären Endpunkt der Studie, sind in Tabelle 19 zusammengefasst. Das mediane PFS wurde im Verumarm nicht erreicht (95% KI: [8,3;NR]), im Kontrollarm betrug es 6,9 Monate (95% KI: [5,5;8,3]). Im Verumarm hatten 16,7% der Patienten einen Progress oder verstarben ohne vorherigen Progress, im Kontrollarm waren es 45,8%.</p> <p>Abbildung 6 stellt den Behandlungsunterschied beim PFS anhand eines Kaplan-Meier Plots dar.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<p>Tabelle 19: Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Rezidivierende CLL (N=150)</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R (N=78)</th> <th>Placebo+R (N=72)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Dauer des progressionsfreien Überlebens [Monate]</td> </tr> <tr> <td>Median [95% KI]</td> <td>NR [8,3;NR]</td> <td>6,9 [5,5;8,3]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ereignisse (Todesfälle/Progressionen)</td> </tr> <tr> <td>Inzidenz</td> <td>13 (16,7%)</td> <td>33 (45,8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>KI: Konfidenzintervall; NR: Nicht erreicht. Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat).</p>		Rezidivierende CLL (N=150)		Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=72)	Dauer des progressionsfreien Überlebens [Monate]			Median [95% KI]	NR [8,3;NR]	6,9 [5,5;8,3]	Ereignisse (Todesfälle/Progressionen)			Inzidenz	13 (16,7%)	33 (45,8%)	
	Rezidivierende CLL (N=150)																		
	Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=72)																	
Dauer des progressionsfreien Überlebens [Monate]																			
Median [95% KI]	NR [8,3;NR]	6,9 [5,5;8,3]																	
Ereignisse (Todesfälle/Progressionen)																			
Inzidenz	13 (16,7%)	33 (45,8%)																	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

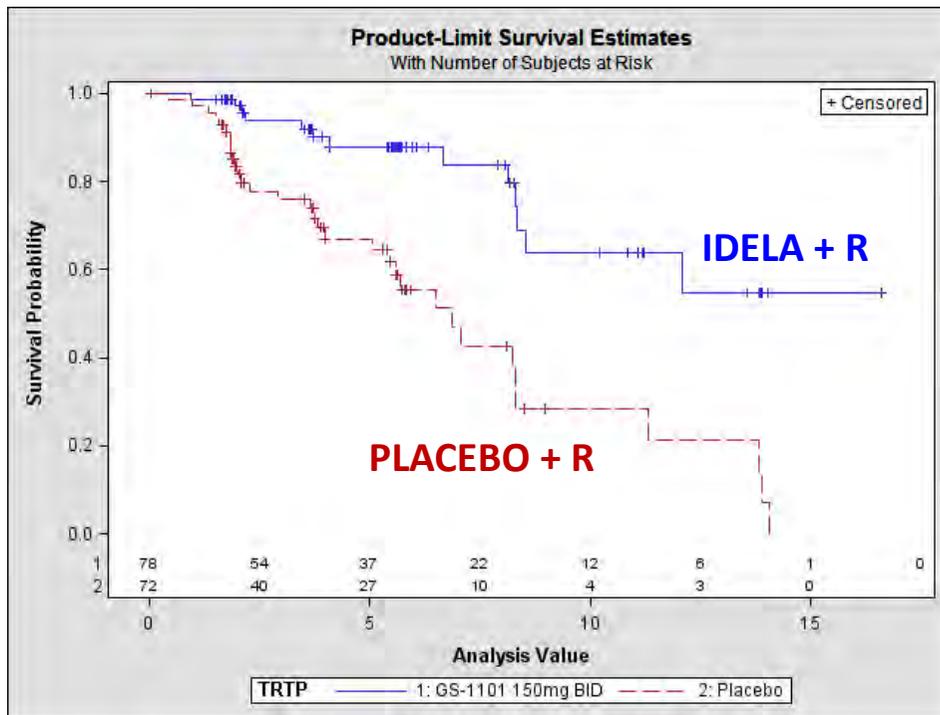


Abbildung 6: Kaplan-Meier Plot für das progressionsfreie Überleben (PFS)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u><i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i></u></p> <p>Eine Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse ist in Tabelle 20 dargestellt. Fast alle Patienten in der Studie zeigten mindestens ein UE (94,9% im Verumarm vs. 98,6% Kontrollarm). UE von CTCAE-Grad 3 oder höher traten im Verumarm bei 64,1% der Patienten auf, im Kontrollarm bei 50,7%. Schwerwiegende UE zeigten 48,7% der Patienten im Verumarm und 36,6% der Patienten im Kontrollarm. Der Anteil der Patienten, der die Studie aufgrund eines UE abbrach, betrug im Verumarm 12,8% und im Kontrollarm 5,4%.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>Tabelle 20: Unerwünschte Ereignisse</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Rezidivierende CLL (N=149)</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R (N=78)</th> <th>Placebo+R (N=71)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamt UE</td> </tr> <tr> <td>Inzidenz</td> <td>74 (94,9%)</td> <td>70 (98,6%)</td> </tr> <tr> <td>Odds Ratio [95% KI]</td> <td colspan="2">0,26 [0,03;2,42]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">CTCAE-Grad ≥3 UE</td> </tr> <tr> <td>Inzidenz</td> <td>50 (64,1%)</td> <td>36 (50,7%)</td> </tr> <tr> <td>Odds Ratio [95% KI]</td> <td colspan="2">1,74 [0,90;3,35]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Schwerwiegende UE</td> </tr> <tr> <td>Inzidenz</td> <td>38 (48,7%)</td> <td>26 (36,6%)</td> </tr> <tr> <td>Odds Ratio [95% KI]</td> <td colspan="2">1,64 [0,85;3,17]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Behandlungsabbruch aufgrund UE</td> </tr> <tr> <td>Inzidenz</td> <td>10 (12,8%)</td> <td>4 (5,6%)</td> </tr> <tr> <td>Odds Ratio [95% KI]</td> <td colspan="2">2,46 [0,74;8,24]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">KI: Konfidenzintervall. Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: Safety.</td> </tr> </tbody> </table>		Rezidivierende CLL (N=149)		Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=71)	Gesamt UE			Inzidenz	74 (94,9%)	70 (98,6%)	Odds Ratio [95% KI]	0,26 [0,03;2,42]		CTCAE-Grad ≥3 UE			Inzidenz	50 (64,1%)	36 (50,7%)	Odds Ratio [95% KI]	1,74 [0,90;3,35]		Schwerwiegende UE			Inzidenz	38 (48,7%)	26 (36,6%)	Odds Ratio [95% KI]	1,64 [0,85;3,17]		Behandlungsabbruch aufgrund UE			Inzidenz	10 (12,8%)	4 (5,6%)	Odds Ratio [95% KI]	2,46 [0,74;8,24]		KI: Konfidenzintervall. Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: Safety.			
	Rezidivierende CLL (N=149)																																													
	Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=71)																																												
Gesamt UE																																														
Inzidenz	74 (94,9%)	70 (98,6%)																																												
Odds Ratio [95% KI]	0,26 [0,03;2,42]																																													
CTCAE-Grad ≥3 UE																																														
Inzidenz	50 (64,1%)	36 (50,7%)																																												
Odds Ratio [95% KI]	1,74 [0,90;3,35]																																													
Schwerwiegende UE																																														
Inzidenz	38 (48,7%)	26 (36,6%)																																												
Odds Ratio [95% KI]	1,64 [0,85;3,17]																																													
Behandlungsabbruch aufgrund UE																																														
Inzidenz	10 (12,8%)	4 (5,6%)																																												
Odds Ratio [95% KI]	2,46 [0,74;8,24]																																													
KI: Konfidenzintervall. Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: Safety.																																														

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>Prinzipiell ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit (therapie-assoziiertes) unerwünschter Ereignisse mit der Dauer der Behandlung steigt. In diesem Sinne ist die präsentierte Gegenüberstellung der UE im Verumarm und im Kontrollarm (Tabelle 20) als konservativ zu betrachten (d. h. es liegt eine Verzerrung zum Nachteil des zu bewertenden Arzneimittels vor), da die Patienten im Verumarm jeweils länger der Studienmedikation ausgesetzt waren als die Patienten im Kontrollarm. Die Behandlungsdauer der Patienten ist in Tabelle 21 zusammengefasst. Im Median wurden die Patienten im Verumarm 4,7 Monate behandelt, die Patienten im Kontrollarm 3,9 Monate.</p> <p>Tabelle 21: Behandlungsdauer</p> <table border="1" data-bbox="322 1002 1272 1286"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Rezidivierende CLL (N=149)</th> </tr> <tr> <th>Idelalisib+R (N=78)</th> <th>Placebo+R (N=71)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Behandlungsdauer* [Monate]</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>4,7</td> <td>3,9</td> </tr> <tr> <td>Minimum; Maximum</td> <td>0,3; 17,3</td> <td>0,4; 14,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Bezogen auf die primäre Studienmedikation (Idelalisib/Placebo) Studie: GS-US-312-0116. Datenschnitt: 09 Oktober 2013. Analysepopulation: Safety.</p>		Rezidivierende CLL (N=149)		Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=71)	Behandlungsdauer* [Monate]			Median	4,7	3,9	Minimum; Maximum	0,3; 17,3	0,4; 14,6	
	Rezidivierende CLL (N=149)															
	Idelalisib+R (N=78)	Placebo+R (N=71)														
Behandlungsdauer* [Monate]																
Median	4,7	3,9														
Minimum; Maximum	0,3; 17,3	0,4; 14,6														

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Innerhalb des rezidivierenden Kollektivs der Studie GS-US-312-0116 lag ein deutlicher Vorteil für die Patienten im Verumarm vor. Vor allem bei der Wirksamkeit zeigt sich ein beachtlicher (trotz verringerter Power signifikanter) Behandlungseffekt. Des Weiteren deuten die Ergebnisse darauf hin, dass auch für die rezidivierenden Patienten von einem Überlebensvorteil auszugehen ist. Insgesamt konnten damit die rezidivierenden Patienten – so wie die gesamte Patientenpopulation – eindeutig von einer Behandlung mit Idelalisib profitieren.</p> <p>Der für die gesamte Studienpopulation (rezidivierende und refraktäre Patienten) abgeleitete Zusatznutzen bleibt daher auch bestehen, wenn das rezidivierende Kollektiv (gemäß Fragestellung 1b des IQWiG) alleine betrachtet wird.</p>	
I. S. 24, Z. 5 ff	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Das IQWiG folgt der Begründung von Gilead Sciences für die Sinnhaftigkeit von BSC als ZVT für refraktäre Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, nicht aber eine Chemotherapie, nicht. Das IQWiG bemerkt, dass für diese Patienten <i>durchaus andere neoplastische Therapie (außer Chemotherapie) infrage kämen, die patientenindividuell einzusetzen sind. Welche anderen antineoplastischen Therapien hier wirklich in Frage kommen, führt das IQWiG nicht an.</i></p>	Siehe Ausführungen zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gilead Sciences sieht die vom IQWiG erwähnten Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Beachtung des Zulassungsstatus nicht und vertritt weiterhin die Auffassung, dass BSC, inklusive krankheitsmodifizierender Substanzen in angepasster Dosierung ein breiteres Spektrum an Behandlungsoptionen bietet, und damit die Behandlungsrealität für weitgehend austherapierte Patienten am besten widerspiegelt.</p> <p>Bezüglich der Wahl einer patientenrelevanten Therapie, die im Anwendungsgebiet zugelassen wäre, gibt es neben Glukokortikoiden (Prednison, Prednisolon) lediglich Ofatumumab, Obinutuzumab und Ibrutinib, wobei die beiden letzteren erst seit 2014 zugelassen sind [41-43] und somit nicht als ZVT fungieren konnten.</p> <p>Die alleinige Gabe von Glukokortikoiden kann in der refraktären CLL allerdings nicht als Therapiestandard angesehen werden und stellt daher keine sinnvolle ZVT dar. Nachdem in randomisierten Studien keine Verbesserung der Überlebensraten, aber eine höhere Komplikationsrate durch die Addition von Prednison gezeigt wurde, reduziert sich der Einsatz der Glukokortikoide zudem auf die Therapie von Patienten mit Autoimmunphänomenen [2].</p> <p>Ofatumumab ist angezeigt für CLL-Patienten, die auf die Wirkstoffe Fludarabin und Alemtuzumab refraktär sind [44]. Damit deckt das Anwen-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dungsgebiet nur eine Spezifikation der Refraktärität ab. Da der Begriff „refraktär“ im Rahmen der G-BA-Beratung zur Bestimmung der ZVT nicht genauer spezifiziert wurde, gibt es entsprechend der Gesamtheit an Behandlungsoptionen in der CLL eine Vielzahl verschiedener refraktären Situationen. Ofatumumab würde davon nur eine von mehreren möglichen als ZVT abdecken. Zu ergänzen wäre an dieser Stelle noch, dass für Alemtuzumab die europäische Zulassung zurückgezogen wurde, so dass die auf Fludarabin und Alemtuzumab-Refraktärität beruhende Zulassung von Ofatumumab so nicht mehr zutrifft [24].</p> <p>Aus diesen Gründen ist eine ZVT, die die Beachtung des Zulassungsstatus vorsieht, in der vorliegenden Patientenpopulation kaum sinnvoll, da sie zu restriktiv ist. Vielmehr erscheint BSC als die einzig geeignete ZVT für diese Patienten.</p>	
I. S. 29, Z. 27 ff	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Bezüglich des Teilanwendungsgebietes 2 in der Indikation CLL (therapienaive Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemotherapie nicht mehr in Frage kommt) wurde vom IQWiG kein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der ZVT BSC festgestellt. Dies wurde mit einem Mangel an Daten begründet. Die Extrapolation der Ergebnisse von vorbehandelten Risikopatienten aus der Studie GS-US-312-0116 auf therapienaive Patienten sei wissenschaftlich nicht belegt.</p>	<p>Anwendungsgebiet 2</p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>In der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 waren ausschließlich vorbehandelte Patienten mit chronischer lym-</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, dem dringenden Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen für diese Hochrisiko-Patienten mit schlechter Prognose und auf Basis der Einschätzung der EMA sieht Gilead Sciences für diese Teilpopulation eine Extrapolation von vorbehandelten auf nicht-vorbehandelte Patienten als adäquat an.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für die Teilpopulation der therapienaiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, lagen nur limitierte Evidenz einer Subpopulation der Studie 101-08 (n=9) vor. In der Studie 101-08 zeigten alle neun Patienten (100,0%) ein Ansprechen, wobei drei Patienten (33,3%) ein komplettes Ansprechen erreichten. Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) bewertete diese Ergebnisse als signifikante Verbesserung in der Behandlung der Therapie und schreibt ihnen eine besondere Bedeutung zu. Zusätzlich zog die EMA die positiven Ergebnisse von Idelalisib in der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus der Studie GS-US-312-0116 (vorbehandelte Patienten) heran. Die Ansprechrate der vorbehandelten, komorbiden Hochrisiko-Patienten in der Studie GS-US-312-0116 lag bei 78,3%, gegenüber 12,2% im Kontrollarm. Insbesondere aufgrund der Größe des Effektes sind nach Ansicht der EMA die gezeigten Ergebnisse auf die Erstlinientherapie von Hochrisiko-Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, übertragbar [1]. 	<p><i>phatischer 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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ "...In study 101-08 the ORR of ~97 % in elderly untreated patients is also significant, and also the large proportion of subjects with 100 % resolution of enlarged lymph nodes. Here also, the results were consistent across subgroups of various risk factors for aggressive and refractory disease (e.g. del17p/TP53 and IgHV mutation status)..." ○ "...The results from studies conducted in the CLL indication are of high clinical relevance. The activity of idelalisib was demonstrated across trials. The positive results in the high risk patients with del17p / TP53 mutations are of particular importance and support an indication in first line for those patients who are unsuitable for chemo-immunotherapy..." [1] <p>- Ein von der EMA erstelltes Konzeptpapier schlägt ausdrücklich eine Extrapolation von klinischen Daten unter bestimmten Voraussetzungen vor: Die angestrebte Extrapolation ist definiert als Deduktion von Studienergebnissen in bestimmten Subpopulation (Quellenpopulation) auf andere Subpopulationen (Zielpopulation) – analog gilt dies für verwandte Erkrankungen oder Substanzen. Zielsetzung der Extrapolation von Daten ist zum einen die Reduktion des Bedarfs der zusätzlichen Datengenerierung für die Zielpopulation, und zum anderen die Vermeidung unnötiger Studien und Allokation von Ressourcen in die klinischen Studien, die tatsächlich notwendig sind. Grundvoraussetzung für die Übertragbarkeit ist eine pharmakologische und biologische Rationale, die</p>	<p><i>wenn die Aussagekraft der Studie durch methodische Limitationen eingeschränkt ist.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.“</i></p> <p><i>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</i></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für Quellen- und Zielpopulation anhand von Erkrankung, Medikation (Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik) sowie Anwendbarkeit von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten bewertet werden sollte [45].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Extrapolation der Ergebnisse erfolgte durch die EMA als Grundlage für die Zulassung in diesem Anwendungsgebiet. Es kann davon ausgegangen werden, dass die EMA basierend auf dem Konzeptpapier adäquate wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt hat, um sicher und plausibel nachzuweisen, dass die Effekte patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation beeinflusst wurde. - Des Weiteren wird die Notwendigkeit einer Extrapolation von Daten durch den dringenden Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen für nicht-vorbehandelten CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation unterstützt. <p>Der hohe Stellenwert von Idelalisib in Kombination mit Rituximab für die CLL-Risikopatienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation wird auch durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unterstrichen (Zitat: „Das in Subgruppenanalysen des PFS nachgewiesene gute Ansprechen von Patienten mit genetischen Risikofaktoren auf Idelalisib ist bemerkenswert“) [7].</p>	<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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</i></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Übertragung der Ergebnisse der klinischen Daten von vorbehandelten CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation auf die nicht-vorbehandelte Patientenpopulation wurde auch durch die EMA vorgenommen und sollte entsprechend in der Nutzenbewertung Eingang finden.</p>	<p><i>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.</i> (Tragende Gründe, Seite 13-14)</p>
I. S. 30, Z. 28 ff	<p>Kritikpunkt des IQWiG (Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen): Bezüglich des Teilanwendungsgebietes 2 in der Indikation CLL (therapienaive Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemotherapie nicht mehr in Frage kommt) wurde bei den vergleichend dargestellten Studienergebnissen anderer Therapieoptionen nicht die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie berücksichtigt und die Auswahl sei zudem subjektiv.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die systematische Recherche nach BSC für diese Teilpopulation lieferte keine relevanten Studien, die einen Vergleich mit der ZVT BSC erlaubt hätten. - Mit der Auswahl der dargestellten Ergebnisse anderer Therapieoptionen will Gilead Sciences die überragende Wirksamkeit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab in dieser Risikogruppe 	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weiter verdeutlichen. Es wurden Therapieoptionen berücksichtigt, die gemäß der klinischen Praxis und einer weiter gefassten Begriffsdefinition für BSC Anwendung finden können: antineoplastische Therapien aus anderen hämatologischen Indikationen (z. B. Bortezomib oder Lenalidomid mit Zulassungen für das Multiple Myelom) oder in einer anderen als der zugelassenen Dosierung oder experimentelle Therapien [20, 46-53].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine durch den pU durchgeführte systematische Studienrecherche zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation bestätigt, dass es für diese Patientenpopulation nur limitierte Evidenz zu zugelassenen Arzneimitteln gibt und rechtfertigt das Vorgehen des pU in der Darstellung weiterer Arzneimittel im naiven Vergleich [54]. 	
I. S. 3, Tab. 1	<p>Die durch den G-BA festgelegten Teilpopulationen wurden durch zusätzliche Ergänzungen nachträglich modifiziert ohne dies zu kennzeichnen. Die Abgrenzung zwischen rezidivierender und refraktärer CLL anhand der Remissionsdauer (>6 Monate bzw. ≤6 Monate) wird in der Niederschrift des G-BA bei der Festlegung der Teilpopulationen nicht erwähnt [16]. Sie trat erstmals zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vorliegenden IQWiG-Nutzenbewertung und der Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Erscheinung [28, 55]. Gegenüber Gilead Sciences wurden sie nicht kommuniziert.</p>	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> In seinen Ausführungen führt das IQWiG für das angeführte Differenzierungskriterium eine Literaturquelle (Hallek, 2008) [21], die letztendlich auf US-amerikanische Leitlinie der National Cancer Institute-Working Group zurückgeht. Wie vorstehend bereits angeführt, wird diese Unterscheidung zwar gemacht, sie hat jedoch aufgrund ähnlicher Prognosen refraktärer und früh-rezidivierender Patienten keinen Einfluss auf die Behandlungsentscheidung [17, 20]. Folglich findet sich diese Unterscheidung auch in den deutschen CLL Leitlinien der DGHO nicht wieder [2].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es ist zu beachten, dass der pU keine nachträglich hinzugefügten Definitionen berücksichtigen kann.</p>	
I. S. 29, Z. 7 ff	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Das IQWiG merkt an, dass in die Auswertung der Studie GS-US-312-0116 auch Daten einbezogen wurden, die im Rahmen der Extensionsstudie GS-US-312-0117 gesammelt wurden, "beispielsweise zur Ermittlung des Endpunkts Gesamtüberleben".</p> <p><u>Anmerkung:</u> Gilead Sciences möchte klarstellen, dass Daten aus der Studie GS-US-</p>	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	312-0117 <i>ausschließlich</i> zur Ermittlung des Endpunkts Gesamtüberleben miteinbezogen wurden (da bei Patienten, die nach einem Progress in die Extensionsstudie wechselten, somit keine separate Langzeitnachverfolgung zur Ermittlung des Überlebens notwendig war).	
I. S. 28, Z. 32	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Nach Ansicht des IQWiG ist die Studie GS-US-312-0116 aufgrund der nicht zulassungskonformen Gabe von Rituximab als Monotherapie nicht relevant.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Wie Gilead Sciences mit Verweis auf die CLL-Therapieleitlinien der DGHO und eigene Darstellung des IQWiG in Modul II (S. 6) bereits begründet hat, kann eine Behandlung im Sinne von Best Supportive Care auch antineoplastisch wirksame Arzneimittel umfassen. Darüber hinaus gab Gilead Sciences im Dossier zu bedenken, dass die Patienten in der Studie GS-US-312-0116 ohnehin ein breites Spektrum symptomlindernder Begleitmedikation erhalten konnten, welches an sich schon als Best Supportive Care zu betrachten ist. Mehrere Untersuchungen haben die antineoplastische Wirksamkeit von Rituximab in der CLL bestätigt. Die Wirksamkeit von Rituximab als Monotherapie in der Behandlung der CLL ist in der Literatur beschrieben [56]. Die Ansprechraten waren abhängig von der Rituximab-Dosierung. Höhere Ansprechraten wurden mit höheren Dosierungen beobachtet [57]. Im Vergleich zu alkylierenden Agenzien wurden keine höheren Ansprechraten mit Rituximab als Monotherapie</p>	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gefunden [58].</p> <p>Somit würde – selbst wenn man Rituximab nicht als Teil von BSC betrachtet, sondern als zusätzliche Therapie – der Vergleich zu Idelalisib durch Rituximab zu Gunsten von BSC verzerrt (zumindest hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte). Das IQWiG möchte diese Einschätzung nicht kommentieren, <i>"aufgrund der nichtzulassungskonformen Gabe von Rituximab als Monotherapie [...]".</i></p> <p>Gilead Sciences möchte darauf hinweisen, dass der Zulassungsstatus von Rituximab zur Bewertung dieser Einschätzung unerheblich ist, weil die Richtung der Verzerrung des Vergleichs nicht durch den Zulassungsstatus von Rituximab beeinflusst wird.</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Pixantron wurde eine ähnlich Argumentation des pU vom IQWiG nicht bemängelt [30]. Darüber hinaus schreibt das IQWiG in seinem Methodenpapier selbst, dass für die Nutzenbewertung prinzipiell auch Studien herangezogen werden in denen Arzneimittel außerhalb des Zulassungsstatus verabreicht wurden. Dies ist der Fall, wenn „hinreichend sicher plausibel oder gar nachgewiesen ist, dass die in diesen Studien gewonnenen Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt werden, anwendbar sind [...]“ [29].</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Argumentation des pU ist anzuerkennen.	
I. S. 35, Z. 19-22 I. S. 36, Z. 19-20	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Das IQWiG bemängelt, dass Patienten, die länger als 5 Jahre an CLL erkrankt sind, bei Zugrundelegung von 1- und 5-Jahres-Prävalenzen nicht berücksichtigt würden.</p> <p>Der untere Wert der Spanne sei als deutliche Unterschätzung anzusehen, denn er beruhe auf der 1-Jahresprävalenz. Die Angabe der Zielpopulation 1 sei wahrscheinlich im oberen Bereich der Spanne zu sehen.</p> <p><u>Anmerkung:</u> 10-Jahres-Prävalenzen werden vom RKI nicht angegeben. Deshalb stimmt Gilead Sciences dem IQWiG zu: die Angabe der Zielpopulation 1 ist wahrscheinlich im oberen Bereich der Spanne zu sehen.</p>	<p><u>Zielpopulation</u></p> <p>„Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.</p> <p>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.“ (Tragende Gründe, Seite 17)</p>
I. S. 35, Z. 27-29	Kritikpunkt des IQWiG: Der pU liefert keine Quellenangaben für die Behandlungsanteile in den Therapielinien.	Siehe Anmerkungen zur Zielpopulation.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gilead Sciences ist sich der Unsicherheit der Daten bewusst, die zur Berechnungen der Behandlungsanteile der Therapielinien herangezogen wurden. Diese Unsicherheit basiert auf unzureichend vorhandenen epidemiologischen Daten. Allerdings wird diese Unsicherheit durch weitere Faktoren wie z.B. die Klärung der Therapiebedürftigkeit verstärkt.</p> <p>Nicht alle neu-diagnostizierten CLL-Erkrankten benötigen unmittelbar eine Therapie. Laut Leitlinien der DGHO besteht eine Therapieindikation allgemein im Binet-Stadium C. Für Binet-Stadien B und A ergibt sich eine Therapiepflichtigkeit erst wenn weitere Kriterien (wie das Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie, refraktäre Autoimmunzytopenie auf Standardtherapie) erfüllt sind [2], deren genaue anteilmäßige Erfassung im Grunde nicht möglich ist.</p> <p>Der Berechnung der Behandlungsanteile im vorgelegten Nutzendossier lagen Gilead Sciences zwei Quellen zugrunde.</p> <p>Quelle 1: Basierend auf dieser Quelle [59] erhalten 75% der diagnostizierten Patienten eine Erstlinientherapie. Basierend auf verfügbaren klinischen Daten und den Ansichten der Experten werden eine 70%-ige Behandlungsrate für die Zweitlinie und eine 60%-ige für die Drittlinie angenommen.</p> <p>Quelle 2: Eine webbasierte Online-Umfrage in deutschen onkologischen Vertragsarztpraxen (23 Zentren mit 56 Ärzten) zeigte dagegen geringere Behandlungsanteile in den Therapielinien. Nur 50% der diagnostizierten</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten erhielten eine Erstlinien-, knapp 30% eine Zweitlinien- und knapp 20% eine Drittlinientherapie [60].</p> <p>Gilead Sciences führte eine weitere Online-Befragung bei deutschen Hämato-Onkologen [61] durch, um für die Nutzenbewertung Zahlen für die Therapielinien ableiten zu können. Basierend auf dieser Umfrage, erhielten 80% der Patienten unter behandelten eine Erstlinie-, 13% eine Zweit- und 4% eine Drittlinientherapie. Insgesamt befanden sich 25% der behandelten Patienten im Binet-Stadium A, 22% in Binet-Stadium B und 53% in Binet-Stadium C.</p> <p>Basierend auf diesen Quellen und der beschriebenen Unsicherheit musste Gilead Sciences Annahmen für die Behandlungsanteile in den Therapielinien treffen.</p> <p>Eine prospektive nicht interventionelle „Post authorization“ Sicherheitsstudie (PASS) [62], in der ca. 300 CLL- oder NHL-Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren an ca. 100 deutschen Zentren beobachtet werden, wird diese Unsicherheit minimieren.</p>	
<p>I. S. 35, Z. 37</p> <p>I. S. 36,</p>	<p>Kritikpunkt des IQWiG: "Der pU addiert die Therapielinien und berechnet die Patienten damit mehrfach."</p> <p><u>Anmerkung:</u> Gilead Sciences geht davon aus, dass sich Patienten zum Zeitpunkt der</p>	<p>Siehe Anmerkungen zur Zielpopulation.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Z. 1-2	<p>Betrachtung nur in einer Therapielinie befinden und somit nur diese Therapielinie für jeden Patienten erfasst wird. Diese Annahme wird durch die lange Remissionszeit der Erkrankung unterstützt. Die Möglichkeit einer Mehrfachzählung derselben Patienten ist somit als gering anzusehen.</p> <p>Die Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, erfüllen das Kriterium der Vorbehandlung für die Zielpopulation bereits. Deshalb könnte die berechnete Zielpopulation tatsächlich nach unten korrigiert werden.</p>	
I. S. 36, Z. 8-10	<p>Kritikpunkt des IQWiG: "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."</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gilead Sciences hat als Quellen die aktuell verfügbaren epidemiologischen Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) zur Ableitung verwendet. Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) wurde als zuverlässigste Quelle für epidemiologische Krebsdaten in Deutschland gesehen.</p> <p>Da selbst das RKI keine Untergliederung bezüglich der Prävalenzdaten in die verschiedenen Entitäten der Leukämien vornimmt, kann dies auch nicht vom pU erwartet werden.</p>	Siehe Anmerkungen zur Zielpopulation.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die prozentualen Anteile der CLL an der Gesamtheit der Leukämien werden als angemessenes Instrumentarium angesehen, um daraus die Prävalenz der CLL abzuleiten.</p> <p>Bezüglich Unsicherheit in den Ableitungen ist anzumerken, dass selbst vom RKI die Probleme zur Datenlage kommentiert und von Gilead im Nutzendossier zitiert werden:</p> <p><i>„Die altersstandardisierten Erkrankungsraten für Leukämien sind bei beiden Geschlechtern rückläufig. Angesichts der unscharfen Abgrenzung der CLL zu den Non-Hodgkin-Lymphomen sollte dies jedoch zurückhaltend interpretiert werden, zumal die Inzidenz der NHL in einem ähnlichen Ausmaß gestiegen ist.“</i></p>	
I. S. 37, Z. 20-23	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Das IQWiG weist auf die fehlende Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuelle Therapie“ für refraktäre Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Wie vorstehend dargestellt, ist Gilead Sciences der Ansicht, dass für refraktäre und (früh-)rezidivierende Patienten, für die eine antineoplastische, aber keine Chemotherapie angezeigt ist, BSC als ZVT heranzuzie-</p>	<p><u>Therapiekosten für Teilpopulation 1c</u></p> <p>Die Therapiekosten wurden für den Beschluss erneut berechnet.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hen ist. Diese Kostendarstellung findet sich im Dossier. Für die Patienten, für die eine antineoplastische Therapie (einschließlich einer Chemotherapie) angezeigt ist, können verschiedene Therapien zum Einsatz kommen. Auffallend ist, dass das IQWiG die fehlende Kostendarstellung aufzeigt, jedoch keine eigene Neuberechnung (wie im Falle der Kosten in den anderen Teilpopulationen getan) durchführt. Dies macht deutlich, dass eine sinnvolle Kostendarstellung für diese Population, deren Patienten nicht einheitlich therapiert werden können, nicht sinnvoll erscheint.</p>	
I. S. 38, Z. 2-4	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Das IQWiG kritisiert, dass für die Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation A (Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgaben des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus) die Wirkstoffe Mitoxantron und Pentostatin einbezogen wurde, obwohl diese laut Fach- und Gebrauchsinformation nicht für CLL indiziert sind, die den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugerechnet werden. Daher berücksichtigt das IQWiG Regime, die diese Wirkstoffe enthalten, nicht für die Kostenberechnung.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Gilead Sciences stimmt mit dem IQWiG überein, dass die Wirkstoffe Mitoxantron und Pentostatin laut ihrer Fach- und Gebrauchsinformation</p>	Siehe Ausführungen zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht für CLL indiziert sind. Aufgrund des therapeutischen Bedarfs und eines Mangels an zugelassenen Therapieoptionen ist der Versorgungalltag in der Hämatologie jedoch durch den häufigen Gebrauch von Arzneimitteln außerhalb ihres Zulassungsstatus geprägt. Dies trifft auch für die Patienten der Teilpopulation A (Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) zu.	
I. S. 38, Z. 7-36 I. S. 39, Z. 1-2 & Z. 29-37 I. S. 40, Z. 1-16 I. S. 41, Z. 21-23 I. S.	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Das IQWiG kritisiert die zur Ableitung der Behandlungsdauer und der Dosierung der verschiedenen Chemotherapieregime herangezogenen Studienauswahl. Zudem wird angemerkt, sich auf die Angaben gemäß Fach- und Gebrauchsinformationen zu stützen. Für Rituximab und Bendamustin werden die Angaben der Fachinformation zitiert; für die Regime R-CHOP, Clb-R, FC-R und B-R werden die Angaben aus dem Dossier unkommentiert wiedergegeben.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Wenn immer es möglich war, hat Gilead Sciences bei Dosierung und Behandlungsdauer auf Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen zurückgegriffen. Oftmals muss jedoch auf Literatur zurückgegriffen werden, da die relevanten Informationen nicht in den Fach- und Ge-</p>	<p><u>Behandlungsdauer und der Dosierung</u> Die Therapiekosten wurden für den Beschluss gemäß den Angaben in Fachinformationen erneut berechnet. Informationen aus Abschnitt 5.1 wurden berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
42/43, Z. 1-8 und Tab. 7 & 8	<p>brauchsinformationen zu finden sind. Dies ist im Dossier unter entsprechender Nennung der Quelle transparent dargestellt. Anzumerken ist an dieser Stelle auch, dass sogar die Leitlinien auf Studien verweisen und betonen, dass sich als Standard Dosierungen von Chemo- und Immuntherapien an den Vorgaben multizentrischer Studien orientieren. Gerade bei älteren und komorbiden CLL-Patienten kann eine Dosisreduktion erforderlich sein [63].</p> <p>Das IQWiG berechnet die Jahrestherapiekosten exemplarisch für 4 der von Gilead Sciences angegebenen Regime (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristine + Prednison (R-CHOP), Chlorambucil + Rituximab (Clb-R) und Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FC-R), Bendamustin + Rituximab (B-R)) neu. Das IQWiG gibt an, sich bei dieser Neuberechnung ausschließlich an Informationen aus den entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformation orientiert zu haben. Im Detail dargestellt werden allerdings nur die Fach- und Gebrauchsinformationen zu Rituximab und Bendamustin. Wie die weiteren Dosierungen zur Berechnung der Kosten ermittelt werden, ist nicht eindeutig nachvollziehbar.</p>	
I. S. 40, Z. 25-28	<p>Kritikpunkt des IQWiG: "Der pU geht bei Idelalisib von einer kontinuierlichen Verabreichung (2-mal 150 mg täglich) aus. Er berechnet die letzte Packung mit einem Verwurf. Der Verwurf wird jedoch bei der kontinuierlichen Gabe nicht berücksichtigt, da die Behandlung auch über ein Jahr hinaus verlängert werden kann."</p>	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für den Verbrauch berechnete Gilead Sciences für die letzte Packung einem Verwurf unter der Annahme, dass diese Berechnung wie in anderen Verfahren akzeptiert wird. So sah das IQWiG die Berechnung des Jahresverbrauchs der Tabletten von Afatinib, Gefitinib und Erlotinib auf Basis angefangener Packungen pro Jahr in der Dossierbewertung von Afatinib als plausibel [64] an.</p> <p>Gilead Sciences kann jedoch die Berechnung des IQWiG nachvollziehen und stimmt daher einer Berechnung der letzten Packung ohne Verwurf aufgrund der kontinuierlichen Gabe von Idelalisib zu.</p>	
I. S. 41, Z. 24-26	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Laut IQWiG sind bei der Darstellung der Kosten die zusätzlichen Kosten nach Hilfstaxe für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und Zytostatika auszuweisen.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gilead Sciences stimmt dem IQWiG hinsichtlich der Darstellung der Kosten gemäß Hilfstaxe zu, weist allerdings daraufhin, dass gemäß aktueller Version der Hilfstaxe (Stand 1. September 2014) nicht mehr 67€ (parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern) und 79€ (parenterale Lösung mit Zytostatika), sondern 71€ respektive 81€ zu veranschlagen</p>	<p><u>Hilfstaxe</u></p> <p>„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind.</p> <p>Im Einklang mit vorherigen Dossierbewertungen in anderen Verfahren, hatte Gilead Sciences die Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen nach Hilfstaxe nicht aufgeführt. Im Zuge der Dossierbewertung von Cabazitaxel bewertete das IQWiG die Darstellung nach Hilfstaxe nicht [31] bzw. bezog diese bei der Dossierbewertung zu Afatinib nicht in die Nachberechnungen mit ein [64].</p>	<p><i>eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.</i></p> <p><i>Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 5. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 10. Dezember 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“ (Beschluss, Seite 8)</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II. S. 2, Z. 18 ff	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Im Anwendungsgebiet des follikulären Lymphoms (FL) wurde vom IQWiG kein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der ZVT BSC festgestellt. Dies wird mit einem Mangel an Daten begründet.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Im Dossier wurde geeignete Evidenz vorgelegt, die hinreichende Aussagen zum Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber BSC erlauben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gilead Sciences präsentierte im Dossier die Evidenz aus der einarmigen Phase 2 Studie 101-09, auf deren Basis die Zulassung für das FL erfolgte. Ein intra-individueller Vergleich des progressions-freien Überlebens (progression free survival, PFS) zeigt dramatische Effekte zu Gunsten von Idelalisib: Im Median betrug das PFS unter Idelalisib 11,0 Monate (95% KI: [8,0;14,0]). Unter der letzten Vortherapie lag das mediane PFS der Patienten bei 5,1 Monaten (95%-KI: [4,4;6,0]) [10]. Hierbei sollte beachtet werden, dass sich die progressionsfreie Zeit im Krankheitsverlauf des FL typischerweise mit jedem Rezidiv verkürzt [15]. • Des Weiteren sollte berücksichtigt werden, dass es beim follikulären Lymphom nach der Zweitlinientherapie keine Behandlungsempfehlungen gibt, d.h. es keine Standardtherapie gibt, die als Komparator herangezogen werden kann. Die in die Zulassungs- 	<p><u>Zusatznutzen in Anwendungsgebiet 3</u></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 16-17)</i></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>studie 101-09 eingeschlossenen 125 Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL) hatten insgesamt 47 verschiedene Therapien als letztes Therapieregime erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none">• Bezüglich der gezeigten Gesamtansprechrates von 55,6% geht die europäische Zulassungsbehörde davon aus, dass der Nutzen von Idelalisib mindestens dem von Rituximab in der Salvage-Therapie entspricht [1, 14].• Unterstützt wird diese Einschätzung durch die Darstellung eines deskriptiven Vergleichs zu ausgewählten Therapieoptionen im Dossier, welcher aufzeigt, dass die beobachteten Effekte von Idelalisib in der Studie 101-09 sicher jenseits dessen liegen, was mit anderen Therapieoptionen in ähnlichen Patientenkollektiven erreicht wurde.• Die vorgelegten Vergleiche erlauben eine annähernde Bewertung gegenüber BSC. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und des hohen Bedarfs an neuen Therapien, ist es geboten diese wichtige Evidenz zur Bewertung heranzuziehen. Die beobachteten Effekte sind von hinreichender Größenordnung, dass die Aussagen zum Zusatznutzen nicht maßgeblich durch die vorliegende Unsicherheit des Vergleichs zu BSC beeinträchtigt werden. <p>Im Detail werden die oben genannten Punkte in den weiteren Abschnitten der Tabelle erläutert und der abgeleitete Zusatznutzen begründet.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die hier präsentierten Daten [14] wurden auf dem letztjährigen Kongress der American Society for Hematology (ASH) vorgestellt und unterstreichen die beeindruckende Wirksamkeit von Idelalisib noch einmal. Diese Analysen beruhen auf einem Datenschnitt vom Juni 2014 (die Analysen im Dossier basieren auf einem Datenschnitt vom September 2013).</p> <p>Startdatum der Studie 101-09 war der 4. März 2011. Es wurden insgesamt 125 Patienten eingeschlossen, die an einer Entität des Non-Hodgkin Lymphoms erkrankt waren, darunter 72 Patienten mit FL. Hier werden nur die Daten der FL-Patienten berichtet.</p> <p>Alle Patienten waren refraktär auf Rituximab und mindestens eine alkylierende Substanz. 58% der Patienten hatten zu Studienbeginn bereits mehr als 4 Vortherapien erhalten. Die Mehrheit der FL-Patienten (60%) befand sich bereits zu Studienbeginn in Krankheitsstadium IV nach Ann-Arbor-Klassifikation. Im Mittel maß ihre größte Läsion 5,6 cm im Durchmesser.</p> <p><u><i>Gesamtüberleben (OS)</i></u></p> <p>Tabelle 22 zeigt aktualisierte Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studie 101-09.</p>	

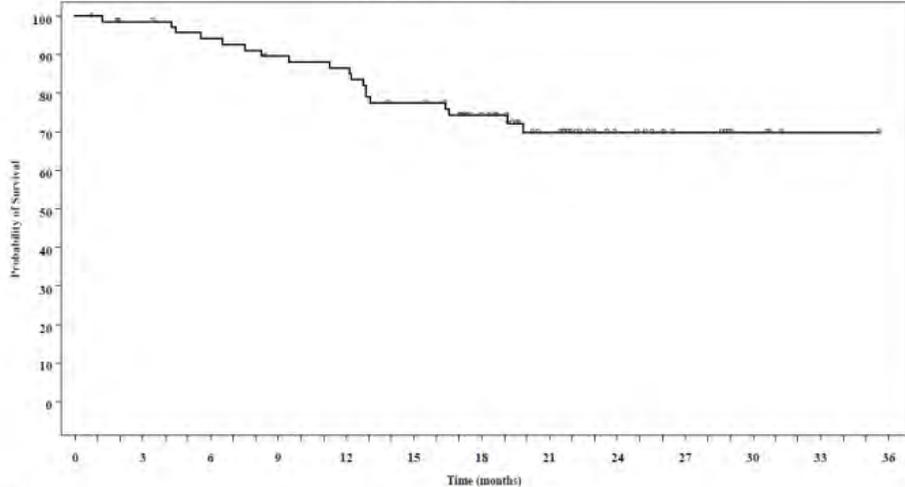
Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts befanden sich noch 9,7% der FL-Patienten in der Studie in Behandlung. Dagegen hatten 80,6% der FL-Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen und 9,7% der FL-Patienten verstarben während der Behandlung (einschließlich bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation). Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht. Es wurde geschätzt, dass drei Viertel der Patienten 19,8 Monate oder länger überlebten.</p> <p>Auch bezogen auf die gesamte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit nach Behandlungsende (Langzeitnachverfolgung) wurde das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Abbildung 7 zeigt das OS der Patienten unter Berücksichtigung der Daten der Langzeitnachverfolgung.</p> <p>Tabelle 22: Aktualisierte Ergebnisse zum OS</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OS während der Behandlung*</th> <th>OS inkl. Langzeitnachverfolgung**</th> </tr> <tr> <th></th> <th>FL-Patienten N=72</th> <th>FL-Patienten N=72</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zahl der verstorbenen Patienten</td> <td>7 (9,7%)</td> <td>19 (26,4%)</td> </tr> <tr> <td>Zahl der zensierten Patienten</td> <td>65 (90,3%)</td> <td>53 (73,6%)</td> </tr> <tr> <td>zensiert ab dem Datenschnitt</td> <td>7 (9,7%)</td> <td>42 (58,3,0%)</td> </tr> <tr> <td>vorzeitiger Abbruch</td> <td>58 (80,6%)</td> <td>11 (15,3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Überlebensdauer (Monate)***</td> </tr> <tr> <td>Q1 [95%-KI]</td> <td>19,8 [11,3;NR]</td> <td>16,6 [12,2;NR]</td> </tr> <tr> <td>Median [95%-KI]</td> <td>NR [19,8;NR]</td> <td>NR [NR;NR]</td> </tr> <tr> <td>Q3 [95%-KI]</td> <td>NR [NR;NR]</td> <td>NR [NR;NR]</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> Studie: 101-09. Datenschnitt: 11. Juni 2014. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat); Subgruppe: FL-Patienten N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil * Patienten, die die Behandlung abbrachen, wurden 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation der Studie zensiert ** Berücksichtigt alle Patienten bis zum Datenschnitt *** Kaplan-Meier-Schätzer </td> </tr> </tbody> </table>		OS während der Behandlung*	OS inkl. Langzeitnachverfolgung**		FL-Patienten N=72	FL-Patienten N=72	Zahl der verstorbenen Patienten	7 (9,7%)	19 (26,4%)	Zahl der zensierten Patienten	65 (90,3%)	53 (73,6%)	zensiert ab dem Datenschnitt	7 (9,7%)	42 (58,3,0%)	vorzeitiger Abbruch	58 (80,6%)	11 (15,3%)	Überlebensdauer (Monate)***			Q1 [95%-KI]	19,8 [11,3;NR]	16,6 [12,2;NR]	Median [95%-KI]	NR [19,8;NR]	NR [NR;NR]	Q3 [95%-KI]	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]	Studie: 101-09. Datenschnitt: 11. Juni 2014. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat); Subgruppe: FL-Patienten N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil * Patienten, die die Behandlung abbrachen, wurden 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation der Studie zensiert ** Berücksichtigt alle Patienten bis zum Datenschnitt *** Kaplan-Meier-Schätzer			
	OS während der Behandlung*	OS inkl. Langzeitnachverfolgung**																																	
	FL-Patienten N=72	FL-Patienten N=72																																	
Zahl der verstorbenen Patienten	7 (9,7%)	19 (26,4%)																																	
Zahl der zensierten Patienten	65 (90,3%)	53 (73,6%)																																	
zensiert ab dem Datenschnitt	7 (9,7%)	42 (58,3,0%)																																	
vorzeitiger Abbruch	58 (80,6%)	11 (15,3%)																																	
Überlebensdauer (Monate)***																																			
Q1 [95%-KI]	19,8 [11,3;NR]	16,6 [12,2;NR]																																	
Median [95%-KI]	NR [19,8;NR]	NR [NR;NR]																																	
Q3 [95%-KI]	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]																																	
Studie: 101-09. Datenschnitt: 11. Juni 2014. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat); Subgruppe: FL-Patienten N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil * Patienten, die die Behandlung abbrachen, wurden 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation der Studie zensiert ** Berücksichtigt alle Patienten bis zum Datenschnitt *** Kaplan-Meier-Schätzer																																			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p style="text-align: right;">Gilead Sciences, Inc. IDEA Study 101-09</p> <p style="text-align: center;">Figure 2.5.2: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival Including Data from Long-term Follow-up ITT Analysis Set – FL Subjects Study GS-US-101-10109</p>  <table border="1" data-bbox="313 1109 1258 1149"> <thead> <tr> <th>N at Risk (Events)</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>72 (0)</td> <td>67 (1)</td> <td>63 (4)</td> <td>59 (7)</td> <td>57 (9)</td> <td>53 (15)</td> <td>43 (17)</td> <td>27 (18)</td> <td>14 (19)</td> <td>9 (19)</td> <td>8 (19)</td> <td>1 (19)</td> <td>0 (19)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS inkl. Langzeitnachverfolgung) der FL-Patienten in Studie 101-09</p>	N at Risk (Events)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	Total	72 (0)	67 (1)	63 (4)	59 (7)	57 (9)	53 (15)	43 (17)	27 (18)	14 (19)	9 (19)	8 (19)	1 (19)	0 (19)	
N at Risk (Events)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36																	
Total	72 (0)	67 (1)	63 (4)	59 (7)	57 (9)	53 (15)	43 (17)	27 (18)	14 (19)	9 (19)	8 (19)	1 (19)	0 (19)																	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><u>Gesamtansprechen (ORR)</u> Aktuelle Ergebnisse zum ORR sind in Tabelle 23 zusammengefasst. Tabelle 23: Aktualisierte Ergebnisse zum ORR</p> <table border="1" data-bbox="322 695 1267 1203"> <thead> <tr> <th></th> <th>FL-Patienten N=72</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Gesamtansprechrte (%)</td> </tr> <tr> <td>ORR</td> <td>55,6</td> </tr> <tr> <td>95% KI</td> <td>43,4;67,3</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ansprechen, n (%)</td> </tr> <tr> <td>komplettes Ansprechen (CR)</td> <td>10 (13,9%)</td> </tr> <tr> <td>partielles Ansprechen (PR)</td> <td>30 (41,7%)</td> </tr> <tr> <td>stabile Erkrankung (SD)</td> <td>23 (31,9%)</td> </tr> <tr> <td>Progression (PD)</td> <td>8 (11,1%)</td> </tr> <tr> <td>nicht bewertbar</td> <td>1 (1,4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie: 101-09. Datenschnitt: 11. Juni 2014. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat); Subgruppe: FL-Patienten N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten die ein Ansprechen zeigten; ORR: Gesamtansprechrte; KI: Konfidenzintervall; PD: Progression der Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; CR: komplettes Ansprechen;</p> <p>Insgesamt zeigten 55,6% der FL-Patienten während der Behandlung ein Ansprechen (95% KI: [43,4;67,3]) – 13,9% ein komplettes Ansprechen und 41,7% ein partielles Ansprechen. Bei 31,9% der FL-Patienten</p>		FL-Patienten N=72	Gesamtansprechrte (%)		ORR	55,6	95% KI	43,4;67,3	Ansprechen, n (%)		komplettes Ansprechen (CR)	10 (13,9%)	partielles Ansprechen (PR)	30 (41,7%)	stabile Erkrankung (SD)	23 (31,9%)	Progression (PD)	8 (11,1%)	nicht bewertbar	1 (1,4%)	
	FL-Patienten N=72																					
Gesamtansprechrte (%)																						
ORR	55,6																					
95% KI	43,4;67,3																					
Ansprechen, n (%)																						
komplettes Ansprechen (CR)	10 (13,9%)																					
partielles Ansprechen (PR)	30 (41,7%)																					
stabile Erkrankung (SD)	23 (31,9%)																					
Progression (PD)	8 (11,1%)																					
nicht bewertbar	1 (1,4%)																					

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde als bestes Ansprechen eine stabile Erkrankung berichtet und bei 11,1% der Patienten ein Progress der Erkrankung. Bei 1,4% war das beste Ansprechen während der Behandlung nicht bewertbar.</p> <p>Im Vergleich zum ursprünglichen Datenschnitt (September 2013) der dem Nutzendossier zugrunde lag, zeigte ein zusätzlicher Patient ein Ansprechen in der aktuellen Analyse vom Juni 2014. Die Zahl der Patienten mit komplettem Ansprechen erhöhte sich um zwei Patienten.</p> <p><u><i>Dauer des Ansprechens (DOR)</i></u></p> <p>Tabelle 24 zeigt die aktuellen Studienergebnisse zur DOR. Bei mindestens 10,0% der 40 Patienten, die ein Ansprechen erreichten, dauerte das Ansprechen zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts noch an. Im Median dauerte das Ansprechen 10,8 Monate an (95% KI: [6,4;26,9]). Dies stellt eine deutliche Verbesserung gegenüber der im Dossier präsentierten Schätzung auf Basis des früheren Datenschnitts dar (Schätzung der medianen DOR: 7,4 Monate).</p>	

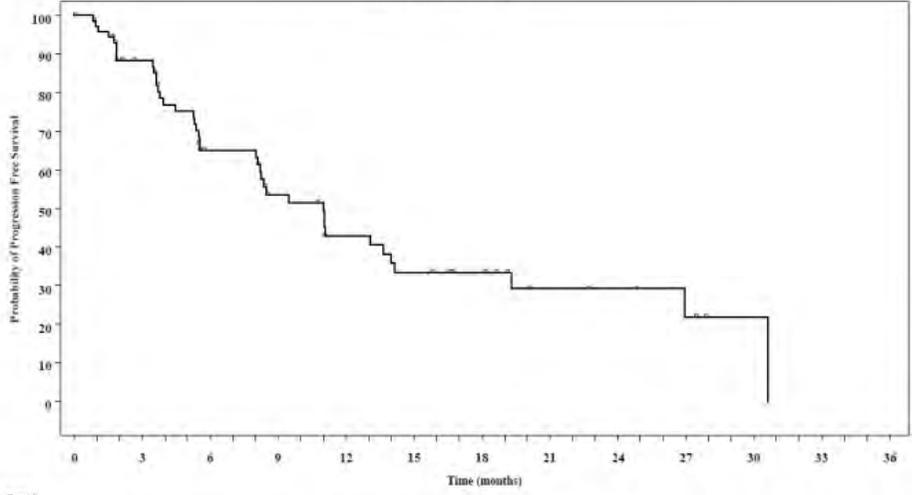
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>Tabelle 24: Aktualisierte Ergebnisse zur DOR</p> <table border="1" data-bbox="322 580 1249 1257"> <thead> <tr> <th></th> <th>FL-Patienten N=40*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der Patienten mit Ereignis</td> <td>21 (52,5%)</td> </tr> <tr> <td>Progression</td> <td>18 (45,0%)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>3 (7,5%)</td> </tr> <tr> <td>Zahl der zensierten Patienten</td> <td>19 (47,5%)</td> </tr> <tr> <td>zensiert ab dem Datenschnitt</td> <td>4 (10,0%)</td> </tr> <tr> <td>andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet</td> <td>1 (2,5%)</td> </tr> <tr> <td>≥2 aufeinanderfolgende Tumoruntersuchungen verpasst</td> <td>1 (2,5%)</td> </tr> <tr> <td>vorzeitiger Abbruch</td> <td>13 (32,5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Dauer des Ansprechens (Monate)**</td> </tr> <tr> <td>Q1 [95%-KI]</td> <td>6,0 [2,0;7,2]</td> </tr> <tr> <td>Median [95%-KI]</td> <td>10,8 [6,4;26,9]</td> </tr> <tr> <td>Q3 [95%-KI]</td> <td>26,9 [15,1;26,9]</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> Studie: 101-09. Datenschnitt: 11. Juni 2014. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat); Subgruppe: FL-Patienten N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil * Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen gezeigt haben ** Kaplan-Meier-Schätzer </td> </tr> </tbody> </table>		FL-Patienten N=40*	Anzahl der Patienten mit Ereignis	21 (52,5%)	Progression	18 (45,0%)	Tod	3 (7,5%)	Zahl der zensierten Patienten	19 (47,5%)	zensiert ab dem Datenschnitt	4 (10,0%)	andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet	1 (2,5%)	≥2 aufeinanderfolgende Tumoruntersuchungen verpasst	1 (2,5%)	vorzeitiger Abbruch	13 (32,5%)	Dauer des Ansprechens (Monate)**		Q1 [95%-KI]	6,0 [2,0;7,2]	Median [95%-KI]	10,8 [6,4;26,9]	Q3 [95%-KI]	26,9 [15,1;26,9]	Studie: 101-09. Datenschnitt: 11. Juni 2014. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat); Subgruppe: FL-Patienten N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil * Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen gezeigt haben ** Kaplan-Meier-Schätzer		
	FL-Patienten N=40*																													
Anzahl der Patienten mit Ereignis	21 (52,5%)																													
Progression	18 (45,0%)																													
Tod	3 (7,5%)																													
Zahl der zensierten Patienten	19 (47,5%)																													
zensiert ab dem Datenschnitt	4 (10,0%)																													
andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet	1 (2,5%)																													
≥2 aufeinanderfolgende Tumoruntersuchungen verpasst	1 (2,5%)																													
vorzeitiger Abbruch	13 (32,5%)																													
Dauer des Ansprechens (Monate)**																														
Q1 [95%-KI]	6,0 [2,0;7,2]																													
Median [95%-KI]	10,8 [6,4;26,9]																													
Q3 [95%-KI]	26,9 [15,1;26,9]																													
Studie: 101-09. Datenschnitt: 11. Juni 2014. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat); Subgruppe: FL-Patienten N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil * Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen gezeigt haben ** Kaplan-Meier-Schätzer																														

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Aktuelle Ergebnisse zum PFS sind in Tabelle 25 dargestellt, Abbildung 8 zeigt den zugehörigen Kaplan-Meier-Plot. Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts befanden sich noch 6,9% der FL-Patienten ohne Progress in der Studie. 33,3% der Patienten hatte die Studie ohne vorherigen Progress abgebrochen. 50,0% der FL-Patienten hatten während der Studie einen Progress gezeigt, 5,6% verstarben ohne vorherigen Progress. Im Median betrug die progressionsfreie Überlebensdauer 11,0 Monate (95% KI: [8,0;14,0]). Dies stellt eine deutliche Verbesserung gegenüber der im Dossier präsentierten Schätzung auf Basis des früheren Datenschnitts dar (hier war das mediane PFS auf 8,5 geschätzt worden).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<p>Tabelle 25: Aktualisierte Ergebnisse zum PFS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FL-Patienten N=72</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zahl der Patienten mit Ereignis</td> <td>40 (55,6%)</td> </tr> <tr> <td> Progression</td> <td>36 (50,0%)</td> </tr> <tr> <td> Tod</td> <td>4 (5,6%)</td> </tr> <tr> <td>Zahl der zensierten Patienten</td> <td>32 (44,4%)</td> </tr> <tr> <td> zensiert ab dem Datenschnitt</td> <td>5 (6,9%)</td> </tr> <tr> <td> andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet</td> <td>2 (2,8%)</td> </tr> <tr> <td> ≥2 aufeinanderfolgende Tumoruntersuchungen verpasst</td> <td>1 (1,4%)</td> </tr> <tr> <td> vorzeitiger Abbruch</td> <td>24 (33,3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Dauer des PFS (Monate)*</td> </tr> <tr> <td> Q1 [95%-KI]</td> <td>5,3 [3,5;8,0]</td> </tr> <tr> <td> Median [95%-KI]</td> <td>11,0 [8,0;14,0]</td> </tr> <tr> <td> Q3 [95%-KI]</td> <td>27,0 [14,0;30,6]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie: 101-09. Datenschnitt: 11. Juni 2014. Analysepopulation: ITT (Intention-To-Treat); Subgruppe: FL-Patienten N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil; FL: follikuläres Lymphom * Kaplan-Meier-Schätzer</p>		FL-Patienten N=72	Zahl der Patienten mit Ereignis	40 (55,6%)	Progression	36 (50,0%)	Tod	4 (5,6%)	Zahl der zensierten Patienten	32 (44,4%)	zensiert ab dem Datenschnitt	5 (6,9%)	andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet	2 (2,8%)	≥2 aufeinanderfolgende Tumoruntersuchungen verpasst	1 (1,4%)	vorzeitiger Abbruch	24 (33,3%)	Dauer des PFS (Monate)*		Q1 [95%-KI]	5,3 [3,5;8,0]	Median [95%-KI]	11,0 [8,0;14,0]	Q3 [95%-KI]	27,0 [14,0;30,6]	
	FL-Patienten N=72																											
Zahl der Patienten mit Ereignis	40 (55,6%)																											
Progression	36 (50,0%)																											
Tod	4 (5,6%)																											
Zahl der zensierten Patienten	32 (44,4%)																											
zensiert ab dem Datenschnitt	5 (6,9%)																											
andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet	2 (2,8%)																											
≥2 aufeinanderfolgende Tumoruntersuchungen verpasst	1 (1,4%)																											
vorzeitiger Abbruch	24 (33,3%)																											
Dauer des PFS (Monate)*																												
Q1 [95%-KI]	5,3 [3,5;8,0]																											
Median [95%-KI]	11,0 [8,0;14,0]																											
Q3 [95%-KI]	27,0 [14,0;30,6]																											

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p style="text-align: right;">Gilead Sciences, Inc. IDELA Study 101-09 (PAM 2014)</p> <p style="text-align: center;">Figure 2.3.2: Kaplan-Meier Curve of Progression Free Survival – Independent Review Committee Assessments ITT Analysis Set – FL Subjects Study GS-US-101-10109</p>  <p>N at Risk (Event)</p> <table border="1" data-bbox="313 1125 1265 1141"> <thead> <tr> <th>Time</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>71 (0)</td> <td>68 (0)</td> <td>29 (22)</td> <td>26 (28)</td> <td>18 (32)</td> <td>14 (37)</td> <td>11 (37)</td> <td>8 (28)</td> <td>6 (28)</td> <td>2 (28)</td> <td>1 (28)</td> <td>0 (48)</td> <td>0 (48)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot des PFS der FL-Patienten in Studie 101-09</p>	Time	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	N	71 (0)	68 (0)	29 (22)	26 (28)	18 (32)	14 (37)	11 (37)	8 (28)	6 (28)	2 (28)	1 (28)	0 (48)	0 (48)	
Time	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36																	
N	71 (0)	68 (0)	29 (22)	26 (28)	18 (32)	14 (37)	11 (37)	8 (28)	6 (28)	2 (28)	1 (28)	0 (48)	0 (48)																	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Weitere relevante Endpunkte</u></p> <p>Neben dem Gesamtansprechen wurde der in Studie auch der Rückgang der Lymphadenopathien und der extranodalen Lymphome anhand der Lymph Node Response Rate erfasst. Eine Lymph Node Response ist definiert als ein mindestens 50%iger Rückgang der Summe der Produkte der senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen (SPD) gegenüber dem Ausgangswert. Eine solche 50%ige Reduktion der SPD konnte bei 54,2% der FL-Patienten festgestellt werden (95% KI: [42,0;66,0]).</p> <p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in erster Linie anhand des FACT-Lym Fragebogens erhoben. Dieser enthält neben den validierten, etablierten und weit verbreiteten FACT-G-Fragen außerdem 15 Fragen, in denen speziell auf Symptome von Lymphompatienten eingegangen wird (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Einschränkungen aufgrund von vergrößerten Lymphknoten, Sorgen vor der Zukunft usw.). Hinsichtlich dieser Fragen zeigten zu jedem gemessenen Zeitpunkt jeweils mehr Patienten eine relevante Verbesserung als eine relevante Verschlechterung gegenüber ihrem Ausgangswert (33 FL-Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verbesserung; 24 FL-Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verschlechterung). Insgesamt lässt sich jedoch hinsichtlich des FACT-Lym-Fragebogens keine bedeutsame Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten erkennen.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergänzend zum FACT-Lym-Fragebogen wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch Änderungen des Karnofsky-Performance-Status beurteilt. Auch hier zeigten sich zu keinem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zum jeweiligen Baseline-Wert.</p> <p>Es sollte angemerkt werden, dass es sich bei den Patienten in der Studie um stark vorbehandelte Patienten handelt, deren Lebensqualität bereits deutlich reduziert ist. Das Ausbleiben einer weiteren Beeinträchtigung der Lebensqualität – trotz Erhalts einer wirksamen Krebstherapie – ist also eindeutig als positiv zu werten.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>In der Studie 101-09 wurde eine hohe Ansprechrate (55,6%) mit lange andauerndem Ansprechen beobachtet (im Median 10,8 Monate). Die progressionsfreie Überlebensdauer der Patienten betrug im Median 11,0 Monate. Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens konnte noch nicht berechnet werden; bei drei Viertel wurde sie auf mindestens 19,8 Monate geschätzt. Die Lebensqualität der Patienten wurde während der Behandlung nicht beeinträchtigt.</p> <p>Die aktuellen Ergebnisse der Patienten aus Studie 101-09 (Datenschnitt Juni 2014) sind weitgehend mit den im Dossier präsentierten Ergebnissen (Datenschnitt September 2013) vergleichbar. Die Ergebnisse zum ORR, DOR und PFS fallen geringfügig besser aus als auf Basis des letzten Datenschnitts.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorgelegte Evidenz ist relevant um den Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu bewerten. In Zusammenschau aller Ergebnisse wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gesehen.</p>	
II. S. 6, Z. 17-20	<p>Kritikpunkt des IQWiG: „Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies kann auch eine anti-neoplastische Maßnahme umfassen, sofern diese mit dem Ziel einer Behandlung der Symptome vorgenommen und nicht als kurativer Ansatz mit der Intention der Krankheitskontrolle eingesetzt wird.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die im Dossier beschriebene Auslegung von BSC stimmt grundsätzlich mit der des IQWiG überein. Es werden in Modul 3B unter BSC auch „therapeutische Maßnahmen“ berücksichtigt, die in abweichenden Dosierungen oder auch experimentell eingesetzt werden.</p> <p>Da das follikuläre Lymphom bei den Patienten mit doppelt-refraktärem FL</p>	Die Ausführung hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht kurativ behandelbar ist, kommen antineoplastische Therapien dort i.d.R. nicht kurativ zum Einsatz, auch wenn sie aktive und tumorgerichtete Wirkmechanismen aufweisen [65].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Nach Ansicht von Gilead Sciences entspricht die im Dossier in Modul 3B beschriebene Auslegung von BSC unter dem Gesichtspunkt der dort berücksichtigten Therapien der des IQWiG.</p>	
<p>II. S. 9, Z. 12-15</p>	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Der intraindividuelle Vergleich des medianen PFS zu Vortherapien der Patienten in der Studie wird vom IQWiG als nicht geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen zu können.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das mediane PFS [95% KI] für Idelalisib betrug 11,0 [8,0;14,0] Monate (Datenschnitt Juni 2014). Ein derartig langes PFS ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation besonders bemerkenswert, da es sich um vielfach vortherapierte Patienten ohne weitere effektive Therapieoption handelt.</p>	<p>Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

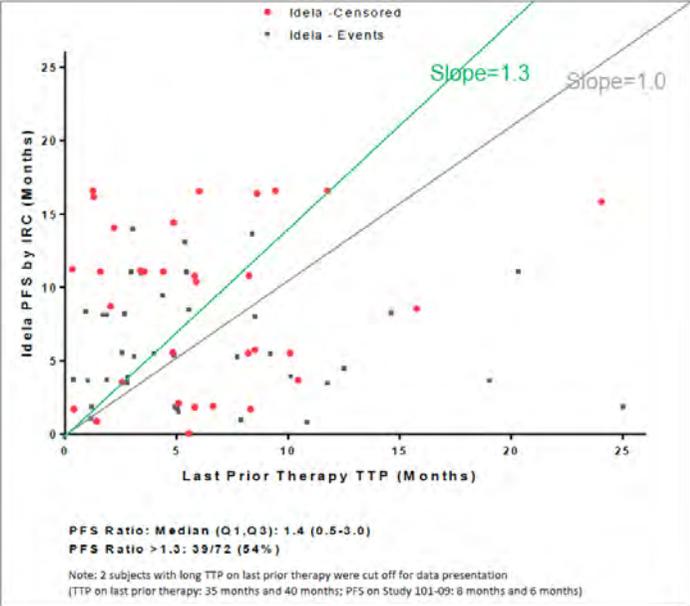
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter der letzten Vortherapie lag das mediane PFS (bzw. die Zeit bis zum Progress) der Patienten aus Studie 101-09 bei 5,1 Monaten (95%-KI: [4,4;6,0]).</p> <p>Abbildung 9 vergleicht anschaulich das PFS von Idelalisib in Studie 101-09 und das PFS unter der letzten Vortherapie anhand der Kaplan-Meier-Kurven. Diese zeigen einen deutlichen Vorteil für Idelalisib gegenüber der letzten Vortherapie.</p>	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																
	<div data-bbox="385 555 1227 1109" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (months)</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDELA</td> <td>72 (0)</td> <td>57 (8)</td> <td>35 (24)</td> <td>25 (31)</td> <td>12 (36)</td> <td>7 (39)</td> <td>0 (39)</td> </tr> <tr> <td>LPT</td> <td>72 (0)</td> <td>59 (22)</td> <td>28 (43)</td> <td>17 (54)</td> <td>9 (62)</td> <td>7 (64)</td> <td>6 (65)</td> <td>4 (67)</td> <td>4 (67)</td> <td>2 (69)</td> <td>2 (69)</td> <td>2 (69)</td> <td>1 (70)</td> <td>1 (70)</td> <td>0 (71)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot mit dem PFS der FL-Patienten in Studie 101-09 (IDELA) und dem ihrem PFS unter der letzten Vortherapie (LPT, last prior therapy) (Graphik beruht auf Datenschnitt September 2013)</p> <p>Ein intraindividueller Vergleich für PFS wurde während des Zulassungsprozesses von der EMA verlangt. Gilead Sciences hat dementsprechend diesen intraindividuellen Vergleich durchgeführt, der auf der Methodik</p>	Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	IDELA	72 (0)	57 (8)	35 (24)	25 (31)	12 (36)	7 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	LPT	72 (0)	59 (22)	28 (43)	17 (54)	9 (62)	7 (64)	6 (65)	4 (67)	4 (67)	2 (69)	2 (69)	2 (69)	1 (70)	1 (70)	0 (71)	
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42																																			
IDELA	72 (0)	57 (8)	35 (24)	25 (31)	12 (36)	7 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)	0 (39)																																			
LPT	72 (0)	59 (22)	28 (43)	17 (54)	9 (62)	7 (64)	6 (65)	4 (67)	4 (67)	2 (69)	2 (69)	2 (69)	1 (70)	1 (70)	0 (71)																																			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Von Hoff et al. (1998) beruht [66]. Dabei wurde für jeden Patienten das „PFS-Ratio“ berechnet (d.h. der Quotient aus seinem PFS in Studie 101-09 und seinem PFS unter der letzten Vortherapie vor der Teilnahme an der Studie). Patienten mit einem PFS-Ration $>1,0$ zeigten unter Idelalisib ein längeres PFS als unter der letzten Vortherapie. Ein PFS-Ratio $>1,3$ wird als Kriterium herangezogen, um zu quantifizieren, ob die neue Therapie einen relevanten Nutzen für den Patienten darstellt (ein solcher Quotient bedeutet, dass der Patient unter Idelalisib ein mindestens 30% längeres PFS zeigte als unter der Vortherapie) [67-69].</p> <p>Abbildung 10 zeigt einen Scatterplot des PFS unter Idelalisib gegenüber dem PFS unter der letzten Vortherapie; eingezeichnet ist auch eine Bezugslinie mit einer Steigung von 1,0 und eine Bezugslinie mit einer Steigung von 1,3.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Datenschnitt: 9. September 2013 Erklärungen: Idela-Censored=Patienten ohne PFS-Ereignis (Progress oder Tod) unter der Behandlung mit Idelalisib; Idela-Events=Patienten mit PFS-Ereignis (Progress oder Tod) unter der Behandlung mit Idelalisib; PFS (Progression-free survival)=progressionsfreies Überleben; IRC (Independent Review Committee)=Unabhängiges Datenreview-Komitee; TTP (Time to Progression)=Zeit bis zur Progression; Slope=Steigung.</p> <p>Abbildung 10: PFS der FL-Patienten in Studie 101-09 vs. ihrem PFS unter der letzten Vortherapie</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der intraindividuelle Vergleich bestätigt die überlegene Wirksamkeit von Idelalisib gegenüber den Vortherapien. Dies wird auch von der EMA bestätigt:</p> <p><i>"[...] the individual subject's PFS on idelalisib exceeded the PFS on the prior therapy [...]" [1]</i></p> <p>54,2% (95%-KI: [42,0;66,0]) der FL-Patienten zeigten in der Studie 101-09 ein PFS das jeweils mindestens 30% länger war als ihr PFS unter der letzten Vortherapie (Relevanzkriterium nach von Von Hoff et al.). Im Median war das individuelle PFS unter Idelalisib sogar 40% länger als unter der letzten Vortherapie des jeweiligen Patienten.</p> <p>Hier ist besonders hervorzuheben, dass sich die progressionsfreie Zeit im Krankheitsverlauf des FL typischerweise mit jedem Rezidiv verkürzt [15]. Dass in der Studie 101-09 stattdessen deutliche Verlängerungen des PFS erzielt wurden, verdeutlicht also – trotz des einarmigen Studiendesigns – die hohe Wirksamkeit von Idelalisib sehr eindrücklich. Des Weiteren sind die Ergebnisse auch hinsichtlich des Gesamtansprechens (ORR) und der Dauer des Ansprechens (DOR) überzeugend. Die EMA schreibt [1]:</p> <p><i>In pivotal study 101-09 in patients with iNHL refractory to rituximab and an alkylator, the ORR of ~56 % of iNHL patients for idelalisib monotherapy is clinically significant. The median DOR was 11.9 months and exceeded the median DOR of the study population who responded to their last therapy (4.6 months)."</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der intra-individuelle Vergleich erlaubt eine Beurteilung der Wirksamkeit von Idelalisib im Vergleich zur jeweils letzten Vortherapie der Patienten und erlaubt somit eine Bewertung gegenüber einem realistischen Spektrum an anderen möglichen Behandlungsoptionen für das FL. Daher ist der intraindividuelle Vergleich durchaus geeignet, um dessen Ergebnisse in die Einordnung eines Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC einzubeziehen.</p>	
II. S. 9, Z. 20 ff	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Die deskriptiven Vergleiche mit anderen Wirkstoffen werden vom IQWiG als nicht relevant erachtet.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Um die klinischen Ergebnisse von Idelalisib aus der einarmigen Studie 101-09 für die Nutzenbewertung vergleichend einordnen zu können, wurde eine systematische Recherche nach Studien mit der ZVT BSC durchgeführt. Da diese keine geeigneten Ergebnisse lieferte, wurden durch eine orientierende Handsuche auf PubMed Studien zu verschiedenen Therapien identifiziert, die in der Behandlung des refraktären FL eingesetzt werden. Anhand der Ergebnisse dieser Suche wurde ein deskriptiver Vergleich im Dossier präsentiert. Im Folgenden werde Ergebnisse</p>	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Therapie gezeigt, die in den vergangenen Jahren bei Rituximab-refraktären Patienten im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt wurden und als Bestandteil von BSC erachtet werden.</p> <p>Bortezomib: In einer Studie von Di Bella et al. in rezidivierenden oder refraktären Patienten wurden in der Teilpopulation der vorbehandelten und z. T. gegen Rituximab refraktären FL-Patienten durch eine Behandlung mit Bortezomib Ansprechraten von 16,7% erreicht [70].</p> <p>Lenalidomid: Witzig et al. beschreiben Ansprechraten von 23,3% in rezidivierenden oder refraktären iNHL-Patienten unter einer Behandlung mit Lenalidomid. In der Teilpopulation der FL-Patienten (22 Patienten) zeigten 9,1% der Patienten ein komplettes und 18,2% der Patienten ein partielles Ansprechen [71].</p> <p>Ofatumumab: Ofatumumab ist, ebenso wie Rituximab, ein CD20-Antikörper. Die Zulassung beschränkt den Einsatz von Ofatumumab auf die Indikation CLL. Hagenbeek et al. und Czuczman et al. konnten jedoch auch eine Wirksamkeit in rezidivierenden und refraktären FL-Patienten zeigen. Bei 38 Patienten konnte durch verschiedene Dosierungen von Ofatumumab (300 mg, 500 mg, 700 mg und 1.000 mg) insgesamt eine Ansprechrate von 42,1% erreicht werden. Als mediane Zeit bis zum Progress werden 8,8 Monate angegeben [72]. In einer Population mit ausschließlich Rituximab-refraktären FL-Patienten war bei der Behandlung mit 500 mg oder 1.000 mg Ofatumumab die Ansprechrate mit 11,2% deutlich niedriger. Drei Patienten erreichten ein komplettes oder unbestätigtes komplettes Ansprechen, zehn ein partielles. Das mediane</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PFS betrug 5,8 Monate [73].</p> <p>Idelalisib zeigt Ansprechraten von 55,6% sowie eine Dauer des Ansprechens von 10,8 Monaten und ein PFS von 11,0 Monaten im Median. Hieraus ist ein deutlicher Vorteil von Idelalisib gegenüber den anderen hier aufgeführten Therapien ersichtlich. Zusätzlich ist noch zu berücksichtigen, dass die als Vergleich herangezogenen Daten anderer medikamentöser Therapien, die an weniger kranken Patienten und in früheren Therapielinien untersucht wurden, eher zu einer Unterschätzung der Wertigkeit von Idelalisib führen.</p> <p>Auch die EMA zog zur Einordnung der Ergebnisse der Studie 101-09 (unter Berücksichtigung aller Caveats eines historischen Vergleichs) Daten von Rituximab in der Salvage-Therapie heran und schlussfolgerte, dass der Nutzen von Idelalisib im Rahmen des Endpunkts mindestens dem von Rituximab in der Salvage-Therapie entspricht [1].</p> <p><i>„The drug shows activity in FL however absence of comparative data makes it difficult to define the exact benefit in terms of clinical benefit endpoints. [...] Nevertheless, the response rate is even higher than that of rituximab in the salvage setting (acknowledging the caveats of historical comparisons including different definitions of response) and overall it can be expected that the benefit in terms of clinically relevant endpoints will be at least of similar magnitude.“</i></p> <p><i>„Concerning the expected treatment effect of available options it is diffi-</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>cult to give precise estimates. However, the high activity observed allows concluding that the benefits are expected to exceed any of the available options and are at least of similar magnitude than rituximab in the salvage setting.“</i></p> <p>In ihrem Bewertungsbericht (EPAR) schreibt die europäische Zulassungsbehörde, dass für Idelalisib beim refraktären FL, das gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien refraktär ist, überzeugende und klinisch relevante Studienergebnisse gezeigt wurden. Auch wenn die Daten ausschließlich auf einer einarmigen Phase 2 Studie basieren – einem Studiendesign, das in diesem Setting explizit akzeptiert wurde – so schränkt dies die Einschätzung der EMA nicht ein [1].</p> <p>Von besonderer Bedeutung für die EMA ist, dass die Aktivität von Idelalisib unabhängig von der Refraktärität auf die verschiedenen Vortherapien und den ungünstigen Prognosefaktoren konsistent über alle Patienten(gruppen) gezeigt werden konnte [1].</p> <p><i>„Convincing and clinically relevant results were observed in patients with follicular lymphoma treated with idelalisib monotherapy. Although the pivotal study is a single arm study, the activity seen in terms of ORR, and DOR is considered sufficiently important and at least as clinically significant as with other available options in this heavily pre-treated patient population to support approval.“</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Der medizinische Zusatznutzen von Idelalisib im Verhältnis zur ZVT BSC erfolgte auf Basis eines intra-individuellen und eines naiven Vergleichs. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens war auf dieser Basis zwar nicht möglich, dennoch ist die vorgelegte Evidenz geeignet, bei ausreichender Effektgröße von Idelalisib, die sicher jenseits dessen liegt, was bislang an Effekten mit BSC zu beobachten war, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und dem dringenden Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen beansprucht Gilead Sciences für Idelalisib auf Grundlage der überzeugenden Daten des naiven Vergleichs einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Patienten mit doppelt-refraktärem FL.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Gilead Sciences befindet den deskriptiven Vergleich anhand von Therapien, die in den vergangenen Jahren bei Rituximab-refraktären Patienten im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt wurden, als geeignet, um die Ergebnisse von Idelalisib im Vergleich zu anderen Therapien einordnen zu können. Auf Grundlage der überzeugenden Daten des naiven Vergleichs beansprucht Gilead Sciences einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für FL-Patienten, die auf zwei vorausgegangene Therapien refraktär sind.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II. S. 10, Z. 16 ff	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Die vorgelegte einarmige Phase 2 Studie 101-09 sah das IQWiG als ungeeignet zur Bewertung des Zusatznutzens an.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die in Studie 101-09 beobachteten Effekte sind in ihrer Größenordnung bemerkenswert für vorbehandelte FL-Patienten. Selbst durch die mit dem nicht-vergleichenden Studiendesign verbundenen Unsicherheiten wird die Aussagekraft der Ergebnisse in ihrer Gesamtheit nicht maßgeblich beeinflusst. Besonders vor dem Hintergrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs in der vorliegenden Patientenpopulation, für die keine direkt-vergleichende Evidenz vorliegt, hält Gilead Sciences daher die Verwendung der besten verfügbaren Evidenz im Sinne der Studie 101-09 für zwingend notwendig.</p> <p><i>„The Committee [...] considered your request, the rapporteurs‘ recommendations, and the views of CHMP members and concluded to accept the request for accelerated assessment for the following reasons:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>There is an unmet medical need and a need for new treatment options in relapsed or refractory Chronic Lymphocytic</i> 	Siehe Ausführungen zum Zusatznutzen in Anwendungsgebiet 3.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Leukaemia (CLL) and in refractory indolent NHL (iNHL).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The data provided suggest that idelalisib in monotherapy or in combination with chemotherapy or immunotherapy is highly active in terms of response rate, duration of response, PFS and OS in iNHL and CLL.” [74]</i> <p>Gemäß der Einschätzung der europäischen Zulassungsbehörde handelt es sich beim FL um ein seltenes Leiden. Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) schätzt die Anzahl erkrankter Patienten in Europa niedriger als 5 pro 10.000 Personen ein [75].</p> <p>In diesem besonderen Setting stimmt die EMA deshalb explizit der Verwendung einer einarmigen, nicht-randomisierten Studie als Evidenz zu [1].</p> <p><i>„In view of the recent experience, a randomized study is considered a challenge in this disease setting. This is mainly due to the fact that the size of the population available for clinical studies is limited and there is no single standard treatment option among the several dozen available ones that are used according to different investigator practices and individualised treatment approaches, which in turn would require large sample sizes in order to ensure sufficient power to detect important treatment effects.“</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die auf Basis dieser Studie durchgeführten Vergleiche von Idelalisib zu anderen Therapieoptionen bieten wertvolle Informationen, die berücksichtigt werden sollten. Die Studie 101-09 ist daher im Sinne der bestverfügbaren Evidenz für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Gilead Sciences erachtet die vorgelegte Evidenz in Form der Phase 2 Studie 101-09 als geeignet, um – in Verbindung mit den zusätzlichen intra-individuellen und deskriptiven Vergleichen – Aussagen zum Zusatznutzen von Idelalisib treffen zu können.</p>	
II. S. 11, Z. 24 ff	<p>Kritikpunkt des IQWiG: „Der pU nennt keine Gründe, nach denen es unangemessen oder unmöglich ist, zu seiner Fragestellung Studien höchster Evidenzstufe (RCT) durchzuführen.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Anzahl der für Studien verfügbaren Patienten in der Indikation des doppelt-refraktären FL, ist sehr begrenzt. Dies liegt unter anderem auch darin begründet, dass diese Patienten vor allem ältere und schwer erkrankte Patienten sind, die aufgrund von restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien nicht in klinische Studien eingeschlossen werden kön-</p>	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nen. Folglich handelt es sich um die erste klinische Studie in diesem Patientenkollektiv mit einem hohen therapeutischen Bedarf, weshalb sich auch erklärt, warum die EMA die Zulassung auf Basis einer einarmigen Phase 2 Studie erteilt hat.</p> <p>Auch gibt es bisher keine wirksamen Therapien und damit auch keine Leitlinienempfehlungen zu einer Standardbehandlung für dieses Patientenkollektiv. Die Heterogenität der eingesetzten Therapien wird anhand der Studie 101-09 deutlich. Dort wurden die 125 eingeschlossenen Patienten mit insgesamt 47 verschiedenen Therapien vorbehandelt; darunter Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, wie unterschiedlichste Chemo-(Immun)-Therapien, experimentelle Therapien (knapp 20%) und auch Stammzelltransplantation.</p> <p>Beratungen mit den Zulassungsbehörden im Rahmen der Studienplanung ergaben, dass die EMA aufgrund des besonderen Settings explizit einer einarmigen Studie zustimmt, um die Wirksamkeit von Idelalisib nachzuweisen [1]:</p> <p><i>“[...] In view of the recent experience, a randomized study is considered a challenge in this disease setting. This is mainly due to the fact that the size of the population available for clinical studies is limited and there is no single standard treatment option among the several dozen available ones that are used according to different investigator practices and individualised treatment approaches, which in turn would require large sample sizes in order to ensure sufficient power to detect important treatment effects....”</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorstehende Gründe hatte der Gilead Sciences auch bereits im Dossier angeführt.	
II. S. 13, Z. 7-11	<p>Kritikpunkt des IQWiG: „Zur Ermittlung der 1- und 5-Jahres-Prävalenz des folliculären Lymphoms im Jahr 2010 zieht der pU den Anteil des folliculären Lymphoms an allen Neuerkrankungen des NHL heran. Die Prognose der NHL hängt jedoch von der Krankheitsform und vom Diagnosealter ab, sodass der Anteil, der bei den Neuerkrankungen des folliculären Lymphoms ermittelt wird, nicht auf die Angaben zur Prävalenz übertragen werden kann.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das RKI stellt die Prävalenzen ausschließlich für die übergeordnete Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-10-Code C82-C85) dar. Die Anteile an Neuerkrankungen von FL innerhalb der NHL wurden – mangels entsprechender Datenerfassung für die einzelnen NHL-Entitäten- näherungsweise als Anteil der Prävalenz von FL (ICD-10-Code C82) an den gesamten NHL (ICD-10-Code C82-C85) zu Grunde gelegt. Die Prävalenzen für das FL wurden im Dossier prozentual von den NHL abgeleitet, entsprechend der CLL von der übergeordneten Gruppe der Leukämien.</p>	<p><u>Zielpopulation</u> „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 ist eine präzisere Angabe nicht möglich.“ (Siehe Tragende Gründe, Seite 17)</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u> Dieses Vorgehen ist als Näherung anzuerkennen, zumal das IQWiG hier keine Alternativen zur Methodik liefert.</p>	
II. S. 14, Z. 8-15	<p>Kritikpunkt des IQWiG: <i>"Eine Abschätzung der Zielpopulation nach Fach- und Gebrauchsinformation gestaltet sich schwierig. Dies ist einerseits in der Unsicherheit der herangezogenen Quellen als auch in den vom pU gewählten Ausgangswerten der Berechnung begründet. Insbesondere ist die Bedingung des Anwendungsgebiets, dass das folliculäre Lymphom refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, unzureichend berücksichtigt worden."</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Gilead Sciences ist sich der Unsicherheit in den Daten durchaus bewusst. Da die Daten des RKI keine Aussagen über die einzelnen Entitäten des NHL sowie Anteile an Behandlungslinien zulassen, hat Gilead Sciences versucht, seine Angaben auf Expertenmeinungen, Register- und Krankenkassendaten sowie Daten aus Marktforschungsstudien zu stützen [61, 76]. Schwierig gestaltet sich hierbei, dass Daten zu den verschiedenen Stadien (gemäß Ann Arbor Klassifikation; Therapielinie; rezidivierender vs. refraktärer Patient) in diesem Detaillierungsgrad nicht</p>	Siehe Ausführungen zur Zielpopulation.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegen; im Grunde auch nicht erfasst werden können.</p> <p>Auch Daten aus angefragten Registern (wie iOMEDICO AG, GermanOncology GmbH, OncologyInformationService) und von Krankenkassen (z. B. angefragt über Gesundheitsforen Leipzig GmbH) konnten hier keine weiteren Erkenntnisse liefern, da das Patientenkollektiv von FL-Patienten, die auf zwei vorausgegangene Therapielinien refraktär sind, nicht oder nicht in ausreichender Anzahl vorlag bzw. extrahiert werden konnte.</p> <p>Eine prospektive nicht interventionelle Studie („Post authorization“ Sicherheitsstudie - PASS [62]), die Gilead Sciences an ca. 100 deutschen Zentren durchführen wird und die 300 CLL- oder NHL-Patienten einschließen wird, soll genau dieser Unsicherheit entgegen wirken.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <p>In Ermangelung spezifischer Daten zu doppelt-refraktären Patienten, ist das Vorgehen von Gilead als ersatzweise Näherung anzuerkennen.</p>	
II. S. 14, Z. 18-19	Kritikpunkt des IQWiG: „Die Herleitung der GKV-Zielpopulation durch den pU ist nicht nachvollziehbar und somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die ermittelte Größe plausibel ist.“	Siehe Ausführungen zur Zielpopulation.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> Wie schon die Fachgesellschaft sagt, besteht in Deutschland bisher kein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister, so dass pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG bei Arzneimitteln für onkologische Erkrankungen auf Schätzungen angewiesen sind. Das ist besonders schwierig, wenn die Therapie für eine neue, molekulargenetisch definierte Subgruppe die Kriterien von Orphan Drugs erfüllt. Die für die Diagnostik erforderlichen Biomarker sind in den bisherigen Registern nicht zuverlässig erfasst [9].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u> In Ermangelung spezifischer epidemiologischer Daten zu FL und im Besonderen von doppelt-refraktären Patienten, ist das Vorgehen von Gilead im Dossier als ersatzweise Näherung anzuerkennen.</p>	
II. S. 15, Z. 10-13	Kritikpunkt des IQWiG: "Der pU geht bei Idelalisib von einer kontinuierlichen Verabreichung (2-mal 150 mg täglich) aus. Er berechnet die letzte Packung mit einem Verwurf. Der Verwurf wird jedoch bei der kontinuierlichen Gabe nicht berücksichtigt, da die Behandlung	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>auch über ein Jahr hinaus verlängert werden kann."</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Für den Verbrauch berechnete Gilead Sciences für die letzte Packung einem Verwurf unter der Annahme, dass diese Berechnung wie in anderen Verfahren akzeptiert wird. So sah das IQWiG die Berechnung des Jahresverbrauchs der Tabletten von Afatinib, Gefitinib und Erlotinib auf Basis angefangener Packungen pro Jahr in der Dossierbewertung von Afatinib als plausibel [64] an. Gilead Sciences kann jedoch die Berechnung des IQWiG nachvollziehen und stimmt daher einer Berechnung der letzten Packung ohne Verwurf aufgrund der kontinuierlichen Gabe von Idelalisib zu.</p>	
II. S. 15, Z. 15-16	<p><i>„Die Angaben des pU zu den Kosten von Idelalisib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2014, der erstmaligen Listung, wieder."</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Gilead Sciences hat für Idelalisib bezüglich des Standes der Lauer-Taxe keine Angaben im Dossier gemacht. Eine erstmalige Listung von Idelalisib in der Lauer-Taxe erfolgte am 15. Oktober 2014.</p>	<p><u>Lauer-Taxe</u> Die Therapiekosten wurden für den Beschluss erneut berechnet. Basis dafür waren die Angaben der Lauer-Taxe am 15. Februar 2015. (siehe Beschluss)</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderungen:</u> Eine erstmalige Listung von Idelalisib in der Lauer-Taxe erfolgte am 15. Oktober 2014.	
II. S. 15, Z. 24 ff	<p>Das IQWiG bewertete die Kostenberechnungen des pU zu BSC nicht.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die ZVT BSC definierte der G-BA als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. BSC stellt jedoch keine einheitliche Therapie dar. Patienten-individuell und über den Verlauf der Erkrankung auch patienten-intraindividuell können eine Vielzahl verschiedener Arzneimittel und weiterer Maßnahmen zum Einsatz kommen. Eine allgemeine Darstellung des Behandlungsmodus und der Kosten der ZVT wird dadurch erschwert und basiert somit auf großen Spannen.</p>	<p><u>Kosten Best-Supportive-Care</u></p> <p>Die Kosten von Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich und können nicht eindeutig beziffert werden. (siehe Beschluss)</p>
I. S. 26, Z. 11 ff und	<p>Kritikpunkt des IQWiG: „Der pU hat die Suche lediglich in dem MEDLINE Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.“</p>	<p>Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II. S. 7, Z. 24 ff	<p><u>Anmerkung:</u> Zum Zeitpunkt der Suche wurde die Datenbank „Ovid MEDLINE without Revisions“ vom IQWiG als adäquat erachtet [77]. In der Datenbank „Ovid MEDLINE without Revisions“ noch nicht aufgenommene Publikationen werden durch die Verwendung der Datenbank EMBASE abgedeckt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Gilead Sciences erachtet die Suche in den im Dossier verwendeten Datenbanken als geeignet, um die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.</p>	
I. S. 26, Z. 18 ff und II. S. 7, Z. 31 ff	<p>Kritikpunkt des IQWiG: „Bei der Dokumentation der Strategien in ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen ergaben sich mehrere Inkonsistenzen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Suche in ClinicalTrials.gov wurde über „Search Terms“ durchgeführt. Im Dossier wurde diese Information nicht explizit angegeben. Es wird vermutet, dass das IQWiG die Suche über „Interventions“ überprüft hatte und es daher zu Diskrepanzen in der Anzahl der Treffer kam. Bei der Suche in EU Clinical Trials Register wurde im Dossier die Angabe von Klammern in der Suchstrategie für die Begriffe (CAL 101) und (GS 1101) übersehen. Demzufolge kam es zu einer anderen Trefferzahl bei der Überprüfung der Suchstrategie durch das IQWiG. Die für das Dossier verwendete Suchstrategie lautet: Idelalisib OR Idela OR CAL-</p>	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>101 OR (CAL 101) OR CAL101 OR GS-1101 OR (GS 1101) OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6</p> <p>Die Suche in PharmNet.Bund wurde mit „oder“ verknüpften Eingabefeldern (Suche in Textfeldern) durchgeführt. Dies wurde im Dossier nicht explizit angegeben. Möglicherweise war aufgrund dieser fehlenden Angabe die Nachvollziehbarkeit der Suchstrategie durch das IQWiG beeinträchtigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Alle vom IQWiG aufgeführten Diskrepanzen sind nachstehend erklärt. Gilead Sciences erachtet daher die Suchstrategien als geeignet, um die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dies wird durch die Bestätigung, dass das IQWiG durch eigene Suchen in Studienregistern keine zusätzlichen relevanten Studien zu Idelalisib identifizierte.</p>	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes
ASH	American Society for Hematology
AkdDÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
B-R	Bendamustin + Rituximab
BSC	Best Supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid + Vincristine + Prednison
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
C1b-R	Chlorambucil + Rituximab
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
EU	European Union
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FC	Fludarabin + Cyclophosphamid
FC-R	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
FDA	Food and Drug Administration (amerikanische Zulassungsbehörde)
FL	Follikuläres Lymphom
FWB	Functional well-being (funktionelles Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factors
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDELA	Idelalisib
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LNR	Lymph node response rate

Abkürzung	Bedeutung
LPT	Last Prior Therapie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NHS	National Health Service
NICE	<i>National</i> Institute for Health and Clinical Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PASS	post authorization safety study
PFS	Progressionfree survival (progressionsfreies Überleben)
PI3	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PR	Partial response (partielleres Ansprechen)
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin+Prednisolon
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SPD	Sum of the products of the greatest perpendicular diameters (SPD) of index lymph nodes
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
TP53	Tumor-Protein 53
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
US	Vereinigte Staaten von Amerika

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Literaturverzeichnis

- [1] European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/CHMP/324336/2014. 2014; Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf.
- [2] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.
- [3] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M, Group EGW. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4. Epub 2011/10/20.
- [4] Deutsche Studiengruppe CLL. Diagnostik und individualisierte Therapie der CLL. 2013.
- [5] Gilead Sciences I. Gilead to Stop Phase 3 Study 116 of Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia Early Because of Positive Risk-Benefit. 2013.
- [6] NHS England. Cancer Drugs Fund Decision Summary (January 2015): Idelalisib plus rituximab for the treatment of relapsed chronic lymphatic leukaemia. 2015.
- [7] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Neue Arzneimittel: Zydelig® (Idelalisib). 2014.
- [8] Food and Drug Administration (FDA). Grant – Breakthrough Therapy Designation for Idelalisib. 2013.
- [9] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. 2013;Band 2.
- [10] Gilead Sciences GmbH. Clinical Study Report: A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. 2013.
- [11] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Follikuläres Lymphom Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2012.
- [12] Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Group EGW. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22 Suppl 6:vi59-63.
- [13] Gilead Sciences GmbH. Modul 4B - Refraktäres follikuläres Lymphom 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-670/2014-09-22_Modul4B_Idelalisib.pdf.
- [14] Gilead Sciences International Ltd. Applicant's Response for PAM002, Study 101-09. 2014.
- [15] Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(1):140-7. Epub 1995/01/01.
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-044 - Idelalisib zur

Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie nach mindestens einer Vortherapie. 2014.

- [17] Tausch E, Stilgenbauer S. [Chronic lymphocytic leukemia: current standards and novel approaches]. Der Internist. 2014;55(12):1400-9. Epub 2014/11/14. Chronische lymphatische Leukämie: aktuelle Standards und neue Therapieansätze.
- [18] Gilead Sciences I. Clinical Study Protocol: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2013.
- [19] Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Dohner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. Blood. 2012;119(18):4101-7.
- [20] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2010;2010:481-8.
- [21] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56. Epub 2008/01/25.
- [22] Roche Pharma AG. Fachinformation MabThera® (Rituximab); Stand der Information: Mai. 2014.
- [23] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Arzerra® 100 mg / 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ofatumumab); Stand der Information: Juli. 2014. 2014.
- [24] European Medicines Agency (EMA). MabCampath (alemtuzumab) Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union 2012.
- [25] Roche Registration Limited. Fachinformation Gazyvaro™ (Obinutuzumab); Stand der Information: Juli. 2014.
- [26] ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednisolon-ratiopharm® (Prednisolon); Stand der Information: August. 2010.
- [27] ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednison-ratiopharm® (Prednison); Stand der Information: September. 2011.
- [28] IQWiG. Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A14-35 - Version 1.0 (Stand: 22.12.2014). 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-672/2014-12-22_Nutzenbewertung%20IQWiG_Idelalisib_2014-10-01-D-135.pdf.
- [29] IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 4.1 vom 28.11.2013/2013 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
- [30] IQWiG. Pixantron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A12-17 - Version 1.0 (Stand: 27.02.2013). 2012 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-189/2013-02-27_A12-17_Pixantron-Nutzenbewertung%20%C2%A7_35a_SGB.pdf.
- [31] IQWiG. Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A11-24 - Version 1.0 (Stand: 12.01.2012). 2012 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003_Cabazitaxel_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.

- [32] Gilead Sciences Inc. Concomitant Medications - Data Extracted: CRF Data: 08NOV2013 - Data Cut-off Date: 09OCT2013. 2013.
- [33] Gilead Sciences GmbH. Modul 4A - Chronisch lymphatische Leukämie 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-669/2014-09-22 Modul4A Idelalisib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-669/2014-09-22_Modul4A_Idelalisib.pdf).
- [34] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Second Interim Clinical Study Report. 2013.
- [35] Gilead Sciences GmbH. Zusätzliche Subgruppenanalysen für die Subskalen des FACT-Leu. 2015.
- [36] Gilead Sciences GmbH. Finale Analysen der Studie GS-US-312-0116. 2015.
- [37] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Final Clinical Study Report. 2014.
- [38] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-014-Idelalisib zur Behandlung der rezidivierenden chronisch lymphatischen Leukämie. 2014.
- [39] Advanced Medical Services GmbH. Bibliographische Literaturrecherche und Registersuche zur Identifizierung von RCT für indirekte Vergleiche mit patientenindividueller, optimierter Therapie nach Maßgabe des Arztes. 2014.
- [40] Gilead Sciences GmbH. Zusätzliche Sensitivitätsanalyse bezüglich der separaten Auswertung des rezidivierenden Kollektivs aus Studie GS-US-312-0116. 2015.
- [41] European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation) - Imbruvica (ibrutinib). 2014.
- [42] European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation) - Gazyvaro (obinutuzumab). 2014.
- [43] European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation) - Arzerra (ofatumumab). 2010.
- [44] Glaxo Group Ltd. Arzerra® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Arzerra® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2014.
- [45] European Medicines Agency (EMA). Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development - EMA/129698/2012. 2012; Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142358.pdf.
- [46] Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S, et al. Phase II Study of Lenalidomide and Rituximab As Salvage Therapy for Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(5):584-91.
- [47] Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, Lawrence D, Padmanabhan S, Takeshita K, et al. Clinical Efficacy of Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(34):5343-9.
- [48] Faderl S, Rai K, Gribben J, Byrd JC, Flinn IW, O'Brien S, et al. Phase II study of single-agent bortezomib for the treatment of patients with fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2006;107(5):916-24.

- [49] Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, O'Brien SM, Gao H, Wen S, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(11):5291-7.
- [50] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2013;88(9):803-16. Epub 2013/05/31.
- [51] Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99(10):3554-61.
- [52] Lübke AS. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. *Im Focus Onkologie*. 2003;1-2:50-5.
- [53] Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical Oncology*. 2010;28(10):1749-55.
- [54] ICON Health Economics. A systematic review of studies of interventions for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia: patients with a 17p deletion/ TP53 mutation. 2014.
- [55] Gemeinsamen Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib - Zweckmäßige Vergleichstherapie. 2015 [22.01.2015]; Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>.
- [56] Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2013;2013:138-50.
- [57] O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2165-70.
- [58] Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, Ho AD, Hallek M, Kuse R, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98(5):1326-31.
- [59] Decision Resources. Non-Hodgkin's Lymphoma. 2013.
- [60] GermanOncology GmbH. Ergebnisse der Online-Befragung zur Behandlung von Patienten mit B-CLL und Follikulärem Lymphom. 2014.
- [61] Gilead Sciences GmbH. Chronic Lymphocytic Leukaemia - Follicular Lymphoma - Germany – Country Report - Wave 1 (Q3 2014). 2014.
- [62] Gilead Sciences GmbH. Prospective non-interventional post authorization safety study (PASS) of idelalisib in Germany 2014.
- [63] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2012.
- [64] IQWiG. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A13-41 - Version 1.0 (Stand 13.02.2014). 2014.
- [65] Gilead Sciences GmbH. Modul 3B - Refraktäres Follikuläres Lymphom 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-668/2014-09-22_Modul3B_Idelalisib.pdf.

- [66] Von Hoff DD. There Are No Bad Anticancer Agents, Only Bad Clinical Trial Designs- Twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clinical Cancer Research*. 1998;4:1079-86.
- [67] Kovalchik S, Mietlowski W. Statistical methods for a phase II oncology trial with a growth modulation index (GMI) endpoint. *Contemporary clinical trials*. 2011;32(1):99-107.
- [68] Mick R, Crowley JJ, Carroll RJ. Phase II Clinical Trial Design for Noncytotoxic Anticancer Agents for Which Time to Disease Progression Is the Primary Endpoint. *Controlled clinical trials*. 2000;21(4):343-59.
- [69] Von Hoff DD, Stephenson JJ, Jr., Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, et al. Pilot Study Using Molecular Profiling of Patients' Tumors to Find Potential Targets and Select Treatments for Their Refractory Cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(33):4877-83.
- [70] Di Bella N, Taetle R, Kolibaba K, Boyd T, Raju R, Barrera D, et al. Results of a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *Blood*. 2010;115(3):475-80. Epub 2009/12/08.
- [71] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5404-9. Epub 2009/10/07.
- [72] Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood*. 2008;111(12):5486-95. Epub 2008/04/09.
- [73] Czuczman MS, Fayad L, Delwail V, Cartron G, Jacobsen E, Kuliczkowski K, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood*. 2012;119(16):3698-704. Epub 2012/03/06.
- [74] European Medicines Agency (EMA). Request for Accelerated Assessment - Outcome of November 2013 CHMP meeting. 2013.
- [75] European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - Idelalisib for the treatment of follicular lymphoma. 2013.
- [76] iOMEDICO. Lymphatische Neoplasien - Ihre Anfrage zu Patienten mit follikulärem Lymphom im 2. oder 3. Rezidiv. 2014.
- [77] IQWiG. Canagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A14-12 - Version 1.0 (Stand: 12.06.2014). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-473/2014-02-19_Modul4A_Canagliflozin.pdf.

13.2 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. Januar 2015
Stellungnahme zu	Idelalisib, Nr. 267, A14-35, Version 1.0, 22.12.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie des Erwachsenen in der westlichen Welt mit einer Inzidenz von etwa 4 pro 100.000 (1). Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 72 Jahren (1). Laut Robert Koch-Institut (RKI) sind in Deutschland im Jahr 2010 etwa 11.500 Personen mit Leukämien diagnostiziert worden und mehr als ein Drittel davon waren Patienten mit CLL (2).</p> <p>Das folliculäre Lymphom (FL) ist eine Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und macht etwa 18 % der NHL bei Männern und etwa 24 % der NHL bei Frauen aus (2). Laut RKI gab es 2010 in Deutschland 16.000 NHL-Neuerkrankungen (2).</p> <p>Idelalisib ist ein oral einzunehmender Hemmstoff der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110δ (PI3K δ). Diese ist bei reifen B-Zell-Neoplasien wie der CLL und FL überaktiv und dient als wichtiges Enzym für die Synthese einer Reihe von „second messengers“. Hemmstoffe der PI3K δ beeinflussen verschiedene Signaltransduktionswege, die Proliferation, Überleben, Homing und Retention maligner Zellen in Lymphknoten und Knochenmark vermitteln.</p> <p>Idelalisib wurde zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL in Kombination mit Rituximab. Die Patienten müssen zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben oder können Idelalisib bei Vorliegen der prognostisch ungünstigen genetischen Merkmale 17p-Deletion oder TP53-Mutation als Erstlinientherapie erhalten, wenn sie für eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet sind. Gleichzeitig wurde Idelalisib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit FL zugelassen, die bereits mit zwei vorausgegangenen Therapielinien behandelt wurden und deren Erkrankung refraktär ist (3).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 12–3, II2–3	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Es wurden die Indikationen für die beiden Entitäten CLL und FL getrennt betrachtet. Für die Indikation CLL wurde zwischen vorbehandelten Patienten und therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation unterschieden. Ferner wurde innerhalb der CLL-Gruppe zwischen rezidivierten und refraktären Patienten unterteilt (4). Diese wurden in vier Teilpopulationen unterteilt, je nachdem, ob eine antineoplastische Behandlung (Definition siehe Tabelle 1) bzw. Chemotherapie indiziert war oder nicht. So ergibt sich folgende Tabelle:</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>„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 Vergleichs-therapie für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, wie folgt zu fassen:</p> <p><i>Teilpopulation 1a:</i></p> <p><i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus <p><i>Teilpopulation 1b:</i></p> <p><i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>Tabelle 1:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 571 450 632">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 571 815 632">Indikation</th> <th data-bbox="815 571 1182 632">ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 632 1182 667">Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 667 1182 699">Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer > 6 Monate)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 699 450 810">1a</td> <td data-bbox="450 699 815 810">Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="815 699 1182 810">Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 810 450 871">1b</td> <td data-bbox="450 810 815 871">Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="815 810 1182 871">best supportive care^a</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 871 1182 903">Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 903 450 1015">1c</td> <td data-bbox="450 903 815 1015">Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist^b</td> <td data-bbox="815 903 1182 1015">patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1015 450 1101">1d</td> <td data-bbox="450 1015 815 1101">Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist^b</td> <td data-bbox="815 1015 1182 1101">best supportive care^a</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1101 1182 1158">Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1158 450 1241">2</td> <td data-bbox="450 1158 815 1241">Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie ungeeignet ist</td> <td data-bbox="815 1158 1182 1241">best supportive care^a</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>^b Als „antineoplastische Therapie“ wird die Gesamtheit aller medikamentösen, gegen die CLL gerichteten Therapien verstanden.</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT	Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL			Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer > 6 Monate)			1a	Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus.	1b	Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	best supportive care ^a	Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)			1c	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist ^b	patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	1d	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist ^b	best supportive care ^a	Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation			2	Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie ungeeignet ist	best supportive care ^a	<p><i>Teilpopulation 1c:</i> <i>Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</i> <p><i>Teilpopulation 1d:</i> <i>Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Best-Supportive-Care</i> <p><i>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.</i></p> <p><i>Die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.“ (Tragende Gründe, Seite 2-3)</i></p> <p><i>„Anwendungsgebiet 1</i> <i>Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die sich zuvor</i></p>
Fragestellung	Indikation	ZVT																														
Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL																																
Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer > 6 Monate)																																
1a	Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus.																														
1b	Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	best supportive care ^a																														
Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)																																
1c	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist ^b	patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus																														
1d	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist ^b	best supportive care ^a																														
Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation																																
2	Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie ungeeignet ist	best supportive care ^a																														

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ stimmt der Unterteilung von Gruppe 1 in vier Teilpopulationen nicht zu.</p> <p>Die Therapieoptionen, auch für ältere Patienten mit vorbehandelter CLL, sind vielfältig und orientieren sich an aktuellen Leitlinien (5;6) sowie individuellen Entscheidungen unter Berücksichtigung von beispielsweise Stadium der Erkrankung, (genetischen) Risikofaktoren, Allgemeinzustand (AZ) des Patienten, Verträglichkeit der medikamentösen Therapie bzw. Bestrahlung und natürlich dem Wunsch des Patienten. Die in Tabelle 1 genannten Gruppen, insbesondere Gruppe 1b und 1d, umfassen eine sehr heterogene Patientenpopulation, für die heute verschiedene zytotoxische, biologische (monoklonale Antikörper) und strahlentherapeutische Therapien zur Verfügung stehen. Dabei ist BSC immer Bestandteil der Behandlung.</p> <p>Deshalb stimmt die AkdÄ auch der ZVT in den Gruppen 1b, 1d und 2 nicht zu.</p> <p>Die vom G-BA gewählten Begriffe – „Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist“ bzw. „Erstlinientherapie bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist“ – sind ungenau und sollten präzisiert werden.</p> <p>Aus hämatologischer Sicht lautet die ZVT in den oben genannten drei Gruppen nicht BSC, sondern „patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulas-</p>	<p><i>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.</i></p> <p><i>Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Erstlinienbehandlung der chronischen lym-phatischen 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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Teilpopulation 1a:</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sungsstatus“ und sollte sich an aktuellen Leitlinien orientieren. Die NCCN-Guidelines geben für die Gruppe 2 eindeutige Empfehlungen ab (NCCN-Guidelines NHL, S. 11–29, (6)). Auch für Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, existieren verschiedene medikamentöse Therapiealternativen. Bei Vorliegen einer ausgeprägten, subjektiv beeinträchtigenden Lymphadenopathie kommt auch die Strahlentherapie in Betracht. Eine BSC als alleinige Maßnahme ist nur für eine kleine Untergruppe der Patienten zu rechtfertigen – beispielweise für Patienten mit weit fortgeschrittener, gegenüber vorhandenen Therapieoptionen refraktärer CLL.</p> <p>In der Indikation FL stimmt die AkdÄ der ZVT zu.</p>	<p><i>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.</i></p> <p><i>Teilpopulation 1c:</i></p> <p><i>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.</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Teilpopulation 1b und Teilpopulation 1d:</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 6)</i></p>
IQWiG Dossier- bewertung, S. 112– 13, 117, 118–20, II2, 14–5	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die AkdÄ folgt dem Vorgehen des IQWiG. Für die Indikation CLL ist nur die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 relevant (7).</p> <p>Für die Indikation FL konnten keine aussagekräftigen Studien eingeschlossen werden, da nur eine unkontrollierte klinische Prüfung der Phase II bei rezidiviertem indolentem NHL vorliegt, in der auch 75 Patienten mit FL mit Idelalisib behandelt wurden (8).</p> <p>Darüber hinaus existiert aber eine Vielzahl an klinischen Studien mit Idelalisib in Kombination mit Chemotherapie, deren Ergebnisse bisher (leider) nur als Abstract publiziert wurden (9) – mit Ausnahme einer Phase-I-Studie (10). Es ist unklar, weshalb diese Daten nicht publiziert bzw. nicht in das Dossier des pU aufgenommen wurden.</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Anwendungsgebiet 1:</p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</i></p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 12)</i></p> <p>Anwendungsgebiet 2:</p> <p><i>„In der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 waren ausschließlich vorbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie eingeschlossen und der verwendete Komparator bildet die</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Die Herleitung eines Zusatznutzens aus den Studienergebnissen ist unter der Berücksichtigung vorhandener Limitationen allerdings trotzdem möglich.</i>“ (Tragende Gründe, Seite 13)</p> <p>Anwendungsgebiet 3:</p> <p><i>„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.“</i> (Tragende Gründe, Seite 15)</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 114– 15	<p><u>Kritikpunkte am Studiendesign</u></p> <p>Bei der Studie GS-US-312-0116 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der Idelalisib plus Rituximab mit Rituximab plus Placebo verglichen wurde.</p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit vorbehandelter, erneut therapiebedürftiger CLL mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Behandlung der CLL, anhand bildgebender Verfahren (CT- bzw. MRT-Untersuchungen) messbarer Lymphadenopathie und Karnofsky-Index ≥ 40. Die eingeschlossenen Patienten waren laut Studienprotokoll für eine zytotoxische Therapie nicht geeignet, und zwar aufgrund eines Cumulative-Illness-Rating-Score (CIRS) von > 6 und/oder einer Neutro-/Thrombopenie (meistens infolge der Myelotoxizität einer vorausgegangenen Chemotherapie) und/oder einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min. Das alleinige Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion ist aus Sicht der AkdÄ kein Grund, Patienten mit CLL von einer (weiteren) zytotoxischen Therapie auszuschließen.</p> <p>Der CIRS wurde als ein Kriterium verwendet, um Patienten zu identifizieren, die nicht mehr mit zytotoxischen Therapien behandelt werden sollten. Da ein CIRS > 6 aber bereits mit wenigen, für medikamentöse Therapieentscheidungen bei Patienten mit CLL irrelevanten Beeinträchtigungen zu erreichen ist, besteht aus Sicht der</p>	<p><u>Kritikpunkte am Studiendesign</u></p> <p><i>„Fast alle Patienten (97,3% im Verumarm und 94,5% im Kontrollarm) wurden in einer vorherigen Therapielinie bereits mit einem anti-CD20-Antikörper behandelt.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</i></p> <p><i>„Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zulassungskonform.“</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AkdÄ die Gefahr, dass Patienten ohne guten Grund eingeschlossen wurden.</p> <p>Dies soll im Folgenden kurz verdeutlicht werden. Der CIRS wurde 1968 entwickelt und umfasst eine Bewertung der Beeinträchtigung von 14 Organsystemen auf je einer Skala von 0–4. Es sind somit 56 Punkte möglich (7;11). Ein Score von > 6 könnte beispielweise schon durch leichten Bluthochdruck (1 Punkt im System „Bluthochdruck und Gefäße“), substitutionspflichtige Hypothyreose (2 Punkte im System „Endokriniem, Stoffwechselstörungen und Brustdrüse“) und die CLL (4 Punkte im System „Blutbildendes und lymphatisches System“) erreicht werden. Einen solchen Patienten in gutem AZ mit Progress 23 Monate nach Ersttherapie in diese Studie einzuschließen und ggf. nur mit Rituximab zu behandeln, ist medizinisch nicht zu rechtfertigen. Die NCCN-Guidelines 4.2014 schlagen beispielweise auch für Patienten mit „short response“ zahlreiche alternative Therapiestrategien vor (6).</p> <p>Kritikwürdig ist auch das für die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 gewählte Design. Angesichts der Tatsache, dass 95,9 % der Patienten bereits eine gegen CD20 gerichtete Therapie erhalten hatten (EPAR S. 30, (1)), ist die Wahl des Kontrollarms unverständlich. Bereits bei Einschluss in die Studie konnte davon ausgegangen werden, dass Patienten mit CLL und Vorbehandlung mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern im Kontrollarm eine niedrige Ansprechrate zeigen würden.</p>	<p>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 12)</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus befanden sich viele Patienten in einem relativ guten AZ und wären deshalb für medikamentöse Zweitlinientherapien geeignet gewesen. Laut EPAR S. 59 (1) lag der Karnofsky-Index bei 91 % der Patienten ≥ 70, bei 76 % ≥ 80, bei 36 % ≥ 90 und bei 13 % bei 100.</p> <p>Die im Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 verabreichte Monotherapie mit Rituximab ist zudem in der Indikation CLL in Europa weder zugelassen noch wird sie in Leitlinien empfohlen (5). Ergebnisse aus aussagekräftigen klinischen Studien zur Wirksamkeit einer Monotherapie mit Rituximab bei Patienten mit refraktärer bzw. rezidivierter CLL liegen nach Kenntnis der AkdÄ nicht vor.</p> <p>Es bleibt anhand der vorliegenden Unterlagen auch unklar, wie viele Patienten der Zulassungsstudie in die vom G-BA festgelegten Subgruppen 1a–1d (Tabelle 1) fallen würden. Die Einschlusskriterien der Studie bedingen eine erhebliche Heterogenität der Studienpopulation, welche in der Analyse der Ergebnisse nicht ausreichend berücksichtigt wurde und die die Nutzenbewertung von Idelalisib zusätzlich erschwert.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte, Ergebnisse und Statistik</u></p> <p>Bei der Studie GS-US-312-0116 war der primäre Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS).</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte wie das Gesamtüberleben (OS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL, bewertet anhand der FACT-Leu- und EQ-5D- Fragebögen) waren lediglich sekundäre Endpunkte.</p> <p>Das mediane PFS ist im Idelalisib-Arm noch nicht erreicht und betrug im Vergleichsarm 5,5 Monate. Der Unterschied ist mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,18 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,10–0,32) signifikant ($p < 0,0001$). Das in Subgruppenanalysen des PFS nachgewiesene gute Ansprechen von Patienten mit genetischen Risikofaktoren auf Idelalisib ist bemerkenswert und spricht für eine gute Wirksamkeit von Idelalisib bei Patienten mit prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen (s. Tabelle 2).</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte, Ergebnisse und Statistik</u></p> <p>Anwendungsgebiet 1: <i>„Gesamtüberleben</i></p> <p><i>Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit (in Monaten) zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tod (unabhängig von der Todesursache).</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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]; $p < 0,001$).“ (Tragende Gründe, Seite 9)</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
Dossier Modul 4A, S. 95	<p>Tabelle 2:</p> <table border="1" data-bbox="309 571 1151 1217"> <thead> <tr> <th></th> <th>Idelalisib + Rituximab</th> <th>Placebo + Rituximab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17p Deletion/ TP53-Mutation</td> <td>n = 46</td> <td>n = 49</td> </tr> <tr> <td>PFS Median (Monate) (95 % CI)</td> <td>nicht erreicht (NE) (8,3–NE)</td> <td>4,0 (3,5–5,7)</td> </tr> <tr> <td>HR (95 % CI)</td> <td></td> <td>0,16 (0,07–0,37)</td> </tr> <tr> <td>ORR* (95 % CI)</td> <td>78,3 % (63,6–89,1)</td> <td>12,2 % (4,6–24,8)</td> </tr> <tr> <td>nicht mutierte IGHV</td> <td>n = 91</td> <td>n = 93</td> </tr> <tr> <td>PFS Median (Monate) (95 % CI)</td> <td>NE (NE–NE)</td> <td>5,5 (3,8–6,9)</td> </tr> <tr> <td>HR (95 % CI)</td> <td></td> <td>0,14 (0,07–0,27)</td> </tr> <tr> <td>ORR* (95 % CI)</td> <td>73,6,% (63,3–82,3)</td> <td>15,1 % (8,5–24,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*ORR: overall response rate</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben ist in keinem der beiden Arme erreicht. Es findet sich jedoch ein Trend zugunsten von Idelalisib (s. Modul 4A, S. 95).</p>		Idelalisib + Rituximab	Placebo + Rituximab	17p Deletion/ TP53-Mutation	n = 46	n = 49	PFS Median (Monate) (95 % CI)	nicht erreicht (NE) (8,3–NE)	4,0 (3,5–5,7)	HR (95 % CI)		0,16 (0,07–0,37)	ORR* (95 % CI)	78,3 % (63,6–89,1)	12,2 % (4,6–24,8)	nicht mutierte IGHV	n = 91	n = 93	PFS Median (Monate) (95 % CI)	NE (NE–NE)	5,5 (3,8–6,9)	HR (95 % CI)		0,14 (0,07–0,27)	ORR* (95 % CI)	73,6,% (63,3–82,3)	15,1 % (8,5–24,0)	<p>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 13)</p> <p>Anwendungsgebiet 2</p> <p>„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.“ (Tra-</p>
	Idelalisib + Rituximab	Placebo + Rituximab																											
17p Deletion/ TP53-Mutation	n = 46	n = 49																											
PFS Median (Monate) (95 % CI)	nicht erreicht (NE) (8,3–NE)	4,0 (3,5–5,7)																											
HR (95 % CI)		0,16 (0,07–0,37)																											
ORR* (95 % CI)	78,3 % (63,6–89,1)	12,2 % (4,6–24,8)																											
nicht mutierte IGHV	n = 91	n = 93																											
PFS Median (Monate) (95 % CI)	NE (NE–NE)	5,5 (3,8–6,9)																											
HR (95 % CI)		0,14 (0,07–0,27)																											
ORR* (95 % CI)	73,6,% (63,3–82,3)	15,1 % (8,5–24,0)																											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4A, S. 152	<p>Bei Patienten, die mit Idelalisib behandelt wurden, fand sich eine verbesserte HRQoL, was vermutlich auf eine schnellere und länger andauernde Symptomkontrolle zurückzuführen ist (1).</p> <p>Schwere Nebenwirkungen (Grad ≥ 3 entsprechend CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) traten auf bei 40 % der mit Idelalisib plus Rituximab bzw. bei 35 % der Patienten im Kontrollarm. Sie führten bei neun mit Idelalisib behandelten Patienten (8 %) und bei elf Patienten (10 %) im Kontrollarm zum Abbruch der Studie. Im Therapiearm mit Idelalisib plus Rituximab traten Exantheme und Infektionen statistisch signifikant häufiger auf als im Kontrollarm (Modul 4A, S. 152). Schwere Nebenwirkungen waren vor allem Pneumonien, Fieber und febrile Neutropenien (3) In vorausgegangenen Phase-I-Studien führte Idelalisib auch häufiger zu einer Erhöhung der Transaminasen, Hautveränderungen und schwerer Diarrhö (10).</p> <p>Es wird im Modul 4A auf den Schaden eingegangen. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die unerwünschten Ereignisse (UE) unter Idelalisib nur teilweise erfasst wurden, da in der Zulassungsstudie aufgrund kleiner Patientenzahlen und kurzer Beobachtungsdauer manche der Ereignisse nicht aufgetreten sind. Warnhinweise der FDA aus 2014 weisen ausdrücklich auf schwerwiegende, teilweise sogar tödlich verlaufende Nebenwirkungen unter Therapie mit Idelalisib hin, wie Hepatotoxizität, Pneumonitis, Colitis und intestinale Perforation (12).</p>	<p>gende Gründe, Seite 10)</p> <p><i>„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.“</i> (Tragende Gründe, Seite 14)</p> <p><i>„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.“</i> (Tragende Gründe, Seite 17)</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus können bei Gabe von Idelalisib eine Vielzahl von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln (CYP3A4-Induktoren bzw. -Substraten) auftreten, die vor allem bei älteren Patienten mit CLL und mehreren Komorbiditäten ein Schadenspotenzial besitzen und beachtet werden müssen (s. EPAR S. 42ff., (1)).</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus klinischer Sicht bedingen inadäquate Unterteilung der Gruppe 1 in vier Teilpopulationen, nicht geeignete ZVT für die Teilpopulationen 1b und 1c sowie Patienten der Gruppe 2 und Schwachpunkte im Design der Zulassungsstudie GS-US-312-0116, dass das Verzerrungspotenzial als sehr hoch und die Aussagekraft dieser Nutzenbewertung als gering angesehen werden muss.</p> <p>Es sind, wie auch im EPAR betont, weitere Ergebnisse aus laufenden bzw. bereits abgeschlossenen Studien erforderlich – sowohl zur Wirksamkeit als auch zur Sicherheit von Idelalisib –, um den Zusatznutzen von Idelalisib bei Patienten mit CLL in den oben genannten Indikationsgebieten zu bewerten. Nur für die Patienten der Gruppe 1b (siehe Tabelle 1) lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen der Studie GS-US-312-0116 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten, der aber aus Sicht der AkdÄ nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Für die Indikation FL konnten keine relevanten Studien in die Nut-</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Anwendungsgebiet 1b:</p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 13)</i></p> <p>Anwendungsgebiet 3</p> <p><i>„Für Patienten im Anwendungsgebiet 3 gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. Die erforderlichen Nachweise wurden nicht vorgelegt (§ 35a Ab-</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zenbewertung eingeschlossen werden. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.	satz 1 Satz 5 SGB V).“ (Tragende Gründe, Seite 17)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht im vorliegenden Verfahren zur Nutzenbewertung lediglich für die Gruppe 1b der Fragestellung 1 der Indikation CLL die Möglichkeit, den Zusatznutzen zu bewerten. Es besteht für diese Patientengruppe mit CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der allerdings aufgrund der vorliegenden Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Für die Indikation FL kann bei fehlender Evidenz kein Zusatznutzen belegt werden.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt, den Beschluss des G-BA zu befristen, und zwar bis zum Vorliegen der von der EMA bis Ende 2017 geforderten Studienergebnisse. Aus Sicht der AkdÄ ist es darüber hinaus erforderlich, ein (unabhängig geführtes und ausgewertetes) Register einzurichten, in dem alle Ergebnisse zum Ansprechen auf die Therapie mit Idelalisib und die Nebenwirkungen gesammelt werden, um weitere, für die Versorgung relevante Erkenntnisse zum</p>	<p><u>Fazit:</u></p> <p>„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.</p> <p>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 kön-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzen von Idelalisib bei Patienten mit CLL und FL zu gewinnen.	<i>nen, ist eine Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Hierfür wird eine Frist von einem Jahr (bis zum 1. April 2016) als angemessen erachtet.“</i> (Tragende Gründe, Seite 15)

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Zydelig® - Idelalisib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/003843/0000, Doc.Ref.: EMEA/CHMP/324336/2014. London, 24. Juli 2014.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. Berlin. 9. Ausgabe, 2013.
3. Anonym: Neues onkologisches Arzneimittel: Idelalisib (Zydelig®). Arzneimittelbrief 2015; 49: 2-4.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111: 5446-5456.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: November 2014.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphomas: <http://www.nccn.org>. Version 4, Stand. 22. August. 2014.
7. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al.: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014; 370: 997-1007.
8. Gopal AK, Kahl BS, de VS, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ et al.: PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med 2014; 370: 1008-1018.
9. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 49 - Idelalisib (Zydelig®) in addition to rituximab for the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia. Wien; Stand November 2014.
10. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND et al.: Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 2014; 123: 3390-3397.
11. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L: Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998; 16: 1582-1587.
12. Food and drug administration (FDA): prescribing information: Zydelig® (Idelalisib) Tablets, for oral use. Stand, Juli 2014.

13.3 Stellungnahme: Bayer Vital GmbH

Datum	23.01.2015
Stellungnahme zu	Idelalisib (Zydelig®)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A. Zur Indikation follikuläres Lymphom</p> <p>I. Zum Studiendesign und der Bewertung der vorliegenden Evidenz</p> <p>In der Hämato-Onkologie ist die Durchführung einarmiger Zulassungsstudien bei Non-Hodgkin-Lymphomen – besonders für kleinere Patientenkollektive mit hohem therapeutischem Bedarf – nicht unüblich (1-8). Zudem hat sich aufgrund des aktuell erreichten langen mittleren Gesamtüberlebens im Indikationsgebiet des follikulären Lymphoms die Verwendung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als primärer Endpunkt in der klinischen Forschung stark etabliert (1-17). Zusammen mit dem Ansprechen (ORR) wird das PFS in den aktuellen Leitlinien für das follikuläre Lymphom und andere Lymphomen als valider klinischer Endpunkt aufgeführt (18).</p> <p>Die aktuellen Methoden des IQWiG lassen zurzeit keine Auswertung von Daten aus einarmigen Studien mit Surrogatendpunkten zu, weshalb eine Erteilung eines Zusatznutzens bei diesen neuen Therapien nicht als möglich erscheint. In Anbetracht des hohen klinischen Bedarfs im Indikationsgebiet des follikulären Lymphoms sollten jedoch nach Auffassung der Bayer Vital GmbH Kompromissmöglichkeiten gesucht werden, um im Rahmen des AMNOG Verfahrens eine adäquate Bewertung auf Basis eingeschränkterer Evidenz zu ermöglichen.</p> <p>II. Zur Größe der Zielpopulation</p> <p>Aufgrund der Tatsache, dass prozentuale Anteile der Inzidenz nicht auf die Prävalenz übertragbar sind (S. II13) und der Unsicherheit der her-</p>	<p><u>Studiendesign und der Bewertung der vorliegenden Evidenz</u></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>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.“</i> (Tragende Gründe, Seite 16-17)</p> <p><u>Größe der Zielpopulation</u></p> <p><i>„Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.</i></p> <p><i>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.“</i> (Tragende Gründe, Seite 17)</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angezogenen Quellen, kann das IQWiG keine Aussage über die Plausibilität der Größenordnung der Zielpopulation angeben (S. II.14).</p> <p>Um trotz der Limitationen in der Datenlage eine plausible Herleitung der Zielpopulation zu ermöglichen würde Bayer – analog zur Methodik in anderen Nutzenbewertungsverfahren – folgendes Vorgehen vorschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none">- im ersten Schritt wird die inzidente GKV-Population von Idelalisib im Anwendungsgebiet follikuläres Lymphom (FL) ermittelt- im zweiten Schritt wird die Methode von Freeman und Hutchinson (1980) angewendet um die prävalente GKV-Zielpopulation von Idelalisib im Anwendungsgebiet follikuläres Lymphom zu ermitteln. <p>Durch dieses schrittweise Vorgehen kann die Problematik der Übertragbarkeit der prozentualen Inzidenzwerte auf die Prävalenz umgangen und eine möglichst plausible Schätzung der Größe der Zielpopulation erreicht werden:</p> <p>Schritt 1: Ermittlung der inzidenten Zielpopulation im Indikationsgebiet FL</p> <p>Im Modul 3B des pharmazeutischen Herstellers wurde anhand den aktuellsten Zahlen des ZfKD eine Gesamtinzidenz von 2.905 GKV-Patienten für das FL berechnet (s. Modul 3B, S. 34 des Moduls 3B). Um davon ausgehend die Anzahl inzidenter Patienten ab der dritten Therapielinie zu bestimmen, schlägt Bayer vor, die prozentualen Behandlungsanteile in den jeweiligen Therapielinien auf die Gesamtinzidenz anzuwenden. Dazu werden – basierend auf den Angaben im Dossier des pU – folgende Behandlungsraten herangezogen (10%Spannweiten zur Berücksichtigung der Unsicherheit in den An-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nahmen):</p> <p>Behandlungsrate 1L: 70% bis 80%</p> <p>Behandlungsrate 2L: 70% bis 80%</p> <p>Behandlungsrate 3L: 45% bis 55%</p> <p>Somit ergeben sich für die einzelnen Behandlungslinien folgende Berechnungen:</p> <p>(a) Anzahl der GKV-Patienten in <u>1. Therapielinie des FL</u>:</p> <p>Untergrenze = 2.905 Patienten x 70%= 2.034 GKV-Patienten Obergrenze = 2.905 Patienten x 80%= 2.324 GKV-Patienten</p> <p>(b) Anzahl der GKV-Patienten in <u>2. Therapielinie des FL</u>:</p> <p>Untergrenze = 2.034 Patienten x 70%= 1.424 GKV-Patienten Obergrenze = 2.324 Patienten x 80%= 1.859 GKV-Patienten</p> <p>(c) Anzahl der GKV-Patienten in <u>3. Therapielinie des FL</u>:</p> <p>Untergrenze = 1.244 Patienten x 45%= 560 GKV-Patienten Obergrenze = 1.859 Patienten x 55%= 1.022 GKV-Patienten</p> <p>Somit ergibt sich für das Indikationsgebiet des Wirkstoffes Idelalisib im Indikationsgebiet follikuläres Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, für das Jahr 2015 eine inzidente Zielpopulation von ca. 791 GKV-Patienten (Spanne: 560 bis 1.022 GKV-Patienten).</p> <p>Schritt 2: Ermittlung der prävalenten Zielpopulation im Anwendungsgebiet FL</p> <p>Der Methode von Freeman und Hutchinson (1980) folgend, kann die Prävalenz anhand der Inzidenz und der Dauer der Erkrankung (in die-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sem Fall Überlebenszeit in diesem Stadium) in folgender Weise berechnet werden (19):</p> <p>Prävalenz = Inzidenz x Dauer der Erkrankung (Überlebenszeit).</p> <p>(1) <u>Inzidenz</u>: 560 bis 1.022 Patienten</p> <p><u>Mediane Überlebenszeit</u>: ca. 2 Jahre (20)</p> <p>Durch Ersetzen dieser Werte in der Formel, ergeben sich folgende Berechnungen für die Ober- und Untergrenze der Anzahl der prävalenten Patienten in Deutschland im Jahr 2015:</p> <p>(a) Untergrenze Prävalenz = 560 Patienten x 2 Jahre Untergrenze Prävalenz = 1.120 Patienten</p> <p>(b) Obergrenze Prävalenz = 1.022 Patienten x 2 Jahre Obergrenze Prävalenz = 2.044 Patienten</p> <p>Somit ergibt sich für das Indikationsgebiet des Wirkstoffes Idelalisib im Indikationsgebiet follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, für das Jahr 2015 eine prävalente Zielpopulation von ca. 1.582 GKV-Patienten (Spanne: 1.120 bis 2.044 GKV-Patienten).</p> <p>Die Größenordnung der Zielpopulation erscheint plausibel, da sie in etwa mit den Anforderungen der EMA an den Orphan Status übereinstimmt, der Idelalisib in der Indikation des follikulärem Lymphom in 2013 erteilt wurde (21).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B. Zur Indikation chronische lymphatische Leukämie</p> <p>I. Zur Bestimmung der zVT: Unterteilung der Zielpopulationen in rezidive- und refraktäre- Patienten</p> <p>Für Patienten mit refraktärer und rezidivierter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) werden in den Leitlinien entsprechend der jeweiligen Therapielinie und klinischen Prognosefaktoren die gleichen Therapieempfehlungen gegeben. Somit erscheint eine getrennte Auswertung der zVT für rezidierte- und therapierefraktäre- CLL nicht adäquat.</p> <p>In Anlehnung an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wurden auch in den Zulassungsstudien für Patienten mit CLL in den letzten Jahren keine gesonderten Behandlungsvarianten für rezidierte oder indolente Patienten vorgesehen. So wurden z.B. in den Studien zu den Antikörpern Alemtuzumab als auch Ofatumumab sowohl Patienten mit refraktärer als auch rezidivierter CLL eingeschlossen.</p>	<p><u>Unterteilung der Zielpopulationen</u></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 6)</i></p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Keating M. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood Journal*. 2002;99(10).
2. McLaughlin P. Rituximab Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy for Relapsed Indolent Lymphoma: Half of Patients Respond to a Four-Dose Treatment Program. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(8).
3. Coiffier B. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood Journal*. 2008;111(3).
4. Pro B. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed for Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18).
5. Schilder R. Follow-Up Results of a Phase II Study of Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma and Mild Thrombocytopenia. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2004;19(4).
6. Wierda W. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(10).
7. Witzig T. Treatment With Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients With Rituximab-Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(15).
8. Younes A. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18).
9. Bachy E. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Hematologica*. 2013;98(7).
10. Herold M. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(15).
11. Hiddermann W. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood Journal*. 2005;106(12).
12. Marcus R. Phase III Study of R-CVP Compared With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Alone in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(28).
13. Morschhauser F. Phase III Trial of Consolidation Therapy With Yttrium-90-Ibritumomab Tiuxetan Compared With No Additional Therapy After First Remission in Advanced Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(32).
14. Rimmel M. 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.
15. Van Oers M. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without

rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood Journal*. 2006;108(10).

16. Vitolo U. Rituximab Maintenance Compared With Observation After Brief First-Line R-FND Chemoimmunotherapy With Rituximab Consolidation in Patients Age Older Than 60 Years With Advanced Follicular Lymphoma: A Phase III Randomized Study by the Fondazione Italiana Linfomi. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(27).

17. Pettengell R. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2012;13.

18. ESMO. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014;25(Supplement 3).

19. Freeman J, Hutchinson GB. Prevalence, Incidence and Duration. *Am J Epidemiol*. 1980;112(5):707-23.

20. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Idelalisib Procedure No. EMEA/H/C/003843/0000. 2015.

21. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation for Idelalisib in follicular lymphoma. 2013.

13.4 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	23. Januar 2015
Stellungnahme zu	Idelalisib / Zydelig®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Seltenheit der Erkrankung mit hohem therapeutischen Bedarf</u></p> <p>Die europäische Zulassungsagentur EMA schätzt sowohl CLL als auch FL als seltene Erkrankungen ein.</p> <p>In einer Pressemitteilung der Agentur heißt es wie folgt: „Chronic lymphocytic leukaemia affects around 3 in 10,000 people and follicular lymphoma 3.7 in 10,000 people in the European Union (EU), equivalent to less than 200,000 people for each disease. Chronic lymphocytic leukaemia is the most common form of adult leukaemia in the EU and remains an incurable disease. Treatments available generally induce remission, however the disease returns in nearly all patients. For follicular lymphoma, a need remains for new medicines for patients who have failed prior treatment.”</p> <p>(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002148.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, letzter Zugriff: 21.01.2015)</p> <p>Bei diesen seltenen Krebserkrankungen wird behördlich bestätigt eine hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen gesehen, die zielgenau in Pathomechanismen der Erkrankungen eingreifen und die gesundheitliche Situation der betroffenen Patientinnen und Patienten nachhaltig verbessern.</p> <p>Die EMA schätzt den Wert von Idelalisib in der o. g. Pressemitteilung wie folgt ein: „Imbruvica and Zydelig have the potential to</p>	<p><u>Seltenheit der Erkrankung mit hohem therapeutischen Bedarf</u></p> <p>Nur für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bring new treatment options for patients suffering from these rare cancers, especially in cases where previous treatments have stopped working, as they act in different ways to previously authorised medicines.”</p> <p>Es muss vor diesem Hintergrund verwundern, dass aus der Bewertung der Daten des pU durch das IQWiG kein Zusatznutzen abgeleitet werden konnte.</p> <p><u>Einarmige Phase II-Studien</u></p> <p>Wegen des hohen therapeutischen Bedarfs, der Seltenheit der Erkrankungen sowie der klinisch höchstrelevanten Daten, die mit Idelalisib in den verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, erteilte die EMA Idelalisib eine Zulassung beim refraktären folliculären Lymphom und in der Erstlinientherapie von Hochrisiko-CLL-Patienten ohne auf die Ergebnisse laufender, randomisierter und kontrollierter Phase-III-Studien zu warten. Es wurden vielmehr die deutlichen Ergebnisse einarmiger Phase-II-Studien – auch wenn nur eine geringe Anzahl von Patienten in diese Studien einbezogen wurde – als ausreichend angesehen, um die Erteilung der Zulassung zu befürworten und zu der oben dargestellten positiven Einschätzung des therapeutischen Mehrwerts des Arzneimittels zu kommen.</p> <p>Weder nationale noch internationale Leitlinien enthalten Behandlungsempfehlungen für Patienten ab der 3. Therapielinie (Guidelines der DGHO und ESMO). In einer Behandlungssituation mit</p>	<p><u>Einarmige Phase II-Studien</u></p> <p><i>„Für Patienten mit folliculärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, lagen keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 16-17)</i></p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kleinem Patientenkollektiv und aufgrund des Nichtvorhandenseins eines Therapiestandards sollte das Vorliegen einer einarmigen Studie, die seitens der Zulassungsbehörden explizit genehmigt worden ist, auch im Frühbewertungsverfahren zusammen mit dem von pU durchgeführten intra-individuellen Vergleich des progressionsfreien Überlebens gegenüber der Vortherapie sowie deskriptiver Vergleiche zum Nachweis eines Zusatznutzens anerkannt werden (European Public Assessment Report für Zydelig).</p> <p><u>Patientenindividuelle Optimierung der Vergleichstherapie</u></p> <p>Das IQWiG lehnt u. a. die direkt-vergleichende Studie GS-US-312-0116 in der Indikation CLL zum Nachweis eines Zusatznutzens ab, da die Behandlung im Kontrollarm der Studie nicht als hinreichend patientenindividuell optimierbar eingeschätzt wurde, um als BSC gelten zu können. Der Wirkstoff Rituximab werde im Kontrollarm einheitlich gegeben, wobei er ohne Chemotherapie in der CLL nicht zugelassen sei.</p> <p>In der Folge leitet das IQWiG keinen Zusatznutzen ab, da keine geeigneten Daten vorlägen.</p> <p>Eine einheitliche Behandlung der Patienten mit Rituximab steht aus Sicht des Verbandes nicht im Widerspruch zu einer im Hinblick auf den Patienten optimierten Behandlung im Sinne einer BSC. Es wurde durch die Wahl der Einschlusskriterien der Studie sichergestellt, dass Rituximab für die Patienten eine geeignete Therapieoption darstellt.</p>	<p><u>Patientenindividuelle Optimierung der Vergleichstherapie</u></p> <p><i>„Fast alle Patienten (97,3% im Verumarm und 94,5% im Kontrollarm) wurden in einer vorherigen Therapielinie bereits mit einem anti-CD20-Antikörper behandelt.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</i></p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</i></p> <p><i>„Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zulassungskonform.“</i></p> <p><i>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.“ (Tragende</i></p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundsätzlich ist zu sagen, dass mit klinischen Prüfungen das Ziel verfolgt wird, die therapeutischen Effekte von Wirkstoffen zu vergleichen. Aus diesem Grund sind gewisse Standardisierungen unabdingbar. Eine Optimierung der Vergleichstherapie nur dann als gegeben anzusehen, wenn eine vollständige Individualisierung der Wirkstoffgabe besteht, entspricht nicht dem Charakter einer klinischen Prüfung zum Erhalt einer Zulassung, die ja die Basis der frühen Nutzenbewertung bildet.</p> <p>Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass unabhängig von der Behandlung mit Rituximab eine große Anzahl weiterer Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen der Studie supportiv möglich war. Ein Einsatz dieser unterstützenden Maßnahmen erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes patientenindividuell.</p> <p><u>Extrapolation von Studienergebnissen</u></p> <p>Die Extrapolation der Ergebnisse von vorbehandelten Risikopatienten aus der Studie GS-US-312-0116 auf therapienaive Patienten wurde im Teilanwendungsgebiet 2 in der Indikation CLL seitens des IQWiG nicht akzeptiert.</p> <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass die EMA als Grundlage für die Zulassung in diesem Anwendungsgebiet und auf Basis ihrer Guidelines in diesem Bereich wissenschaftlich adäquat untersucht hat, dass patientenrelevante Endpunkte nicht wesentlich durch eine unterschiedliche Therapiesituation beeinflusst wurden. Die daraus abgeleiteten Aussagen der EMA wurden seitens des pU</p>	<p>Gründe, Seite 7)</p> <p><u>Zu Extrapolation von Studienergebnissen</u></p> <p><i>„Für Patienten mit chronischen lymphatischen 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.</i></p> <p><i>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.</i></p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Dossier dargestellt.</p> <p>Im Sinne einer Einheitlichkeit der wissenschaftlichen Bewertung sollte diese Vorbewertung der EMA auch im sozialrechtlichen Kontext anerkannt werden.</p> <p>Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass die Notwendigkeit einer Extrapolation von Daten insbesondere auch durch den dringenden Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen für nicht-vorbehandelte CLL-Patienten mit Risikofaktoren gestützt wird.</p>	<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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 eingestuften Studienteilnehmern vom G-BA als besonders versorgungsrelevant erachtet werden.</i></p> <p><i>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.“</i></p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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</i></p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.“ (Tragende Gründe, Seite 13-14)</i>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Dreyling et al., Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii76–iii82, 2014, Published online 13. August 2014

DGHO, Follikuläres Lymphom Leitlinie, verfügbar unter www.dgho-onkopedia.de

European Medicines Agency, European Public Assessment Report Zydelig, verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/human_med_001803.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

13.5 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	23. Januar 2015
Stellungnahme zu	Idelalisib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Idelalisib ist das zweite Verfahren zu neuen Medikamenten in der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), das erste Verfahren für ein Medikament beim follikulären Lymphom. Bei der CLL ist Idelalisib zugelassen in Kombination mit Rituximab für Patienten ab der Zweitlinientherapie sowie für Patienten mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation und Kontraindikationen gegen Chemoimmuntherapie. Bei Patienten mit follikulärem Lymphom ist Idelalisib ab der Drittlinientherapie zugelassen.</p> <p>Die Subgruppenbildung des G-BA, die zweckmäßigen Vergleichstherapien, der beantragte Zusatznutzen des pharmazeutischen Unternehmers und die Vorschläge des IQWiG sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Subgruppen der frühen Nutzenbewertung zu Idelalisib</p> <table border="1" data-bbox="152 979 1249 1362"> <thead> <tr> <th>Indikation</th> <th>Subgruppe</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th>Vertrag</th> <th>Antrag pU</th> <th>Vorschlag IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CLL – Rezidiv (Remission >6 Monate)</td> <td>Chemotherapie indiziert</td> <td>Chemotherapie + Rituximab</td> <td></td> <td>kein</td> <td>kein</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Chemotherapie nicht indiziert</td> <td>BSC</td> <td></td> <td>erheblich, H</td> <td>kein</td> </tr> <tr> <td>CLL - re-</td> <td>antineoplastische</td> <td>patientenindividuelle The-</td> <td></td> <td>kein</td> <td>kein</td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vertrag	Antrag pU	Vorschlag IQWiG	CLL – Rezidiv (Remission >6 Monate)	Chemotherapie indiziert	Chemotherapie + Rituximab		kein	kein		Chemotherapie nicht indiziert	BSC		erheblich, H	kein	CLL - re-	antineoplastische	patientenindividuelle The-		kein	kein	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>
Indikation	Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vertrag	Antrag pU	Vorschlag IQWiG																				
CLL – Rezidiv (Remission >6 Monate)	Chemotherapie indiziert	Chemotherapie + Rituximab		kein	kein																				
	Chemotherapie nicht indiziert	BSC		erheblich, H	kein																				
CLL - re-	antineoplastische	patientenindividuelle The-		kein	kein																				

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fraktär (Remission ≤ 6 Monate)	Therapie indiziert	rapie			
	antineoplastische Therapie nicht indi- ziert	BSC	n. q., A	kein	
CLL mit del17p oder TP53 Muta- tion	Chemoimmunthe- rapie nicht indiziert	BSC	erheblich, B	kein	
Follikuläres Lymphom	refraktär gegenüber mindestens 2 The- rapieformen	BSC	n. q., A	kein	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idelalisib ist ein neuer Kinase-Inhibitor für CLL-Patienten im Rezidiv oder mit del(17p13) bzw. TP53- Mutation bei Kontraindikationen gegen Chemoimmuntherapie. In der Zulassungsstudie führte es in Kombination mit Rituximab im Vergleich mit Rituximab-Monotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate um mehr als das fünffache, zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um mehr als 3 Jahre, zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit trotz Crossover, zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes und zu einer Verbesserung der Lebensqualität. - Patienten mit der erworbenen, prognostisch ungünstigen, genetischen Aberration del(17p13) oder TP53-Mutation profitieren in mindestens dem gleichem Maße von der 					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie mit Idelalisib.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die vom G-BA festgelegten Kriterien für 4 der 5 Subgruppen stimmen nicht mit den Kriterien der Fachgesellschaft zur Therapiestratifikation überein. Dadurch entsprechen die zweckmäßigen Vergleichstherapien in mehreren Subgruppen wohl auch nicht der Behandlungsrealität in Deutschland. - Idelalisib ist als Monotherapie auch zugelassen für Patienten mit follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieformen und Refraktarität auf Rituximab und Alkylanzien. In dieser Behandlungssituation gibt es keine Standardtherapie. Die Remissionsraten von >50% und ein progressionsfreies Überleben von 8,5 Monaten werden von keiner anderen Substanz in dieser Behandlungssituation erreicht. - Die Nebenwirkungen von Idelalisib sind gut überwacht- und beherrschbar. - Idelalisib ist hoch wirksam. Eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens ist bei der CLL zum jetzigen Zeitpunkt vor allem aufgrund von Diskrepanzen zwischen den vorliegenden Studiendaten, der Zulassung und den Vergleichskriterien des G-BA nicht möglich. Beim follikulären Lymphom liegen nur Daten einer Phase-II-Studie vor. 	
<p>A Chronische lymphatische Leukämie</p> <p>2. Einleitung</p> <p>Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Das entspricht bei den Männern einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen (außer Hauttumoren, die keine Melanome sind) und etwa 41,8 % aller Leukämien. Bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Dort stellt die CLL einen Anteil von 0,8% an Krebs gesamt und 37,2% an allen Leukämien [1].</p> <p>Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000),</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Das mediane Sterbealter lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter.</p> <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.</p> <p>Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [2]. Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation haben auch unter Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern eine ungünstige Prognose. Deshalb wird bereits die Erstlinienbehandlung nach diesem erworbenen, genetischen Marker stratifiziert. Patienten mit Refraktarität auf die derzeitigen Standardtherapien und Patienten mit einer kurzen Remission (<2 Jahre) nach der Erstlinientherapie haben ebenfalls eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1 – 2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Empfohlene Therapieoptionen sind Alemtuzumab, Ibrutinib, Idelalisib, ggf. eine allogene Stammzelltransplantation.</p> <p>Bei Patienten mit einer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren erscheint trotz eingeschränkter Datenbasis eine Wiederholung der Primärtherapie gerechtfertigt. Neben intensiven Fludarabin-haltigen Kombinationstherapien, wie z.B. der Kombinationstherapie FCR, stehen auch Bendamustin/Rituximab, Ibrutinib und Idelalisib/Rituximab in der Rezidivtherapie zur Verfügung.</p> <p>Idelalisib ist ein oraler Inhibitor der Phosphatidylinositol 3-kinase δ (PI3K δ). PI3K δ spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung normaler B-Lymphozyten und ist überexprimiert in B-Zell-Lymphomen.</p> <p>Die Wirksamkeit von Idelalisib bei CLL-Patienten wurde in einer multizentrischen, randomisierten</p>	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Phase-III-Studie getestet [3]. Die Daten dieser Studie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.							
Tabelle 1: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Idelalisib bei CLL							
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Furman, 2014 [3]	Progress ≤24 Monate nach letzter Behandlung, Komorbidität	Rituximab	Rituximab+ Idelalisib	220	14,5 vs 74,5 ⁶ p < 0,0001	14,5 vs 53,6 0,18 ⁷ p < 0,0001	0,28 p = 0,003
	Subgruppe: mit del(17p13) oder TP53-Mutation	Rituximab	Rituximab+ Idelalisib	95	12,2 vs 78,3	0,16 (0,07-0,37)	0,14 (0,03-0,64)
	Subgruppe: ohne del(17p13) oder TP53-Mutation	Rituximab	Rituximab+ Idelalisib	125	16,4 vs 71,9	0,22 (0,10-0,47)	0,51 (0,15-1,73)
¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie, ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, in Klammern die Konfidenzintervalle;							

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie wurde nach der ersten Interimanalyse aufgrund der guten Ergebnisse vorzeitig beendet. Idelalisib wurde von der FDA im Juli 2014, von der EMA im Oktober 2014 zugelassen.</p>	
<p>B Follikuläres Lymphom</p> <p>2. Einleitung</p> <p>Das fllikuläre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom. Die WHO unterscheidet verschiedene Grade. Follikuläre Lymphome Grad 1-3A gehören zu den indolenten, Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen. Das fllikuläre Lymphom macht in unseren Breiten 20 – 35% aller neu diagnostizierten NHL-Patienten aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen [4].</p> <p>Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Die große Mehrzahl der Patienten mit fllikulärem Lymphom wird erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert.</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. In den fortgeschrittenen Stadien ist der Therapieanspruch palliativ. Eine medikamentöse Therapie wird erst bei klinischer Symptomatik eingeleitet. In Kombination von Chemotherapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab werden in der Erstlinientherapie Remissionsraten von >90% erreicht. Der klinische Verlauf fllikulärer Lymphome ist sehr variabel. Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über 2 Jahrzehnte.</p> <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% / Jahr.</p> <p>Für die Drittlinientherapie oder später gibt es zurzeit keinen Standard [4]. Die Therapie richtet sich</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>nach dem Ansprechen und den Nebenwirkungen im Rahmen der Vortherapien, dem Allgemeinzustand und der Symptomatik. Optionen sind vor allem Zytostatika (v. a. Purinanaloga, Alkylanzien, Anthrazykline), monoklonale Antikörper sowie optimale symptomorientierte Therapie einschl. Bestrahlung.</p> <p>Der neue, orale PI3K δ-Inhibitor Idelalisib wurde in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit indolenten Lymphomen nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieformen und Refraktarität auf Rituximab und Alkylanzien. Die Daten zu den Patienten mit follikulärem Lymphom aus dieser Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse der Phase II-Zulassungsstudie zu Idelalisib beim follikulären Lymphom</p> <table border="1" data-bbox="152 821 1303 1129"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gopal, 2014 [5]</td> <td>Drittlinie oder später, refraktär auf Rituximab und Alkylanzien</td> <td>Idelalisib</td> <td>72</td> <td>54,2</td> <td>8,5</td> <td>88</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ ÜL – Überlebensrate in % nach 48 Wochen;</p> <p>Idelalisib wurde von der FDA im Juli 2014, von der EMA im Oktober 2014 zugelassen.</p>	Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	Gopal, 2014 [5]	Drittlinie oder später, refraktär auf Rituximab und Alkylanzien	Idelalisib	72	54,2	8,5	88	
Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴									
Gopal, 2014 [5]	Drittlinie oder später, refraktär auf Rituximab und Alkylanzien	Idelalisib	72	54,2	8,5	88									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A 4. Dossier und Bewertung von Idelalisib bei CLL</p> <p>A 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat das Patientenkollektiv in 5 Subgruppen unterteilt. Die Dauer der Remissionsdauer ist grundsätzlich ein sinnvolles Kriterium (siehe Kapitel 3). Wir setzen die Grenze allerdings bei 2 Jahren, nicht bei 6 Monaten an [2]. Für die Gesamtgruppe aller Patienten mit einer Remissionsdauer >6 Monate ist Chemotherapie + Rituximab als Vergleichstherapie nicht akzeptabel und entspricht nicht der Behandlungsrealität in Deutschland.</p> <p>Auch für die Subgruppe der Patienten, für die eine Chemotherapie nicht indiziert ist, beschreibt der Terminus Best Supportive Care nicht die Behandlungsrealität in Deutschland. Bei diesen Patienten werden Medikamente wie Rituximab nicht nur zur Symptomlinderung, sondern auch mit dem Ziel der Remission, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Verhinderung des Auftretens belastender Symptome eingesetzt. Hier ist patientenindividuelle Therapie die geeignete Vergleichstherapie.</p> <p>Bei den refraktären Patienten entspricht die Vergleichstherapie unseren Empfehlungen.</p> <p>Auch bei Patienten mit del17p oder TP53 Mutation entspricht Best Supportive</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p><i>„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, wie folgt zu fassen:</i></p> <p><i>Teilpopulation 1a:</i></p> <p><i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</i> <p><i>Teilpopulation 1b:</i></p> <p><i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Best-Supportive-Care</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tive Care nicht durchgehend der empfohlenen Behandlung. Best Supportive Care kann indiziert bei Patienten mit begrenzender Komorbidität. Bei Patienten ohne begrenzende Komorbidität ist eine patientenindividuelle Therapie indiziert, auch mit dem Ziel der Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit.</p>	<p><i>Teilpopulation 1c:</i> <i>Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</i> <p><i>Teilpopulation 1d:</i> <i>Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Best-Supportive-Care</i> <p><i>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.</i></p> <p><i>Die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.“ (Tragende Gründe, Seite 2-3)</i></p> <p><i>„Anwendungsgebiet 1</i> <i>Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die sich zuvor mindestens einer Therapie unterzogen haben, können vier relevan-</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>ten Teilpopulationen zugeordnet werden, für die auf Basis der vorliegenden Evidenz und des Zulassungsstatus vom G-BA zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt wurden.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Teilpopulation 1a:</i></p> <p><i>Die Therapie der rezidivierenden CLL ist geprägt von patientenindividuellen Entscheidungen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>Teilpopulation 1c:</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Teilpopulation 1b und Teilpopulation 1d:</i></p> <p><i>Für Patienten, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes, Kontraindikationen oder anderen klinischen Kriterien nicht für eine</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab geeignet sind, wurde Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</i></p> <p><i>Anwendungsgebiet 2</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 6-7)</i></p>
	<p>A 4. 2. Studien</p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studie GS-US-312-0116 einschl. der anschließenden Extension-Studie. Die Studie wurde schwerpunktmäßig in den USA durchgeführt. 53 der 220 Patienten kamen aus Europa, davon 12 aus Deutschland. Soweit erkennbar, entsprechen die Standards von Diagnostik und Therapie der Behandlungssituation in Deutschland. Die Studie war zweiarmig, der Vergleichsarm enthielt Rituximab. Crossover war bei Beibehaltung der Verblindung erlaubt.</p>	<p><u>Studien</u></p> <p>Anwendungsgebiet 1:</p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</i></p> <p><i>„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</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>unter der Berücksichtigung vorhandener Limitationen allerdings trotzdem möglich.“ (Tragende Gründe, Seite 12)</i></p> <p>Anwendungsgebiet 2:</p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 13)</i></p>
	<p>A 4. 3. Endpunkte</p> <p>A 4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. In der Zulassungsstudie war die Gesamtüberlebenszeit im Idelalisib-Arm signifikant verlängert gegenüber der Kontrolle. Der Unterschied war vor allem durch die Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation bedingt. In Patienten ohne diese genetische Aberration war der Überlebensvorteil nicht signifikant.</p> <p>Crossover war im Studiendesign vorgesehen, unter Beibehaltung der Verblindung. 39 Patienten aus dem Kontroll-Arm (35%) wechselten bei Pro-</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p><i>„Gesamtüberleben</i></p> <p><i>Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit (in Monaten) zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tod (unabhängig von der Todesursache).</i></p> <p><i>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.</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gress in den Verum-Arm, 5 Patienten (5%) aus dem Verum-Arm zur Kontrolle. Dieser Effekt kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen.</p> <p>Weitere beeinflussende Faktoren sind Tod aus anderer Ursache und Postprogressionstherapie mit anderen wirksamen Medikamenten.</p>	<p><i>Die Daten zum Gesamtüberleben sind wegen der im Vergleich zur bestehenden Lebenserwartung kurzen Studienlaufzeit als unreif anzusehen.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 9)</i></p>
	<p>A 4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.</p>	<p>Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
	<p>A 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Idelalisib-Arm war das progressionsfreie Überleben gegenüber dem Kontrollarm mit 78,3 Monate vs 12,2 Monate in einem Maße verlängert, wie wir es nur selten in der Onkologie sehen.</p>	<p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>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.</i></p> <p><i>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).</i></p> <p><i>Die Daten zum progressionsfreien Überleben sind aufgrund der im Vergleich zu den Effekten im Verumarm kurzen Studienlaufzeit als unreif anzusehen.“ (Tragende Gründe, Seite 9)</i></p>
	<p>A 4. 3. 2. 2. Remission</p> <p>Die Rate hämatologischer Remissionen war im Idelalisib-Arm signifikant höher als im Rit/Cb-Arm (74,5 vs 14,5%). Die Remissionsrate im Kontrollarm zeigt allerdings auch, dass der Einsatz von Rituximab nicht allein als supportiv zu betrachten ist.</p>	<p><u>Remission</u></p> <p><i>„Der sekundäre Endpunkt Gesamtansprechrage wurde definiert als Anteil der Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen auf die Studienmedikation zeigten.</i></p> <p><i>Die Erhebung des Endpunktes Gesamtansprechrage erfolgte nicht nur symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren.</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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]; $p < 0,001$).“ (Tragende Gründe, Seite 9)
	<p>A 4. 3. 2. 3. Symptomatik</p> <p>Idelalisib führte zu einer signifikanten Reduktion von Symptomen wie Lymphadenopathie und zu einer signifikanten Verbesserung des Allgemeinzustands. Der Karnofsky-Index verbessert sich von 80,7 auf 89,8 ($p=0,007$).</p>	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
	<p>A 4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-Leu Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquote war mit 94% sehr hoch. Dieser Fragebogen ist validiert. Er zeigt eine signifikante Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die Unterschiede waren besonders deutlich bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation.</p>	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A 4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen der Kombinationstherapie von Idelalisib + Rituximab im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie (34%), Thrombozytopenie (10%), Anämie (5%), Erhöhung der Transaminasen (5%), Diarrhoe (4%), Fieber (3%), Fatigue (3%) und Schüttelfrost (2%). Bei 25% der Patienten war eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 13)</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A 5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Idelalisib führte bei rezidivierten CLL-Patienten mit signifikanter Komorbidität in Kombination mit Rituximab zu einer höchst beeindruckenden Steigerung der Remissionsrate und einer ebenso beeindruckenden Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Rituximab-Monotherapie. Idelalisib führte ebenfalls zur Verbesserung der Symptomatik, der Lebensqualität und der Gesamtüberlebenszeit. Die Nebenwirkungen von Idelalisib betreffen vor allem die Hämatopoese. Sie sind gut überwacht- und beherrschbar.</p>	<p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>„Teilpopulation 1b: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</p> <p><i>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“</i> Tragende Gründe, Seite 12-13).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A 6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer</p> <p>Die Patientenzahlen sind aufgrund der Subgruppenbildung des G-BA und konkurrierender, fast zeitgleichen Zulassungen anderer CLL-Medikamente schwer abschätzbar. Die Anmerkungen des IQWiG zu der Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar.</p>	<p><u>Patientenzahlen und Behandlungsdauer</u></p> <p>„Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.</p> <p>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.“ (Tragende Gründe, Seite 17)</p>
	<p>B 4. Dossier und Bewertung von Idelalisib beim folliculären Lymphom</p> <p>B 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist nachvollziehbar, da es keinen Therapiestandard und keine Medikamente mit nachgewiesener Verlängerung der Überlebenszeit gibt. In der Behandlungsrealität werden allerdings auch bei Patienten mit einer vorhergehenden Remissionsdauer ≤ 24 Monate in späteren Therapielinien Medikamente mit dem Ziel der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Verhinderung belastender Symp-</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 16)</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tome eingesetzt. Das geht über die strikte Definition von Best Supportive Care hinaus. Eine Alternative zu BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie wäre patientenindividuelle Therapie.	
	<p>B 4. 2. Studien</p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studie 101-09. Die Studie wurde in Europa und Nordamerika durchgeführt. 28 der 72 Patienten kamen aus Europa, davon 14 aus Deutschland. Soweit erkennbar, entsprechen die Standards von Diagnostik und Therapie der Behandlungssituation in Deutschland. Die Studie war einarmig.</p>	<p><u>Studien</u></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 16-17)</i></p>
	<p>B 4. 3. Endpunkte und Nebenwirkungen</p> <p>Eine Remissionsrate von 54% ist beeindruckend bei diesen Patienten mit einem Durchschnitt von 4 vorhergehenden Therapieformen. Selbst in aktuellen Phase-II-Studien mit neuen Substanzen wie Ofatumumab oder Ibrutinib werden in der Monotherapie Remissionsraten von 20-40% erreicht. Das mediane, progressionsfreie Überleben von 8,5 Monaten ist</p>	<p>Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ebenfalls beeindruckend.</p> <p>Die Lebensqualität nach dem FACT-Lym-Fragebogen zeigte in der Zulassungsstudie keine signifikanten Veränderungen, auch der Karnofsky Index blieb stabil.</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie (27%), Thrombozytopenie (6%), Erhöhung der Transaminasen (13%), und Diarrhoe (13%). Nebenwirkungen waren beherrschbar und reversibel. Transaminasenerhöhung und Diarrhoe waren die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einer Dosisreduktion führten.</p>	
	<p>B 5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Idelalisib führte bei mehr als 50% der Patienten mit follikulärem Lymphom und durchschnittlich 4 Vortherapien zu einer Remission. Der Zusatznutzen kann auf der Basis einer Phase-II-Studie nicht zuverlässig quantifiziert werden.</p>	<p>Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
	<p>B 6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer</p> <p>Belastbare Daten für die im Dossier berechneten und im IQWiG Bericht kommentierten Zahlen gibt es nicht. Da die Zulassung eine Behandlung von prognostisch günstigeren Patienten als in der Zulassungsstudie ermöglicht, kann die voraussichtliche Behandlungsdauer in der Realität län-</p>	<p><u>Patientenzahlen und Behandlungsdauer</u></p> <p>„Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.“</p> <p>Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Da-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ger als in der Studie sein.	<i>tenlage 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.“ (Tragende Gründe, Seite 17)</i>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2014. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
3. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 370:997-1007, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1315226
4. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, 2012. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/folikulaeres-lymphom>
5. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 370:1008-1018, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1314583

13.6 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	21.01.2015
Stellungnahme zu	Idelalisib – Zydelig ®, 2014-10-01-D-135
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i> <i>Johnson & Johnson Platz 1</i> <i>41470 Neuss</i> Dr. Jörg Tomeczkowski

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorbemerkung</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) hat in dem Indikationsgebiet der CLL den Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib entwickelt, der derzeit im deutschen Markt verfügbar ist. Vor diesem Hintergrund sieht sich Janssen als berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Idelalisib und nimmt wie folgt Stellung.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Idelalisib (Handelsname Zydelig®) ist in Kombination mit Rituximab zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), 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. Des Weiteren ist der Wirkstoff als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist. [1]</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Idelalisib zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Therapie mit Idelalisib und demzufolge auch keine Patientengruppen gibt, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. [2]</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Folgende Punkte werden in dieser Stellungnahme kommentiert:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Zusammenlegung von refraktären und rezidivierten Patienten mit CLL2) Nicht zulassungskonforme Anwendung von Rituximab3) Übertragbarkeit von Ergebnissen bei vorbehandelten CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation auf unbehandelte Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation4) GKV-Patienten mit CLL in der Zielpopulation <p>Im Folgenden nehmen wir zu den genannten Punkten detailliert Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<p>IQWiG Seite I3</p>	<p>1) Zusammenlegung von refraktären und rezidierten Patienten</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>														
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer fasst in seinem Nutzendossier rezidierte und refraktäre Patienten zusammen und wählt damit eine andere Aufteilung der Zielpopulation als vom G-BA definiert. Das IQWiG folgt nicht der Aufteilung des pharmazeutischen Unternehmens und orientiert sich an den vom G-BA definierten Zielpopulationen. Der G-BA definiert unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) für refraktäre bzw. rezidierte Patienten mit CLL. Die folgende Tabelle veranschaulicht die vom G-BA definierten zVT:</p> <p>Tabelle 26: Zielpopulationen CLL [2]</p> <table border="1" data-bbox="277 1011 1155 1369"> <thead> <tr> <th>Zielpopulation</th> <th>zVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>Rezidierte</i></td> </tr> <tr> <td>Chemotherapie angezeigt</td> <td>Chemotherapie + Rituximab</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapie nicht angezeigt</td> <td>BSC</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>Refraktäre</i></td> </tr> <tr> <td>Antineoplastische Therapie angezeigt</td> <td>Patientenindividuelle Therapie</td> </tr> <tr> <td>Antineoplastische Therapie nicht angezeigt</td> <td>BSC</td> </tr> </tbody> </table>	Zielpopulation	zVT	<i>Rezidierte</i>		Chemotherapie angezeigt	Chemotherapie + Rituximab	Chemotherapie nicht angezeigt	BSC	<i>Refraktäre</i>		Antineoplastische Therapie angezeigt	Patientenindividuelle Therapie	Antineoplastische Therapie nicht angezeigt	BSC	<p><u>Zusammenlegung von refraktären und rezidierten Patienten mit CLL</u></p> <p>„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, wie folgt zu fassen:</p> <p><i>Teilpopulation 1a:</i> <i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</i> <p><i>Teilpopulation 1b:</i> <i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:</i></p>
Zielpopulation	zVT															
<i>Rezidierte</i>																
Chemotherapie angezeigt	Chemotherapie + Rituximab															
Chemotherapie nicht angezeigt	BSC															
<i>Refraktäre</i>																
Antineoplastische Therapie angezeigt	Patientenindividuelle Therapie															
Antineoplastische Therapie nicht angezeigt	BSC															

<p>IQWIG Seite I3</p>	<p>1) Zusammenlegung von refraktären und rezidivierten Patienten</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Die Aufteilung nach refraktären und rezidivierten Patienten erscheint insbesondere bei Betrachtung der unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien als schlüssig. Jedoch ist festzustellen, dass refraktäre und rezidivierte Patienten bei Vorliegen einer gleichen Therapie innerhalb der zVT als Gesamtheit auszuwerten sind, um die Power der klinischen Studie nicht unnötig zu beeinträchtigen und kein zusätzliches Fehlerpotential zu erzeugen.</p> <p>Rezidierte Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, und refraktäre Patienten, bei denen eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, können bei Vorliegen eines adäquaten Komparators als einheitliche Population ausgewertet werden. Dabei ist zu beachten, dass der Komparator einerseits der zVT Chemotherapie + Rituximab und andererseits auch der zVT patientenindividuelle Therapie zugeordnet werden kann.</p>	<p>- <i>Best-Supportive-Care</i></p> <p><i>Teilpopulation 1c:</i> <i>Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist:</i></p> <p>- <i>Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</i></p> <p><i>Teilpopulation 1d:</i> <i>Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist:</i></p> <p>- <i>Best-Supportive-Care</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.“ (Tragende Gründe, Seite 2-3)</i></p> <p><i>„Anwendungsgebiet 1</i> <i>Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die sich zuvor</i></p>

<p>IQWiG Seite I3</p>	<p>1) Zusammenlegung von refraktären und rezidivierten Patienten</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Teilpopulation 1a:</i></p> <p><i>Die Therapie der rezidivierenden CLL ist geprägt von patientenindi-</i></p>

<p>IQWiG Seite I3</p>	<p>1) Zusammenlegung von refraktären und rezidierten Patienten</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p><i>viduellen 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.</i></p> <p><i>Teilpopulation 1c:</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Teilpopulation 1b und Teilpopulation 1d:</i></p> <p><i>Für Patienten, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes,</i></p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

IQWIG Seite I3	1) Zusammenlegung von refraktären und rezidierten Patienten	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Kontraindikationen oder anderen klinischen Kriterien nicht für eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab geeignet sind, wurde Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.“ (Tragende Gründe, Seite 6)</i>

<p>IQWiG Seite I5-6</p>	<p>2) Nicht zulassungskonforme Anwendung von Rituximab</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Das IQWiG stellt dar, dass im Vergleichsarm der im Dossier vorgelegten Studie GS-US-312-0116 Rituximab als Monotherapie verabreicht worden ist. Des Weiteren stellt das IQWiG fest, dass gemäß den Vorgaben der Fachinformation die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen ist. [2]</p> <p>Unter Beachtung der vom G-BA definierten zVT, wo auf die zulassungskonforme Gabe hingewiesen wird, ist die Anwendung von Rituximab als Monotherapie, also außerhalb der Zulassung, ein ausreichendes Argument, um die vorgelegte Studie nicht anzuerkennen.</p> <p>Des Weiteren legt das IQWiG in seiner Bewertung dar, dass der Vergleichsarm der Studie weder als BSC noch als patientenindividuelle Therapie akzeptiert werden kann, da es sich um ein einheitliches Therapieregime handelt.</p> <p>Unter der Voraussetzung, dass es sich um eine zulassungskonforme Gabe von Rituximab gehandelt hätte, wäre es gegeben, die Konformität der zVT zu überprüfen. Da jedoch in der vorliegenden Studie eine grundlegende Bedingung der zulassungskonformen Anwendung eines Arzneimittels nicht erfüllt ist, erscheint die Frage nach der zVT Konformität als nachrangig.</p>	<p><u>Nicht zulassungskonforme Anwendung von Rituximab</u></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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,</i></p>

<p>IQWiG Seite I5-6</p>	<p>2) Nicht zulassungskonforme Anwendung von Rituximab</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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</i></p>

<p>IQWiG Seite I5-6</p>	<p>2) Nicht zulassungskonforme Anwendung von Rituximab</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p><i>der beiden Studienarme erreicht, der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben ergibt sich aus dem Hazard Ratio der Kaplan-Meier 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.</i></p> <p><i>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</i></p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

IQWIG Seite I5-6	2) Nicht zulassungskonforme Anwendung von Rituximab	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, die Daten aus der Studie GS-US-312-0116 ausnahmsweise zur Bewertung des Nutzens von Idelalisib heranzuziehen.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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. (Tragende Gründe, Seite 12-13)</i></p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<p>IQWiG Seite I20</p>	<p>3) Übertragbarkeit von Ergebnissen bei vorgehandel-ten CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation auf nicht-vorbehandelte Patienten</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Das IQWiG kritisiert die Argumentation des pharmazeutischen Herstellers, dass Ergebnisse für vorbehandelte Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation auf nicht-vorbehandelte Patienten zu übertragen sind. Dazu hält das IQWiG fest:</p> <p><i>„Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse muss in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher oder plausibel nachgewiesen werden, dass die Effekte patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapie-situation (in diesem Fall die unterschiedliche Vorbehandlung) beeinflusst werden.“ [2]</i></p> <p>Sowohl in dem vom pharmazeutischen Unternehmer zitierten vorläufigen Bewertungsbericht der EMA als auch im CHMP Report von Ibrutinib weist die EMA darauf hin, dass die positiven Ergebnisse bei vorbehandelten Patienten auf nicht-vorbehandelte Patienten zu übertragen sind.</p> <p>Dabei hält die EMA folgendes fest:</p> <p><i>„The results from studies conducted in the CLL indication are of high clinical relevance. The activity of ibrutinib was demonstrated across trials. The positive results in the high risk patients with del17p / TP53 mutations are of particular importance and support an indication in first line for those patients who are unsuitable for chemo-immunotherapy.“ [3]</i></p> <p>Des Weiteren liegt wissenschaftliche Evidenz dafür vor, dass bei Vorliegen einer 17-p Deletion/TP 53 Mutation diese Zellen in der</p>	<p><u>Übertragbarkeit von Ergebnissen bei vorbehandelten CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation</u></p> <p><i>„Für Patienten mit chronischen lymphatischen 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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung</i></p>

<p>IQWIG Seite I20</p>	<p>3) Übertragbarkeit von Ergebnissen bei vorgehandel- ten CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation auf nicht-vorbehandelte Patienten</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Erst- und Zweitlinie identisch sind. Insofern können auch die Effekte einer Zweitlinientherapie auf die Effekte einer Erstlinientherapie übertragen werden. Eine Differenzierung nach Erst- und Zweitlinientherapie bezieht sich auf die Behandlungsfrequenz der Patienten. Allerdings kann es beim Vorhandensein unterschiedlicher Zellklone mit unterschiedlichem Genotyp dazu kommen, dass einzelne Zellklone nicht von einer Erstlinientherapie eliminiert werden und dann bei einer Zweitlinientherapie nach wie vor vorhanden sind. Während der Erstlinientherapie sprechen nämlich nicht alle Zellklone auf die Therapie an, so dass Zellen mit einer 17-p Deletion/TP 53 Mutation selektioniert werden können. Dieser Klon ist dann bei einem Rezidiv für das Wiederauftreten der Erkrankung verantwortlich.</p> <p>Zur Selektion von Zellklonen unter Chemoimmuntherapie liegen verschiedene Veröffentlichungen vor. Diese zeigen, dass mit neueren, genaueren Messmethoden (z.B. Next Generation Sequencing=NGS) minimale klonale Veränderungen im TP53 Gen nachgewiesen werden können. Diese Subklone spielen bei der Erkrankung zunächst eine untergeordnete Rolle. Unter Chemo(immun)therapie kommt es dann zu einer Selektion des Subklons (durch Eliminieren des dominanten TP 53 Wildtyp(WT)-Klons mittels Chemo(immun)therapie), so dass sich der Subklon im weiteren Verlauf zum dominanten Klon differenzieren kann.</p>	<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.“</i></p> <p><i>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 vergleich-</i></p>

<p>IQWiG Seite I20</p>	<p>3) Übertragbarkeit von Ergebnissen bei vorgehandel- ten CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation auf nicht-vorbehandelte Patienten</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Rossi et al konnten in einer Studie mit 309 nicht-vorbehandelten CLL Patienten in 9% der Patienten (28/309) einen sehr kleinen (very small subclone) TP53 mutierten Subklon per NGS (ultra-deep Next Generation Sequencing (NGS) = Möglichkeit 3 Klone aus bis zu 1000 WT nachzuweisen) nachweisen (da dieser Subklon eine mediane Allel-Frequenz von 2.1% hat, ist er mit normaler Sanger Sequencing-Methode nicht detektabel). Die Prognose der Patienten mit dieser kleinen Menge an TP53-Subklon ist genauso schlecht, wie die Prognose der Patienten mit herkömmlicher Methode detektiertem TP53-Subklon. In Langzeitanalysen konnten Rossi et al. zeigen, dass sich dieser Subklon im Verlauf und bei Rezidiv (nach Chemo(immun)therapie) zum prädominanten Klon entwickelt und somit eine Chemotherapieresistenz antizipiert. [4]</p> <p>Ebenso gibt es Publikationen über die Selektion der del17p13 Mutation im Verlauf der Chemotherapie:</p> <p>Stilgenbauer et al. untersuchten verschiedene klonale Aberrationen bei CLL Patienten und deren Entwicklung (N=64). In dieser Studie wurden 3 erworbene del17p Klone (VH-Sequencing) nachgewiesen. Unter Chemoimmuntherapie (R-FC) nahm der prozentuale Anteil der Zellklone zu (37%, 26%,46%)->(76%,64%,73% nach 2-14 Monaten), was ebenfalls für eine Selektion dieser Chemo(immun)therapieresistenten Zellklone spricht. [5]</p> <p>Eine weitere detaillierte Analyse zur therapie-induzierten klonalen</p>	<p><i>den 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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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 Zulas-</i></p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<p>IQWiG Seite I20</p>	<p>3) Übertragbarkeit von Ergebnissen bei vorgehandel- ten CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation auf nicht-vorbehandelte Patienten</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Evolution von TP53 Mutationen erschien letztes Jahr im Journal <i>Leukemia</i>: J. Malcikova et al. untersuchten via NGS 330 Patienten. Diese waren nach der herkömmlichen Methode (Sanger Sequencing) TP53 Wildtyp. 43 Patienten dieser Patienten konnten im Verlauf (nach Chemo(immun)therapie) TP 53-Mutationen aufweisen. Die statistische Analyse zu diesen Untersuchungen ergab, dass das Risiko, eine TP53 Mutation nachzuweisen, bei unbehandelten Patienten nur 1 % betrug, während es mit 17 % bei Patienten, welche mit Chemo(immun)therapie behandelt worden waren, deutlich höher war. Ein zweiter Teil der Untersuchung zur Entwicklung oder klonalen Selektion der TP53 Mutation wurde bei 20 Patienten durchgeführt, welche nach einer Chemoimmuntherapie TP 53 Mutationen aufgewiesen hatten. Hier konnte retrospektiv gezeigt werden, dass tatsächlich bei 18 von 20 Patienten (90 %) im initialen Biopsiematerial bereits vor dieser Therapie (10 Patienten waren therapienaiv, 10 Patienten hatten bereits 1-2 Vortherapien) ein kleiner, sogenannter minor-proportion Subklon vorgelegen hatte. Dieser Nachweis erfolgte durch NGS. Bei vielen Patienten lagen sogar mehrere minor-proportion Mutationen vor. Während bei manchen Patienten der Subklon bereits nach der ersten Chemoimmuntherapie dominant wird, kann eine klonale Selektion durchaus auch in späteren Therapielinien stattfinden. Die Geschwindigkeit der klonalen Selektion variierte bei den Patienten. In der Regel wurden die <i>minor Proportion Subclones</i> im weiteren Verlauf dominant und sprachen nicht mehr auf eine Chemoimmuntherapie an. [6]</p>	<p><i>sungsstudie 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.“ (Tragende Gründe, Seite 13-14)</i></p>

<p>IQWiG Seite I20</p>	<p>3) Übertragbarkeit von Ergebnissen bei vorgehandel- ten CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation auf nicht-vorbehandelte Patienten</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<div style="text-align: center;"> <p>Diagnosis 1st treatment First relapse 2nd treatment Refractory disease</p> </div> <p>Clonal selection and expansion of <i>TP53</i>-mutated subclones during the clinical course of CLL. Yellow circles indicate the <i>TP53</i>-mutated CLL cell which expands through the disease course from below the level of conventional detection methods at diagnosis to become the dominant population in refractory disease. Blue circles indicate the non-<i>TP53</i>-mutated CLL cell which is the dominant clone at diagnosis but is subsequently replaced by the <i>TP53</i>-mutated subclone.</p> <p>Abbildung: Klonale Selektion nach einer Chemotherapie [7]</p> <p>Da bei der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren eine Zerstörung der malignen Zellen stattfindet, im Falle der Idelalisibtherapie eine nachgewiesene und dauerhafte Effektivität bei TP53 mutierten und/oder Patienten mit del 17p13, ist davon auszugehen, dass im Falle dieser beiden ungünstigen prognostischen Parameter der</p>		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

IQWiG Seite I20	3) Übertragbarkeit von Ergebnissen bei vorgehandel- ten CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation auf nicht-vorbehandelte Patienten	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dominierende Klon auch unter einer Idelalisib-Erstlinientherapie komplett eliminiert wird.</p> <p>Für den Tyrosinkinaseinhibitor Ibrutinib konnte in einer durch Forscher initiierten Phase II- Studie gezeigt werden, dass sich das Ansprechen auf eine Therapie bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten mit del17p/TP53 nicht unterscheidet. So sprachen 32 der 33 (97%) nicht-vorbehandelten und 12 der 15 (80 %) vorbehandelten Patienten auf die Therapie mit Ibrutinib an. [8]</p> <p>Durch das oben beschriebene Selektions-Phänomen und die beschriebenen Ergebnisse aus einer Phase II-Studie sind die Ergebnisse und die Effekte einer Idelalisibtherapie aus einer Zweitlinientherapie auf die Effekte einer Erstlinientherapie übertragbar.</p>	

IQWiG Seite I34	4) GKV-Patienten mit CLL in der Zielpopulation	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Modul 3A, S. 36-49, 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland</p> <p>Janssen-Cilag folgt nicht der Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers in den folgenden Punkten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Anzahl der Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1) 2. Die Anzahl der Patienten mit CLL, bei denen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt, für die Idelalisib als Erstlinientherapie indiziert ist und die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind (Population 2) <p>Zu 1. Janssen-Cilag ist der Auffassung, dass die Anzahl der Patienten mit CLL, die eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), zwischen 2.104 - 3.397 Patienten und nicht wie vom pU angegeben zwischen 1899 und 7477 Patienten liegt.</p> <p>Zu 2. Janssen-Cilag ist der Auffassung, dass die Anzahl der Patienten mit CLL, bei denen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt, für die Idelalisib als Erstlinientherapie indiziert ist und die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind (Population 2), zwi-</p>	<p><u>Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland</u></p> <p>„Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.</p> <p>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.“ (Tragende Gründe, Seite 17)</p>

IQWiG Seite 134	4) GKV-Patienten mit CLL in der Zielpopulation	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen 179 – 289 Patienten und nicht wie vom pU angegeben zwischen 229 bis 902 Patienten liegt. Hier stimmen wir mit dem IQWiG überein, das die Zielpopulation eher im unteren Bereich der vom pU angegebenen Spanne sieht.</p> <p>Es sei hier auf das zum Wirkstoff Ibrutinib beim GBA von Janssen-Cilag eingereichte Dossier verwiesen, das eine ausführliche Ableitung der genannten epidemiologischen Zahlen enthält. Janssen-Cilag erachtet es als sinnvoll, wenn die Patientenzahlen für die CLL-Indikationen von Ibrutinib und Idelalisib einheitlich bestimmt werden. Janssen-Cilag sieht dabei seinen verwendeten Ableitungsweg dem im hier zu diskutierenden Dossier verwendeten Ansatz als überlegen an.[9]</p> <p>https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gilead. *Fachinformation Zydelig®*. 2014 [19.01.2015]]; Available from: www.fachinfo.de.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit. *Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2014 [19.01.2015]]; Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a14-35-idelalisib-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6419.html>.
3. European Medicines Agency (EMA), *CHMP assessment report Imbruvica®*, 2014.
4. Rossi, D., et al., *Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 2014. 123(14): p. 2139-47.
5. Stilgenbauer, S., et al., *Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival*. *Haematologica*, 2007. 92(9): p. 1242-5.
6. Malcikova, J., et al., *Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia*. *Leukemia*, 2014.
7. Dearden, C., *CLLonal selection: survival of the fittest?* *Blood*, 2014. 123(14): p. 2130-1.
8. Farooqui, M.Z., et al., *Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial*. *Lancet Oncol*, 2014.
9. Janssen-Cilag, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V- Modul 3A - Ibrutinib*, 2014.

13.7 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 19. Januar 2015 >>
Stellungnahme zu	<< Idealisib/ Zydelig® >> Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausschluss der Idelalisib-Zulassungsstudie aus dem Nutzenverfahren</p> <p>Die IQWiG Bewertung folgert, dass die Zulassungsstudie jedoch keinen Vergleich von Idelalisib mit der vom G-BA für diese Patientenpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (definiert als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität) erlaubt. Vielmehr erhielten die Patienten des Vergleichsarms der Studie ein einheitliches Regime mit Rituximab. [1]</p> <p>Eine Begleitmedikation zur notwendigen Behandlung von Begleiterkrankungen und Symptomen war zwar erlaubt, dabei war jedoch zu berücksichtigen, ob die Gabe das Ergebnis oder die Integrität der Studie gefährdet. Dies ist mit einer patientenindividuell optimierten Therapie im Sinne einer BSC nicht vereinbar.</p> <p>Wieso ist im Rahmen einer BSC-Behandlung eine Rituximab Monotherapie nicht vereinbar?</p> <p>Das IQWiG führt dann keine medizinischen Bewertungen der des durch den pU vorgelegten Studien durch, und damit werden diese durch das Kriterium nicht vereinbar mit der BSC – Behandlung nicht weiter diskutiert. Inwieweit ist dieses Vorgehen mit durch den Auftrag durch den G-BA abgedeckt?</p>	<p><u>Rituximab Monotherapie</u></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</i></p>
<p>Patientenzahlen</p> <p>Das IWQIG bewertet die Zielpopulation folgendermaßen: Zitat Eine Abschätzung der Zielpopulation nach Fach- und Ge-</p>	<p><u>Patientenzahlen</u></p> <p><i>„Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berück-</i></p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>brauchsinformation gestaltet sich für beide Teilpopulationen schwierig. Dies hat für die beiden Populationen zur Konsequenz:</p> <p>1) 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 1899 und 7477 Patienten. Diese Anzahl ist mit Unsicherheit verbunden. Der untere Wert ist als deutliche Unterschätzung anzusehen, denn er beruht auf der 1-Jahres-Prävalenz. Die Anzahl der Zielpopulation ist wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten.</p> <p>Woher kommt das IQWiG zu dieser Einschätzung, das die Anzahl der Zielpopulation wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten sei? Das wird nicht näher erläutert.</p>	<p><i>sichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 17)</i></p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1]URL:https://www.g-ba.de/downloads/92-975-672/2014-12-22_Nutzenbewertung%20IQWiG_Idelalisib_2014-10-01-D-135.pdf; abgerufen am 19. Januar 2015

13.8 Stellungnahme: German Low Grade Lymphoma Study Group

Datum	22.01.2015
Stellungnahme zu	Idelalisib/Zydelig
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. W. Hiddemann</i> <i>Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG), Direktor der Med. Klinik III, Klinikum der Universität München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Idelalisib ist ein oral applizierbarer, hochselektiver Inhibitor der Delta-Form der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase) und greift damit in eine entscheidende Schnittstelle des Signalwegs des B-Zellrezeptors ein. Aufgrund seiner Wirkungsweise und seines Applikationswegs erweitert Idelalisib nicht nur die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten von B-Zell Lymphomen und schließt damit bestehende therapeutische Lücken, sondern stellt darüber hinaus aufgrund der oralen Applikation eine der Patientenautonomie und Lebensqualität entgegenkommende Darreichungsform dar.</p> <p>Aufgrund der derzeit vorliegenden Ergebnisse klinischer Studien ist von GILEAD die Zulassung bei zwei Hauptindikationsgebieten beantragt worden:</p> <p>In Kombination mit Rituximab bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</p> <ul style="list-style-type: none">• die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben• oder als Primärtherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind <p>sowie als Monotherapie bei Patienten mit refraktärem folliculären Lymphom (FL) das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.</p> <p>Beide Indikationsgebiete sind durch klinische Studien gut belegt. In beiden Indikationsbereichen stellt die Therapie mit Idelalisib aus Sicht der GLSG eine erhebliche Verbesserung gegenüber derzeit in den entspre-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chenden klinischen Situationen zur Verfügung stehende Behandlungsmöglichkeiten dar.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung vom 22.12.2014 (veröffentlicht am 02.01.2015) kommt das IQWiG dennoch zu einer negativen Empfehlung bezüglich des Zusatznutzens von Idelalisib. Die Ablehnung stützt sich dabei vor allem auf die Tatsache, daß es in den beantragten Indikationsgebieten zum Zeitpunkt der Einreichung der entsprechenden Unterlagen keine prospektiv randomisierten Vergleichsstudien gab, in denen Idelalisib im Rahmen einer Phase III Studie mit den vom G-BA bzw. IQWiG definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien verglichen wurde.</p> <p>Wenngleich diese Tatsache zum Teil auch aktuell noch zutrifft, so muß jedoch beachtet werden, daß die bisher verfügbaren Phase II Studien und eine aktuelle Phase III Studie mit Idelalisib derart überzeugende Daten liefern, daß es zweifelhaft erscheint ob weitere prospektiv randomisierte Phase III Studien insbesondere bei Patienten mit sehr ungünstiger Prognose wie bei CLL Patienten mit 17p-Deletionen und FL Patienten mit Refraktärität sowohl gegen Rituximab wie auch gegen Alkylantien ethisch zu rechtfertigen sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Definition der Indikationsgebiete für Patienten mit vorbehandelter CLL</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG, bei seiner Entscheidung über den Zusatznutzen von Idelalisib bei Patienten mit vorbehandelter CLL zwischen rezidivierter und refraktärer CLL zu unterscheiden, ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar da von einer unterschiedlichen Prognose dieser beiden Gruppen ausgegangen werden kann. Problematisch ist jedoch daß die Kriterien für die Definition einer Refraktärität international unterschiedlich sind und molekularen und genetischen Markern ein höherer prognostischer Stellenwert eingeräumt wird (1-3). Darüber hinaus wird die Definition der Refraktärität in Abhängigkeit von der Remissionsdauer auch von der vorausgegangenen Therapie in Form einer Mono-Chemotherapie oder in Form einer heute überwiegend etablierten Immuno-Chemotherapie) mitbestimmt. So geht die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) bei einem Rezidiv innerhalb von 12-24 Monaten nach einer Immuno-Chemotherapie von einer zumindest relativen Resistenz aus und empfiehlt eine alternative Therapieoption zu wählen (4).</p>	<p><u>Definition der Indikationsgebiete</u></p> <p>„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, wie folgt zu fassen:</p> <p><i>Teilpopulation 1a:</i></p> <p><i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus <p><i>Teilpopulation 1b:</i></p> <p><i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung erscheint es daher problematisch, die eher klassische Definition des IQWiG zugrunde zu legen, vielmehr wird empfohlen, den aktuellen Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften zu folgen.</p>	<p><i>Teilpopulation 1c:</i> <i>Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</i> <p><i>Teilpopulation 1d:</i> <i>Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Best-Supportive-Care</i> <p><i>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.</i></p> <p><i>Die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.“ (Tragende Gründe, Seite 2-3)</i></p> <p><i>„Anwendungsgebiet 1</i> <i>Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die sich zuvor mindestens einer Therapie unterzogen haben, können vier relevan-</i></p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>ten Teilpopulationen zugeordnet werden, für die auf Basis der vorliegenden Evidenz und des Zulassungsstatus vom G-BA zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt wurden.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.“</i> (Tragende Gründe, Seite 6)</p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</p> <p>Für diese Gruppe von Patienten stellt eine „Best supportive Care“ nach den Vorgaben von G-BA bzw. IQWiG die Standardtherapie dar. Diese Therapieoption verfolgt das Ziel, die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu erhalten und ggfs. zu verbessern. Sie hat jedoch nicht das Ziel, die Krankheit erneut zurückzudrängen und eine Remission oder eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder gar der Überlebenszeit zu erreichen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind insbesondere die beim letzten Kongreß der American Society for Hematology (ASH) von J.P. Sharman vorgestellten Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Phase III Studie von hohem Interesse, in der 220 Patienten mit rezidivierter CLL und einer Remissionsdauer < 24 Monate entweder mit Idelalisib plus Rituximab (IR) oder Placebo plus Rituximab (PR) behandelt wurden (5). Die Gesamtansprechrate war in der IR Gruppe mit 77 % signifikant höher als in der PR Gruppe mit 15 %</p> <p>($p < 0.001$). Das progressionsfreie Intervall betrug in der IR Gruppe 19,4 Monate gegenüber 7,3 Monate in der PR Gruppe ($p < 0.001$), für das Gesamtüberleben war der Median in der IR Gruppe nicht erreicht, in der PR Gruppe betrug er 20,8 Monate ($p = 0.001$).</p> <p>Diese Daten zeigen bei Patienten mit rezidivierter CLL, die keine</p>	<p><u>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</u></p> <p><i>„Teilpopulation 1b: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer</i></p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie erhalten können, eine eindrucksvolle Effektivität von Idelalisib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu einer Monotherapie mit Rituximab im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie. Auch wenn formell eingewendet werden kann, daß Rituximab nicht die Kriterien einer BSC in vollem Umfang erfüllt sondern standardmäßig bei jedem Patienten der Kontrollgruppe eingesetzt wurde, so muß man jedoch davon ausgehen, daß eine Rituximab Monotherapie einen eher günstigen Verlauf auf die Erkrankung hat als eine alleinige BSC. Unter dieser Annahme kann somit eine deutliche Überlegenheit der Idelalisib haltigen Kombination auch gegenüber einer reinen BSC als belegt geltend gemacht werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Empfehlung eines Zusatznutzen von Idelalisib in der Teilpopulation der Patienten mit refraktärer/rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</p>	<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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 Ge-</i></p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>samtüberleben 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.</i></p> <p><i>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 behan-</i></p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>delt 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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Arzneimittel</i></p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>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.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 12-13)</i></p>
	<p>Anmerkung: Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist</p> <p>Für diese Gruppe von Patienten mit sehr ungünstiger Prognose stellt eine „Best supportive Care“ nach den Vorgaben von G-BA bzw. IQWiG die Standardtherapie dar. Diese Therapieoption verfolgt das Ziel, die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu erhal-</p>	<p><u>Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist</u></p> <p><i>„Für Patienten mit chronischen lymphatischen 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.</i></p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten und ggfs. zu verbessern. Sie hat jedoch nicht das Ziel, die Krankheit erneut zurückzudrängen und eine Remission oder eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder gar der Überlebenszeit zu erreichen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind insbesondere die beim letzten Kongreß der American Society for Hematology (ASH) vorgestellten Ergebnisse bei Patienten mit CLL und 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation bemerkenswert, die im Rahmen einer Phase II Studie (O'Brien et al.) (6) bei primär nicht behandelten Patienten bzw. im Rahmen der bereits dargestellten randomisierten Phase III Studie (J.P. Sharman et al.) (5) bei rezidierten Patienten erhoben wurden. So berichteten S. O'Brien et al. über eine Phase II Studie von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei 64 primär unbehandelten Patienten mit CLL im Alter >65 Jahren, von denen 9 Patienten eine 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation aufwiesen (6). Alle 9 Patienten erreichten eine komplette (n = 3) oder partielle (n = 6) Remission, die mediane Dauer der Remission bzw. des Gesamtüberlebens war zum Zeitpunkt der Präsentation noch nicht erreicht.</p> <p>Diese, an einer sehr kleinen Patientengruppe erhobenen Daten erfuhren eine entscheidende Bestätigung durch die von J.P. Sharman ebenfalls beim ASH vorgelegte Subgruppenanalyse von Patienten mit einer 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation im Rahmen der bereits dargestellten prospektiv randomisierten Phase III Studie bei Patienten mit rezidivierter CLL und dem randomisierten Vergleich von Idelalisib plus Rituximab (IR) versus Placebo plus Rituximab</p>	<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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</i></p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(PR) (5). Von den jeweils 110 Patienten wiesen 42 Patienten im IR Arm bzw. 45 Patienten im PR Arm eine 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation auf. Bei dieser Patientengruppe betrug die Remissionsrate bei IR behandelten Patienten 82% gegenüber 13% bei PR behandelten Patienten. Der Median des progressionsfreien Intervalls betrug in der IR Gruppe 19,4 Monate im Vergleich zu 7,3 Monaten in der PR Gruppe ($p < 0.001$). Die ausgeprägten Unterschiede in Remissionsrate und progressionsfreiem Intervall übertrugen sich sogar in einen signifikanten Überlebensvorteil für IR behandelte Patienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation: in der IR Gruppe war das mediane Überleben zum Zeitpunkt der Präsentation noch nicht erreicht, in der PR Gruppe betrug der Median 14,8 Monate ($p = 0.001$). Besonders bemerkenswert ist auch, daß sich die Resultate bei IR behandelten Patienten nicht von Patienten ohne 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation unterschieden</p> <p>In beiden Studien waren Häufigkeit und Grad von Nebenwirkungen moderat, sie bestanden überwiegend aus einer zum Teil spät auftretenden Diarrhoe.</p> <p>Diese Daten lassen an einer ausreichend großen und gut selektierten Gruppe von CLL Patienten mit sehr ungünstiger Prognose eine hohe Effektivität der Kombination von Idelalisib mit Rituximab erkennen, die für die betroffenen Patienten eine weiterführende Perspektive eröffnet.</p> <p>Diese Resultate lagen bei der Entscheidung des IQWiG über den</p>	<p><i>eingeschränkt ist.</i></p> <p><i>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 eingestuften Studienteilnehmern vom G-BA als besonders versorgungsrelevant erachtet werden.</i></p> <p><i>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.“</i></p> <p><i>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 zulass-</i></p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Antrag des pharmazeutischen Unternehmers noch nicht bzw. noch nicht in der aktuellen Auswertung vor und sollten daher aufgrund der aktuellen Datenlage zu einer Revision der Empfehlung führen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Empfehlung eines Zusatznutzen von Idelalisib in der Teilpopulation „Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist“</p>	<p><i>sungskonform 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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.“ (Tragende Gründe, Seite 13-14)</i></p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Monotherapie mit Idelalislib bei Patienten mit refraktärem follikulären Lymphom (FL) das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.</p> <p>Für diese Gruppe von Patienten mit sehr ungünstiger Prognose stellt eine „Best supportive Care“ nach den Vorgaben von G-BA bzw. IQWiG die Standardtherapieoption dar. Diese Therapieoption verfolgt das Ziel, die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu erhalten und ggfs. zu verbessern. Sie hat jedoch nicht das Ziel, die Krankheit erneut zurückzudrängen und eine Remission oder eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder gar der Überlebenszeit zu erreichen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind insbesondere die beim letzten Kongreß der American Society for Hematology (ASH) von A.K. Gopal et al. vorgestellten Daten einer Phase II Studie zu einer Monotherapie mit Idelalisib bei 125 Patienten mit doppelt refraktärem indolentem Lymphom, davon 72 mit FL bemerkenswert (7). Alle Patienten litten unter Symptomen ihrer Erkrankung und waren damit therapiebedürftig. Unter Therapie mit Idelalisib erreichten 58 % der Patienten eine Remission, die Remissionsdauer betrug 12,5 Monate und das progressionsfreie Intervall 11 Monate. Dabei ist besonders bemerkenswert, daß die Dauer des der Therapie mit Idelalisib vorausgegangenen progressionsfreien Intervalls mit im Median 4,6 Monaten deutlich kürzer war.</p>	<p><u>Monotherapie mit Idelalislib bei Patienten mit refraktärem follikulären Lymphom (FL) das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist</u></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Für Patienten im Anwendungsgebiet 3 gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. Die erforderlichen Nachweise wurden nicht vorgelegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).“ (Tragende Gründe, Seite 16-17)</i></p>

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Nebenwirkungen waren gering und bestanden vor allem in Diarrhoe.</p> <p>Die sehr restriktive Definition einer Gruppe von Patienten mit Refraktärität gegen die derzeit wirksamsten Substanzen in der Therapie des FL führt bedauerlicherweise dazu, daß Vergleichsdaten aus anderen Studien zu dieser Situation fehlen. Insofern ist die Entscheidung des IQWiG, dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf einen Zusatznutzen nicht zu entsprechen, nicht nur formell sondern auch inhaltlich unverständlich. Dabei ist allerdings auch zu berücksichtigen, daß Daten zur Monotherapie mit anderen Substanzen bei prognostisch wesentlich günstigeren Patienten Remissionsraten zeigen, die eher in Bereich von maximal 30-40 % liegen und in den meisten Studien auch kaum eine Fallzahl von 30-50 Patienten überschreiten. Außerdem muß beachtet werden, daß der Anteil von Patienten mit Doppel-Refraktärität aufgrund des standardmäßigen Einsatzes der Immunochemotherapie und Rituximab-Erhaltung in der Primärtherapie in naher Zukunft rasch zunehmen wird und daher ein steigender Anteil von Patienten dieser ungünstigen Prognosegruppen alternativer und wirksamer Therapiemodalitäten bedarf.</p> <p>Dieser Argumentation folgend und in Anbetracht der von A.K. Gopal et al. an einer ausreichend großen und gut selektierten Gruppe von Patienten mit sehr ungünstiger Prognose erhobenen Daten, kann von einer hohen Effektivität der Monotherapie mit Idelalisib</p>	

Stellungnehmer: Chairman German Low Grade Lymphoma Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgegangen werden, die auch ohne formellen randomisierten Vergleich eine wesentliche Verbesserung derzeit bestehender Therapiealternativen darstellt und für die betroffenen Patienten eine weiterführende Perspektive eröffnet.</p> <p>Die dargestellten Resultate lagen bei der Entscheidung des IQWiG über den Antrag des pharmazeutischen Unternehmers noch nicht bzw. noch nicht in der aktuellen Auswertung vor und sollten daher aufgrund der aktuellen Datenlage zu einer Revision der Empfehlung führen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Empfehlung eines Zusatznutzens von Idelalisib im Anwendungsgebiet des follikulären Lymphoms.</p>	

Literaturverzeichnis

Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*. 2012;119(18):4101-7.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.

Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.

J. P. Sharman, S. E. Coutre, R. R. Furman, et al. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG[®]) Plus Rituximab for relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: efficacy analysis in patient subpopulations with Del(17p) and other adverse prognostic factors. *Blood* 2014;124:a 330

S. M. O'Brien, N. Lamanna, T. J. Kipps, et al. Update on a phase 2 study of Idelalisib in combination with Rituximab in treatment-naïve patients ≥65 years with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Blood* 2014;124:a1994

A. K. Gopal, B.S. Kahl, S. de Vos, et al. Mature follow-up from a phase 2 study of PI3K-Delta inhibitor Idelalisib in patients with double (Rituximab and alkylating agent) refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2014;124:a1708

13.9 Stellungnahme: Prof. Dr. Dreyling

Datum	22. Januar 2015
Stellungnahme zu	Idelalisib / Zydelig®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Dreyling, Klinikum der Universität München

Ergebnis nach Prüfung:

„Alkylierende Wirkstoffe und Rituximab sind Bestandteil etablierter Erstlinien- und Zweitlinien-therapieregime 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.“ (Tragende Gründe, Seite 16)

„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.“

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.

Für Patienten im Anwendungsgebiet 3 gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. Die erforderlichen Nachweise wurden nicht vorgelegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).“ (Tragende Gründe, Seite 16-17)



CAMPUS GROSHADERN
MEDIZINISCHE KLINIK UND
POLIKLINIK III
DIREKTOR: PROF. DR. W. HIDDEMANN



Klinikum der Universität München | Medizinische Klinik und Poliklinik III | Marchioninistr. 15 | 81377 München

Ansprechpartner:
Prof. Dr. med. Martin Dreyling

Telefon: +49 (0)89 7095 - 2202
Telefax: +49 (0)89 7095 - 2201
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

<http://med3.klinikum.uni-muenchen.de>
www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Marchioninistr. 15
D-81377 München

Ihre Zeichen:

Ihrer Zeichen:
Prof. Dr. M. Dreyling/CG

München, 22. Januar 2015

Nutzenbewertung von Idelalisib beim rezidierten folliculären Lymphom in der klinischen Praxis

Sehr geehrte Damen und Herren,

Die Medizinische Klinik III/Klinikum Grosshadern der Universität München ist eine der größten hämato-onkologischen Kliniken Deutschlands mit dem ausdrücklichen klinischen und Forschungs-Schwerpunkt maligne Lymphome.

Diese Expertise spiegelt sich unter anderem in der Studienleitung nationaler (GLSG) und internationaler Studiengruppen (*European MCL Network*) als auch der Koordination verschiedener nationaler (DGHO) und internationaler Guidelines (ESMO) wider.

Die Therapie von Patienten mit folliculären Lymphomen, die auf die aktuellen Standardtherapien, einer Kombination des antiCD20-Antikörpers Rituximab und Alkylantien, z.B. Bendamustin, nicht ansprechen, stellen im klinischen Alltag eine Herausforderung dar.

Wenn es sich nicht um ein transformiertes Lymphom handelt, bei dem ein Antrazyklin-haltige Kombination indiziert ist oder eine Dosis-intensifizierung mit einer autologen Stammzelltransplantation nicht möglich ist, gibt es aktuell keinen therapeutischen Standard. Entsprechend erfolgt die Behandlung in der dritten Therapielinie (in der Regel nach BR und R-CHOP) meistens individuell (*Dreyling, ESMO Guidelines folliculäres Lymphom, Ann Oncol 2014*).

Bei doppelt refraktären folliculären Lymphomen sind die therapeutischen Optionen noch viel limitierter, da der Einsatz der oben aufgeführten Standardoptionen nicht mehr sinnvoll ist. In einem solchen Hochrisiko-Patientengut wurde der PI3K-Inhibitor Idelalisib getestet. Diese Substanz war (auch im eigenen Patientengut) deutlich besser verträglich als konventionelle Chemotherapien (*Gopal, NEJM 2014*). Noch beeindruckender ist jedoch die Ansprechrate von 56%, in mehr als der Hälfte der Patienten mit Ansprechen konnten Langzeitremissionen >1 Jahr erzielt werden (*Gopal, ASH 2014*).

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

<https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Navigation/brands/GIeMed/CWIG/Nutzenbewertung/Idelalisib.doc>

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Kai-Walter Jauch (Vorsitz), kaufmännischer Direktor: Gero Kostowski,
Pflegeleiter: Peter Jacobs, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Kaiser (Dekan)
Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß § 427a Umsatzsteuergesetz: DE813536017

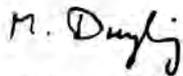
Eine randomisierte Studie im Vergleich zu „best supportive care“ würde sich aus unserer Sicht als auch vermutlich von Seiten unserer Ethik-Kommission aufgrund grundsätzlicher Überlegungen im Sinne unserer Patienten verbieten.

An unserer Klinik werden solche Patienten häufig mit „targeted“ Therapieansätzen vorzugsweise im Rahmen von Studien behandelt.

Daher stellt Idelalisib eine wichtige Bereicherung unseres therapeutischen Armentariums speziell in älteren Patienten mit rezidierten follikulären Lymphom dar, in aktuellen Studien wird die Wirksamkeit von verschiedenen Chemotherapie-Kombinationen geprüft. Die *Deutsche Studiengruppe niedrig maligne Lymphome (GLSG)* plant eine Primärtherapiestudie mit einer Chemotherapie-freien Kombination, um den Stellenwert von Idelalisib auch in früheren Therapielinien zu bestimmen.

Gerne stehe ich Ihnen für weitere Rückfragen zur Verfügung!

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. M. Dreyling
Oberarzt der Klinik

13.10 Stellungnahme: Prof. Dr. Rummel

Datum	22. Januar 2015
Stellungnahme zu	Idelalisib / Zydelig®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Mathias Rummel, Uniklinik Gießen

Ergebnis nach Prüfung:

„Alkylierende Wirkstoffe und Rituximab sind Bestandteil etablierter Erstlinien- und Zweitlinien-therapieregime 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.“ (Tragende Gründe, Seite 16)

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

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.

Für Patienten im Anwendungsgebiet 3 gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. Die erforderlichen Nachweise wurden nicht vorgelegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).“ (Tragende Gründe, Seite 16-17)

Seit mehr als 10 Jahren ist die Immun-Chemotherapie (Kombination aus Rituximab plus Chemotherapie wie Bendamustin oder CHOP) die Standardtherapie bei der Behandlung der fortgeschrittenen follikulären Lymphome. Die Anwendungen dieser Therapien führen leider zu keiner Heilung. Nahezu alle Patienten erleiden ein Rezidiv und nachfolgend weitere Rezidive und müssen wieder behandelt werden, wenn sie ihrem Allgemeinzustand entsprechend noch in der Lage sind, nach vorheriger Immun-Chemotherapie weitere solcher Therapieansätze zu tolerieren.

Nicht nur die Chance, erneut auf die Therapie im wiederholten Rezidiv anzusprechen, wird mit jeder Therapielinie (Zweitlinientherapie, Drittlinientherapie, usw.) geringer, sondern auch die Remissionsdauer wird mit jeder verabreichten Therapielinie kürzer. Letztendlich werden die allermeisten Patienten auf solche Immun-Chemotherapien refraktär und haben dann keine Chance mehr die Erkrankung zu überleben. Die Patienten sind im Median ca. 60 Jahre alt, wenn Sie erstmalig behandelt werden, und die mediane Überlebenschance liegt bei ca. 12-14 Jahren. In der Studie NHL 1 der StiL (deutsche Studiengruppe indolente Lymphome) aus dem Jahr 2003 lag die durch Kaplan-Meier errechnete Überlebensrate nach CHOP-R nach 10 Jahren bei 62%.

Die bis dato einzigen zwei zugelassenen Therapien beim refraktären follikulären Lymphom (jedoch nur "Rituximab-refraktären") sind Zevalin und Bendamustin. Zevalin ist ein mit Yttrium-90 radioaktiv konjugierter CD20-Antikörper, der weltweit und auch in Deutschland aufgrund seiner komplizierten Anwendung ("radioaktiv") und seiner begrenzten Wirksamkeit (so gut wie) nicht mehr angewendet wird (weniger als 100 Behandlungen in 2013 und 2014 per annum). Bendamustin wird in der refraktären Situation nicht mehr zur Anwendung gebracht, weil die Patienten diese Substanz bereits entweder (zumeist) als Erstlinientherapie oder als Rezidivtherapie (jeweils in Kombination mit Rituximab) erhalten haben.

Keine Therapien mehr einsetzen zu können und nur noch palliativ und mit best supportiv care behandeln zu können, bedeutet für die betroffenen Patienten dann keine relevante Chance mehr, die Krankheit wieder in den Griff zu bekommen oder noch einmal eine Rückbildung der Lymphomkrankung zu erleben. Für die Patienten und auch für uns Ärzte ist das eine gefürchtete, hoffnungslose und insgesamt sehr schlechte Situation.

Wir benötigen also dringend neue Therapieansätze für den voraussehbaren Fall, dass die Patienten nicht mehr auf die verfügbaren Therapien ansprechen und refraktär werden.

In dieser therapierefraktären Situation ist Idelalisib in einer Studie (Gopal et al., NEJM 2014) untersucht worden und hat die Zulassung der EMA bekommen. Bei den Patienten hatten bereits mehrere Therapien versagt, im Median hatten die Patienten 4 vorherige Therapien gehabt, und zuletzt war eine Kombination aus Rituximab und einem Alkylans (Immun-Chemotherapie) nicht mehr wirksam. Unter diesen ungünstigen Voraussetzungen erzielte Idelalisib eine hohe Wirkung: Es kam bei 57 Prozent der Patienten zu einer Remission. Die Ansprechdauer war ca. ein Jahr lang (12,5 Monate) und das progressionsfreie Überleben (mit allen Patienten eingerechnet) lag bei 11 Monaten. Wie oben in meinen einleitenden Kommentaren zur Krankheit beschrieben, bedeutet das für die Patienten ein Zeitgewinn von circa einem Jahr bis eine erneute Progression des follikulären Lymphoms auftritt.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der Studie war, dass das als Tablette verabreichte Idelalisib verhältnismäßig gut verträglich erschien. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhöen (13%), Infektionen (Pneumonie 7%), Neutropenien (27%) und ein Anstieg der Leberwerte (Aminotransferase

13%). Das akzeptabel erscheinende Sicherheitsprofil und insbesondere der neuartige Wirkungsansatz von Idelalisib (es ist keine Chemotherapie, es hat einen neuen Wirkmechanismus, "first-in-class" Medikament) erfüllen die ersehnten Erwartungen und Hoffnungen der Patienten und der Ärzte, endlich eine neue wirksame Therapie, die anders ist als die bisherigen Chemo- und Immuntherapien, für die refraktäre gewordene Lymphomkrankheit zur Verfügung zu haben.

Die bisherigen Versuche mit anderen Substanzen, in dieser refraktären Krankheitssituation etwas zu erreichen, waren frustrierend. Ich habe im folgenden einen Überblick über diese vergangenen Anstrengungen zusammengefasst:

Bortezomib (Velcade, Proteasom Inhibitor) hatte versagt (Lancet Oncology 12, No. 8, p773, 2011). Die Firma Janssen hat im Jahr 2010 den schon eingereichten Zulassungsantrag für das refraktäre folliculäre Lymphom bei der EMA wieder zurückgezogen.

Fostamatinib (SYK Inhibitor) wurde auf dem ASH-Kongress im Jahr 2010 vorgestellt. Die Ansprechrate lag bei nur 10%. Die Firma Rigol hat sich bei der Entwicklung dieser Substanz nun auf andere Erkrankungen fokussiert (momentan Versuch einer Studie bei der ITP, Immunthrombozytopenie).

Lenalidomid ("Immunmodulator") konnte lediglich eine Ansprechrate von 23% erzielen mit einer nur kurzen progressionsfreien Überlebenszeit von 4,4 Monaten (Witzig et al., J Clin Oncol 27:5404, 2009).

Und in allen diesen Studien waren die Patienten nicht so ausgedehnt vorbehandelt gewesen wie in der hier zur Bewertung vorliegenden Idelalisib Studie. Zudem waren die meisten Patienten

Deshalb stellen die guten Ergebnisse mit Idelalisib eine relevante und sehr wichtige Neuerung für den klinischen Alltag dar, die ab sofort den Patienten in der sonst refraktären Krankheitssituation eine Besserung ermöglichen kann. Damit hat Idelalisib für die Patienten über die bis dato möglichen palliativen und best supportiv care Behandlungsmöglichkeiten hinaus einen großen Nutzen verbunden mit der Möglichkeit auf eine neue Krankheitskontrolle, einen Zeitgewinn und auf neue Hoffnung mit Aussicht auf Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Idelalisib ist - nach der erfolgten Zulassung durch die EMA - die derzeit einzige zugelassene Substanz für die Behandlung von mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären folliculären Lymphomen, die auf die beiden Standardtherapiestrategien (Immun- (Rituximab) und Chemotherapie) nicht mehr ansprechen.

Prof. Dr. Mathias Rummel

Universitätsklinikum

Gieß

13.11 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	<< 22.Januar.2015 >>
Stellungnahme zu	<< Idelalisib (Zydelig®) >>
Stellungnahme von	<< Roche Pharma AG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU gibt in seinem Dossier drei Einschlusskriterien an, die Patienten dahingehend operationalisieren, dass sie für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind (Modul 4A, Seite 39):</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Chemotherapie-induzierte Knochenmarksschäden, wie z. B. Hämatotoxizität Grad ≥ 3 Neutropenie oder Thromboopenie▪ Eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance < 60 mL/min▪ Relevante Komorbidität, bewertet anhand der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS > 6) <p>Eines oder mehrere dieser drei genannten Kriterien mussten erfüllt sein, um einen Patienten für eine Chemoimmuntherapie als ungeeignet zu klassifizieren.</p> <p>Es stellt sich die Frage, wie viele der 46 (Idelalisib+Rituximab-Arm) bzw. 49 (Placebo+Rituximab) Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation erfüllen dieses Kriterium? Diese Information geht aus den Baselinecharakteristika der Tabelle 4-14 „Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ (Modul 4A, Seite 85) nicht hervor.</p>	<p>Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

13.12 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2015
Stellungnahme zu	Idelalisib (Zydelig®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Idelalisib (Zydelig®) von Gilead Sciences GmbH wird angewendet in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), 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.</p> <p>Als Monotherapie wird Idelalisib angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.</p> <p>Die Aufteilung des Anwendungsgebietes von Idelalisib in 6 Teilpopulationen resultiert aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hierbei teilt der G-BA wie folgt auf:</p> <p><i>„Anwendungsgebiet 1</i></p> <p><i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die sich zuvor mindestens einer Therapie unterzogen haben ist:</i></p> <p><i>für Patienten mit rezidivierender chronischer lymphatischer Leukämie (Remissionsdauer > 6 Monate):</i></p> <p><i>A) für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>• eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach</i>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus.</i></p> <p><i>B) für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Best-Supportive-Care.</i> <p><i>für Patienten mit refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (Remissionsdauer ≤ 6 Monate):</i></p> <p><i>C) für Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus.</i> <p><i>D) für Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Best-Supportive-Care.</i> <p><i>Anwendungsgebiet 2</i></p> <p><i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Best-Supportive-Care.</i> <p><i>Anwendungsgebiet 3</i></p> <p><i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), bei Refrakterität gegenüber zwei vorausge-</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>gangen Therapielinien ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Best-Supportive-Care.</i>“ <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für keine der insgesamt 6 differenzierten Teilpopulationen einen Zusatznutzen, nach Auffassung des Instituts für keine der einzelnen Fragestellungen relevante Daten vorgelegt wurden.</p>	
<p>zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Generell ist zunächst anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar eine weitgehend transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche der Evidenz darstellen, jedoch das Herleiten der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die darin enthaltenen Anmerkungen im Regelfall weder hinreichend erklären noch begründen.</p> <p>Für die Transparenz des Verfahrens sind nach Auffassung des vfa dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie wichtig, sondern vielmehr die Methodik nach der die Ergebnisse der Evidenzrecherche herangezogen bzw. interpretiert werden, um eine Entscheidung hinsichtlich des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo zu treffen: <i>„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</i> Insbesondere sollte der G-BA eine</p>	<p>Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachvollziehbare Synthese bzw. Zusammenfassung der Ergebnisse der Evidenzrecherche zur Verfügung stellen, aus der sich die Auswahl bzw. Konkretisierung der zVT ableiten lässt.</p> <p>Zu der potenziell erschwerten Verfahrenstransparenz für Dritte kann auch die Praxis der Evidenzdarstellung führen, da darin zuletzt überwiegend Originalabschnitte der Publikationen eingefügt werden. Eine synoptische inhaltliche Darstellung der Evidenz in deutscher Sprache sollte hier regelhaft erfolgen.</p>	
<p>Zu I 2 und II 2</p> <p>Erneut werden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG die vom pharmazeutischen Unternehmen eingereichten Studien bzw. die gesamte verfügbare Evidenz als nicht relevant eingestuft. Als ausschlaggebender Grund fungieren wiederholt die Abweichungen von den formalen Beschreibungen und der Einteilung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Nutzenbewertung werden die Kriterien und Argumente, die von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens verwandt wurden, ausgeblendet.</p> <p>Ein Grundsatz der evidenzbasierten Medizin lautet jedoch, bestverfügbare Evidenz zu berücksichtigen und diese nicht aus rein formalen Gründen zu ignorieren. Dieses Grundprinzip bezieht sich im Rahmen der Einschätzung der Qualität der Evidenz auch auf die ggf. vorliegende Indirektheit der Evidenz (hier als eine ggf. gegebene Abweichung der als relevant eingestuften Komparator-Definition).</p>	<p><u>I 2 und II 2</u></p> <p><i>„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 vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.“ (Tragende Gründe, Seite 2)</i></p> <p><i>„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.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es stellt sich erneut die Frage, warum das IQWiG in solchen Konstellationen nicht die Evidenz aus den Zulassungsstudien in die Bewertung einfließen lässt, um anschließend die Relevanz der ggf. vorliegenden Indirektheit zu diskutieren. Diese Praxis weicht deutlich von anderen HTA-Institutionen ab.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Idelalisib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2015
von 10.02 Uhr bis 11.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch
Frau Schmeding
Herr Dr. Krönig

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig
Frau Dr. Hübner

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Nitz
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Herr Dr. Fleischmann
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldeter persönlicher Teilnehmer:

Herr Prof. Dr. Dreyling, Klinikum der Universität München

Angemeldete Teilnehmer für die **German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)**:

Herr Prof. Dr. Buske
Herr Prof. Dr. Hiddemann

Angemeldeter persönlicher Teilnehmer:

Herr Prof. Dr. Rummel, Universitätsklinik Gießen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG**:

Herr Dr. Flückiger
Herr Staab

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen beim G-BA zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung. Wir diskutieren heute auf der Basis einer Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2014. Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Ergebnis, dass in allen Subgruppen der Zusatznutzen nicht belegt sei. Das werden wir heute, bezogen auf die unterschiedlichen Anwendungsgebiete, zu diskutieren haben.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen abgegeben: Gilead Sciences GmbH als Hersteller, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, DGHO, die GLSG, Professor Dr. Rummel, Professor Dr. Dreyling, Janssen-Cilag, Roche Pharma, Bayer Vital, Medac GmbH, der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich begrüße heute hier – für das Protokoll muss ich Sie aufrufen – Herrn Kandlbinder – herzlichen Dank für die Mail heute Morgen, in anderer Sache, damit hier keine Irritationen aufkommen; die Nachricht, die Sie übermittelt haben, hat mich sehr gefreut –, Herrn Nowotsch, Frau Schmeding und Herrn Dr. Krönig von Gilead Sciences, Herrn Professor Ludwig und Frau Dr. Hübner von der AkdÄ, Herrn Nitz und Herrn Dr. Wilken vom BPI, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Erdmann von Medac, Herrn Dr. Fleischmann und Herrn Dr. Tomeczkowski von Janssen-Cilag – Herr Professor Dr. Dreyling ist nicht da –, Herrn Professor Dr. Buske und Herrn Professor Dr. Hiddemann von German Low Grade Lymphoma Study Group, Herrn Professor Dr. Rummel, Herrn Dr. Flückiger und Herrn Staab von Roche Pharma sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Nein. Dann haben wir Sie alle erfasst. Ich begrüße Sie ganz herzlich.

Der übliche verfahrenstechnische Hinweis: Wenn Sie sich zu Wort melden, bitte jeweils Namen, Unternehmen oder entsendende Institution nennen, damit wir das entsprechend protokollieren können, weil wir heute wie üblich Wortprotokoll führen.

Ich würde vorschlagen, dass wir versuchen, die Fragen bezogen auf die einzelnen Anwendungsgebiete ein Stück weit strukturiert zu diskutieren, weil es teilweise Überschneidungen gibt. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat gesagt, die differenzierte Betrachtung wäre jetzt weniger zielführend. Ich glaube aber schon, dass es ganz gut wäre, ein bisschen abgestuft zu diskutieren. Wir werden uns im Anwendungsgebiet 1 aus meiner Sicht schwerpunktmäßig mit der Frage zu beschäftigen haben: Wie ist hier die richtige ZVT zu definieren? Es sind im Stellungnahmeverfahren durchaus unterschiedliche Ansichten zutage getreten. AkdÄ, DGHO und GLSG haben da etwas differenzierte Betrachtungen angestellt. Dann müssen wir uns über die Sinnhaftigkeit von Rituximab mono als Komparator und Kombinationspartner unterhalten. Dann sollten wir uns über die Teilpopulation 1b unterhalten, für die Gilead eine neue, separate Analyse für Patienten vorgelegt hat. Dann sind noch kurz die Patientenzahlen anzusprechen. Im Anwendungsgebiet 2 interessiert mich besonders die Frage, was hier eigentlich in der klinischen Praxis als Best Supportive Care angezeigt ist. Dann sollten wir uns über die Fragestellung unterhalten, ob es möglich ist, von vorbehandelten auf nicht vorbehandelte Patienten zu extrapolieren. Auch hier sind wieder Patientenzahlen zu diskutieren. Im Anwendungsgebiet 3 ist die Frage zu stellen: Was könnten

möglicherweise wirksame Therapieoptionen sein, was ist im Prinzip in diesem Bereich BSC? Dann haben wir uns mit der Frage zu beschäftigen, ob ein Vergleich mit der letzten Vortherapie möglich ist. Dann will Gilead neue Analysen eines aktuellen Datenschnitts diskutieren. Auch hier stehen die Patientenzahlen am Rande wieder zur Diskussion.

Das sind die Punkte, die aus meiner Sicht unbedingt erörtert werden sollten. Das sollte jedoch keine abschließende Aufzählung sein. Vorschlag jetzt an Gilead, eine kurze Einführung zu dem zu machen, was Sie zur Dossierbewertung des IQWiG zu sagen haben. Auf dieser Basis würden wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten. Wer möchte beginnen? – Herr Kandlbinder, bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Hecken! Meine Damen und Herren! In der heutigen mündlichen Anhörung geht es um den innovativen Wirkstoff Idelalisib und insbesondere um die Darstellung des Zusatznutzens, den dieser Wirkstoff mit sich bringt. Wir möchten natürlich sehr gerne auf alle Ihre Punkte eingehen, haben selbst auch eine Agenda gemacht, wo sich aber vermutlich alles subsumieren wird. Ich würde aber zu Beginn gerne einmal den Bogen spannen wollen, bis wir zur Beantwortung der Fragen kommen.

Idelalisib ist zugelassen für zwei Populationen, einmal für die Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie und einmal für die Population des follikulären Lymphoms. In beiden Indikationen ist es eine neue, innovative und hochwirksame Behandlungsoption. Man muss sich vorstellen, dass diese beiden Populationen schwerkranke Patienten darstellen, die praktisch keine Behandlungsoptionen mehr haben, die quasi austherapiert sind. Genau deshalb ergibt sich in beiden Populationen ein sehr hoher medizinischer Bedarf, den Idelalisib decken kann. Es durchbricht die altbekannten Gesetzmäßigkeiten im therapeutischen Gebiet, und zwar dadurch, dass Patienten in extrem hohem Maße auf diese Therapie ansprechen, sozusagen auf dieser Therapie funktionieren und nach der heutigen Datenlage das progressionsfreie Überleben auf einen Zeitraum bis zu 20 Monate ausgedehnt werden kann. Weitere Daten werden aufzeigen, dass es noch weitergehen wird. Zusätzlich steigt auch das Gesamtüberleben an.

Vor diesem Hintergrund, vor diesen Ergebnissen wurde zum Beispiel die Zulassungsstudie 116 vorzeitig beendet. Sie konnte aus ethischen Gründen nicht fortgeführt werden, weil die Effekte so dramatisch waren. Man hatte mit solchen Effekten in dieser Population überhaupt nicht gerechnet. Denn Gilead hatte für diese Studie Patienten akquiriert, die sich wirklich in der Praxis wiederfinden, und hat keine große Selektion vorgenommen, also wirklich die austherapierten Patienten genommen. Trotz dieser dramatischen Effekte, die sogar zum Studienabbruch geführt haben, die klinisch hochrelevant und für die Versorgung wichtig sind, hat das IQWiG leider auch hier keinen Zusatznutzen für Idelalisib bewerten können, und zwar vor dem Hintergrund, dass nach Angabe des IQWiG die Studien für die Nutzenbewertung nicht relevant gewesen seien. Insofern sind wir wieder konfrontiert mit formalen Anforderungen, die sich am System der Nutzenbewertung orientieren, die sehr hoch sind und uns vor die Herausforderung stellen, wie man bei einem solchen innovativen Wirkstoff den Zusatznutzen darstellen kann.

Was wir erleben, ist, dass Innovationen in der Größenordnung wie bei Idelalisib grundsätzlich eher unkonventionell zugelassen werden, und zwar deshalb, weil sie eben so dramatische Effekte aufzeigen und einen solchen Vorsprung in der Behandlung bestimmter Patientenpopulationen darstellen, dass beispielsweise die Zulassung schon auf Basis frühzeitig

beendeter Studien erfolgt – wie unsere Zulassungsstudie; dramatische Effekte, die man da gesehen hat, haben zum Abbruch geführt –, zweitens auf Basis einarmiger Phase-II-Studien; ohne dass Vergleichsarme vorlagen, wird die Zulassung erteilt. Dann wird die Beendigung von Phase-III-Studien nicht abgewartet, weil die Effekte schon so deutlich sind, dass die Zulassungsbehörde zulassen kann. Es gibt auch noch beschleunigte Zulassungsverfahren. Dann werden auch noch Daten in weitere Populationen hineinextrapoliert, um noch einem größeren Anteil der betroffenen Patienten die Therapieoption anbieten zu können.

Daraus ergibt sich aus unserer Sicht per se die Innovation eines Wirkstoffs, wenn er auf Basis dieser Kriterien frühzeitig zugelassen wird.

Warum ist das alles so? Die Zulassungsbehörde agiert hier nicht fahrlässig, sondern die Zulassungsbehörde wägt deutlich zwischen Nutzen und Sicherheit für die Betroffenen ab, erkennt aber aufgrund der deutlichen Datenlage, dass man den Patienten eine solche Option nicht vorenthalten darf.

Genau vor diesem Punkt stehen wir hier mit Idelalisib: dramatische Effekte einerseits, formale Vorgaben andererseits. Das IQWiG kann einfach das nicht so bewerten. Deshalb liegt es hier an diesem Gremium, am G-BA, eine optimale Bewertung für Idelalisib sicherzustellen.

Wir haben deshalb aus unserer Sicht folgende Agendapunkte vorbereitet und werden die von Ihnen, Herr Hecken, mit aufnehmen. Ich nenne kurz unsere drei Punkte. Wir möchten Ihnen heute aufzeigen, dass die Zulassungsstudie 116 in der chronischen lymphatischen Leukämie sehr deutlich dazu geeignet ist, für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden, und sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care auch ableiten lässt. Zweitens. Die Bewertung der einarmigen Zulassungsstudie beim follikulären Lymphom ist ebenfalls geeignet, Zusatznutzen abzuleiten. Drittens. Es ist auch gerechtfertigt, bei CLL-Hochrisikopatienten alle verfügbaren Daten, auch wenn diese aus anderen Therapielinien heranzuziehen sind, zu nutzen, um den Zusatznutzen zu erkennen und zu bewerten.

Bevor wir nun aber in die Bewertung und in die Darstellung des Produktes gehen und auf die Fragen konkret eingehen, möchten wir ganz kurz einen Überblick über den Bewertungsstand geben, wie dieser Wirkstoff derzeit von anderen Institutionen gesehen wird. Diese Bewertungen sind auf der vorliegenden Evidenz entstanden.

Fangen wir mit den USA an. In den USA ist die hochangesehene American Society of Oncology 2014 zu einer Bewertung gekommen und hat den Fortschritt in ihrem Jahresreport zu Idelalisib und dem Wettbewerberwirkstoff Ibrutinib gleichermaßen so bezeichnet, dass diese beiden Wirkstoffe das Potenzial haben, langfristige Chemotherapien zu eliminieren. Hier sieht die Society einen ganz großen Fortschritt. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA und die europäische, EMA, sehen bei Idelalisib einen therapeutischen Durchbruch in der CLL, die zu erheblichen Verbesserungen der Patienten führt. Die amerikanische Behörde spricht bei Idelalisib sogar von einer Breakthrough-Therapie. Das vergibt die Behörde nur dann, wenn sich mit dem Wirkstoff die Denkweise über die Erkrankung und die Prognose fundamental verändert. Das hat Idelalisib dort erreicht. So kommt es, dass Idelalisib sofort nach Markteinführung im September letzten Jahres von der DGHO, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, in die Behandlungsleitlinie aufgenommen wurde, sofort nach Zulassung. Selbst die AkdÄ hat in ihrem Newsletter am 23. Dezember, den sie veröffentlicht hat, eine gute Wirksamkeit und bemerkenswerte Ergebnisse attestiert.

Zu Erstattungsbehörden noch einen Satz. Es gibt zwei Erstattungsbehörden, die nach der Zulassung sofort aktiv geworden sind. Das ist das französische HAS und das englische NICE, oder besser gesagt der englische NHS, National Health Service. Beide Institutionen haben das Produkt unabhängig von der derzeit noch laufenden Nutzenbewertung in den dortigen Ländern sofort in die Erstattung gegeben, in UK in den Cancer Drugs Fund und in Frankreich in das sogenannte ATU-Programm. Beide Präparate sind dort in der Bewertung und aufgrund des erheblichen Zusatznutzens, der hier gesehen wird, schon jetzt erstattungsfähig.

Das wollte ich als Bogen gespannt haben. Jetzt würde ich gerne an meinen Kollegen Dr. Holger Krönig weitergeben, der neben mir sitzt, der bei uns die Onkologie medizinisch verantwortet und zusätzlich Hämatologe und Onkologe ist. Er wird uns jetzt in die Besonderheiten des Wirkstoffs und die Fragen führen.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Was unterscheidet Idelalisib von den bisher verfügbaren Chemotherapien und CD20-Antikörpern, und was rechtfertigt letztendlich den Zusatznutzen für diese Substanz? Idelalisib weist einen völlig unterschiedlichen Wirkmechanismus auf, und zwar hemmt Idelalisib hochselektiv die PI3-Kinase im B-Zell-Signalweg. Das ist ein Schlüsselenzym im B-Zell-Signalweg bei hämatologischen B-Zell-Erkrankungen. Das ist von entscheidender Bedeutung, weil es sich bei der CLL und beim follikulären Lymphom um chronische Erkrankungen handelt, die immer wieder rezidivieren. Bis auf wenige Ausnahmen im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation kommt es dort nicht zu Heilungen, sondern diese Erkrankungen treten immer wieder auf. Das heißt, das Rezidiv ist vorgezeichnet. Es gibt eine Gesetzmäßigkeit unter den bisher vorhandenen Therapien. Es ist so, dass das Ansprechen mit der Therapielinie immer geringer wird. Das heißt, immer weniger Patienten sprechen auf die nächste Therapielinie an, und die Remission wird immer kürzer. Das heißt, die Gesetzmäßigkeit bei den bisherigen vorherigen Therapien heißt: immer weniger Ansprechen bei immer kürzerem Ansprechen pro Therapielinie. Diese Gesetzmäßigkeit wird durch Idelalisib bei Patienten durchbrochen, bei denen es bisher quasi keine Therapieoption mehr gab. Es konnten höhere Ansprechraten bei sehr langen Remissionsdauern gezeigt werden, die im Vergleich zu den Vortherapien besser waren und auch zu den Vergleichen, die sozusagen noch im experimentellen Setting übrig waren. Das resultiert in einem verlängerten Gesamtüberleben.

In der Zulassungsstudie, die Herr Kandlbinder eben schon genannt hat, die 312-0116, bei vorbehandelten CLL-Patienten, sind Patienten eingeschlossen worden, die als austherapiert galten. Warum? Erst einmal waren das sehr alte Patienten. Sie waren im Durchschnitt 72 Jahre alt. Die klassischen CLL-Studien, die großen Studien CLL8, CLL10, ja, auch die deutsche Studiengruppe, haben Patienten eingeschlossen, die im Durchschnitt 64, 65 Jahre alt sind. Das sind nicht die typischen CLL-Patienten. Die Erstdiagnose liegt bei ungefähr 71 Jahren. Was ist mit 71 Jahren? Da liegen zum Teil sehr große Komorbiditäten vor. Die kann man ebenfalls in einem Tool, der von der deutschen Studiengruppe entwickelt worden ist, mittels eines sogenannten CIRS-Score messen. Dieser CIRS-Score gibt Punkte für unterschiedliche Organsysteme. Je mehr Organsysteme und je deutlicher Organsysteme betroffen sind, desto mehr Punkte resultieren in diesem CIRS-Score. Man hat definiert, dass ein CIRS über 6 bedeutet, dass der Patient viele Komorbiditäten hat, es sozusagen ein fragiler Patient ist. Über 6 ist sozusagen die Grenze. In der Studie von Idelalisib, bei diesen 71 Jahre alten Patienten, hatten die Patienten durchschnittlich einen CIRS-Score von 8. Zusätzlich

hatten 83 Prozent dieser Patienten noch eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion und die meisten auch noch eine eingeschränkte Knochenmarksreserve. Das heißt, die hatten alle im Durchschnitt drei Vortherapien bekommen, hatten also viel Chemotherapie und Antikörper gesehen, die wiederum zu einer Verschlechterung von Knochenmarksreserve und Nierenfunktion geführt haben. Zusätzlich hatte ungefähr die Hälfte der Patienten, 42 Prozent, ein sogenanntes Hochrisikoprofil, das heißt eine genetische Veränderung, Deletion 17p oder TP53-Mutation, die per se ein Ansprechen auf eine Therapie gerade in einer solchen Linie stark limitieren.

Diese Patienten mussten in eine klinisch randomisierte Studie gebracht werden, die auch ethisch vertretbar ist. Es ist schwer, einen Partner zu finden, einen Komparator zu finden. Chemotherapie kommt für diese Patienten aufgrund der eben genannten Begleitumstände nicht mehr infrage. Das heißt, es muss sich trotzdem um eine antineoplastische Therapie handeln, wo nur noch Antikörper zur Verfügung stehen, das Rituximab oder das Ofatumumab. Da hat man sich mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA zusammengesetzt und hat das beraten. Da ist ganz klar herausgekommen, dass Rituximab ein geeigneter Komparator und letztendlich Partner für Idelalisib darstellt, da es sowohl von den NCCN-Guidelines, inzwischen auch von den DGHO-Guidelines für diese Patienten empfohlen wird. Zum Zweiten ist es auch relevant, weil es keine Alternativen gibt. Der Behandlungsalltag sagt, Marktforschungsstudien, dass ungefähr 20 Prozent der Patienten mit Rituximab mono auf der dritten Linie behandelt werden, und es gibt keinen Standard mehr.

Wie wird das empfohlen? Es wird in einer intensivierten Dosierung empfohlen. Das heißt, dass man möglichst hoch hineingeht, um PFS und Ansprechen zu optimieren und das zusammen mit einer weiteren Supportivtherapie zu geben. Insofern stellt das Best Supportive Care im Sinne einer patientenindividuell optimierten Therapie dar.

Aufgrund der überragenden Wirksamkeitsergebnisse – Herr Kandlbinder hat es eben schon gesagt – und hochsignifikantem progressionsfreiem Überleben und guten Ansprechraten wurde diese Studie vorzeitig abgebrochen. Diese Effekte waren so nicht zu erwarten gewesen. Die europäische Zulassungsbehörde wertet diese Studienergebnisse deswegen als höchst relevant, vor allem weil sie konsistent über all diese Subgruppen hinweg gezeigt werden konnten, also genauso für die Patienten mit dieser Hochrisikokonstellation, 17p-deletierte Patienten, TP53-mutierte Patienten. Das macht es wirklich besonders. Noch einmal: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft schreibt, dass für Idelalisib die Subgruppenanalysen des PFS bemerkenswert sind.

Genau diese bemerkenswerten Daten, wohlgemerkt: bei vorbehandelten Patienten, haben die Zulassungsbehörde dazu bewogen, das zusammen mit limitierten Daten aus einer ein-armigen Phase-II-Studie bei nicht vortherapierten Patienten, auch wieder in Kombination mit Rituximab, heranzuziehen, um eine Zulassung für Hochrisikopatienten in der ersten Linie zu ermöglichen. Das war von uns so gar nicht beantragt worden.

Was man dazu vielleicht auch noch sagen sollte, ist, dass sowohl das Ansprechen als auch die progressionsfreie Zeit bei den vorbehandelten Patienten länger waren als in den publizierten Studien in der ersten Linie, zum Beispiel beim Rituximab-sc, die große CLL8-Studie von Herrn Hallek – dort sind auch Hochrisikopatienten in der ersten Linie eingeschlossen worden – oder in der Bendamustin-Rituximab-Erstlinien-Studie, auch von der deutschen Studiengruppe, diese CLL10; auch dort waren Patienten der ersten Linie eingeschlossen.

Die hatten ein kürzeres und schlechteres Ansprechen als die Patienten in der vierten Linie in der Idelalisib-Studie.

Kommen wir noch zum follikulären Lymphom. Im Prinzip haben wir dort eine sehr ähnliche Situation, auch eine rezidivierende Erkrankung, wo es in der ersten und zweiten Linie Standards gibt. Ab der dritten Linie gibt es keine Therapiestandards mehr. Auch hier haben wir die Gesetzmäßigkeit der abnehmenden Remission, abnehmendes Ansprechen. Es gibt im Prinzip ab einem bestimmten Zeitpunkt keine Behandlungsoption mehr. Die beiden Klassiker in dieser Therapie sind Antikörper und alkylierende Substanzen. Hier hat Gilead eine Studie für Patienten aufgesetzt, die refraktär sind, die kein Ansprechen oder Ansprechen unter einem halben Jahr auf CD20-Antikörper und auf eine alkylierende Substanz haben, das heißt zum Beispiel auf Bendamustin oder Cyclophosphamid; das sind beides alkylierende Substanzen, das sind die beiden Hauptbestandteile in den unterschiedlichen Kombinationen, die bei dieser Erkrankung eingesetzt werden. Das heißt diese Patienten haben faktisch auf keine Therapie mehr angesprochen. Dieses Dilemma zeigt sich auch in der Studie selber. Wenn Sie sich nämlich die 125 Patienten ansehen, die in dieser einarmigen Studie eingeschlossen worden sind, sehen Sie, dass es 47 unterschiedliche Vortherapien in der letzten Linie vor Studieneinschluss gegeben hat. Das zeigt die Ausweglosigkeit in dieser Situation für die Patienten.

Dieses heterogene Vorgehen und die wahrscheinlich ungenügende oder fehlende Wirksamkeit der bisher eingesetzten Therapien verdeutlichen den dringenden Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für diese schwerkranken Patienten. Das ist auch der Grund, warum die Zulassungsbehörde explizit diese einarmige Studie genehmigt hat und auch die Zulassung bereits auf der einarmigen Studie basiert hat, ohne auf die Ergebnisse der bereits laufenden Phase-III-Studien zu warten.

Unter anderem stützt sich die Zulassung auf den Vergleich des progressionsfreien Überlebens unter Idelalisib gegenüber der Vortherapie. Das ist ein Vergleich, der gemäß der Anti-Cancer-Guideline der europäischen Zulassungsbehörde nur dann vom Hersteller gefordert wird, wenn dramatische Effekte vorliegen. Die will ich Ihnen kurz aufzeigen. Im Median betrug das progressionsfreie Überleben unter Idelalisib nach vier Vortherapien 11 Monate gegenüber 5,1 Monaten mit der Vortherapie. Die Ansprechrate lag mit 54 Prozent gegenüber 36 Prozent unter der Vortherapie ebenfalls deutlich höher. Wenn man jetzt wieder berücksichtigt, dass die progressionsfreie Zeit und auch das Ansprechen von jeder Linie immer geringer wird, sieht man auch hier wieder den Durchbruch dieser Therapie, dass sozusagen die Gesetzmäßigkeit – Abnahme der Remission, Abnahme des Ansprechens – durchbrochen wird, in diesem Fall PFS verdoppelt wird. Das heißt, diese Kurve nach unten geht wieder hinauf.

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass mit Idelalisib sowohl nicht vorbehandelte als auch vorbehandelte CLL-Patienten und auch intensiv vorbehandelte Follikuläre-Lymphom-Patienten eingeschlossen worden sind, für die es im Grunde keine Behandlungsoption mehr gab und für die dramatische Effekte gezeigt werden konnten. Vor dem Hintergrund, dass es sich hierbei um ein seltenes Leiden handelt mit einem hohen ungedeckten Bedarf, wurde die Zulassung für Idelalisib auf der Basis der bestmöglichen vorliegenden Evidenz erteilt. Das heißt, es wurde keine Notwendigkeit gesehen, auf die Ergebnisse weiterer Daten aus laufenden Phase-III-Studien zu warten.

Nach Ansicht von Gilead ist die vorgelegte Evidenz ausreichend und geeignet, um den Nutzen und insbesondere den Zusatznutzen von Idelalisib zu belegen. Denn Idelalisib durchbricht die Gesetzmäßigkeit, dass Patienten mit jeder weiteren Therapie schlechter und kürzer auf die Therapie ansprechen.

Im Weiteren würde ich gerne die drei Themen adressieren, die Herr Kandlbinder eben schon genannt hat, und auch auf die Punkte, die Sie, Herr Hecken, eingangs genannt haben, eingehen.

Erstens. Die Zulassungsstudie 116 zur vorbehandelten CLL ist geeignet, den Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care zu belegen. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die innerhalb von 24 Monaten einen Progress hatten, das heißt refraktäre Patienten und früh rezidivierende Patienten. Mit dem Einschluss der Patienten in die Studie wurde sichergestellt, dass Rituximab mono für diese Patienten eine geeignete Therapie darstellt. Zusammen mit der Gabe weiterer Begleittherapien, die in dieser Studie explizit erlaubt und erwünscht waren, wurde insofern Best Supportive Care im Sinne einer patientenindividuell optimierten Therapie in der Studie adäquat umgesetzt.

Zweitens. Im Anwendungsgebiet des doppelrefraktären folliculären Lymphoms ist es richtig und die einzige Möglichkeit, vergleichende Daten zur Vortherapie darzustellen und auch deskriptive Daten von anderen experimentellen Therapien in dieser Situation heranzuziehen. Es handelt sich hier um ein sehr kleines Anwendungsgebiet mit sehr kleinen Patientenzahlen ohne Behandlungsempfehlungen und ohne Therapiestandards. In der Zulassungsstudie wurde ein solch schwer erkranktes doppelrefraktäres Patientenkollektiv erstmals systematisch in einer klinischen Studie untersucht.

Drittens. CLL-Hochrisikopatienten, also die Patienten mit den genetischen Risikofaktoren, sprechen nicht oder nur sehr schlecht auf bisher verfügbare Therapien an. Die Überlebenszeit ist kurz, und der medizinische Bedarf ist groß. Deshalb rechtfertigt es das Heranziehen aller verfügbaren Daten zu den Hochrisikopatienten unabhängig von der Therapielinie zur Ableitung des Zusatznutzens. Auch ein deskriptiver Vergleich mit anderen Wirkstoffen liefert hier weitere Erkenntnisse zur Aktivität von Idelalisib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Krönig und Herr Kandlbinder. Sie hatten mehrere Referenzadressen zu Beginn Ihrer Ausführungen genannt, die hochangesehene US-Krebsgesellschaft, die FDA, die EMA, dann den National Health Service. Sie hatten unter anderem auch die DGHO und die AkdÄ genannt. Die DGHO hat, unmittelbar nachdem Ihr Produkt auf den Markt kam, die Leitlinien angepasst. Die AkdÄ soll in einem eilig publizierten Newsletter eine positive Einschätzung abgegeben haben. Nun haben wir DGHO und AkdÄ hier. Insofern wäre mein Anliegen, dass zunächst, bevor wir in die Frageunde gehen, die AkdÄ, Herr Ludwig oder Frau Hübner, und dann die DGHO, Herr Wörmann, ihre Einschätzungen abgeben. Wenn ich das richtig sehe, hat die AkdÄ zum einen im Anwendungsgebiet 1 die Unterteilung in vier Teilpopulationen als nicht adäquat angesehen. Sie kommen in ihrer Bewertung dazu, dass sie nur für das Anwendungsgebiet 2 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sehen. Im Anwendungsgebiet 3 sehen sie aufgrund der fehlenden Evidenz keinen Zusatznutzen, was erstaunlich ist, weil es einen Widerspruch gibt zwischen der Stellungnahme der AkdÄ und der der DGHO. Die AkdÄ weist darauf hin, dass die FDA auf schwerwiegende, teilweise sogar tödlich verlaufende Nebenwirkungen unter der Therapie hingewiesen habe, während die Deutsche Gesellschaft für

Hämatologie und Medizinische Onkologie sagt, die Nebenwirkungen seien gut überwachbar und beherrschbar. Die DGHO kommt im Prinzip beim Anwendungsgebiet 1 und 2 zu dem Ergebnis, dass eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens zum jetzigen Zeitpunkt vor allem aufgrund von Diskrepanzen zwischen den vorliegenden Studiendaten, der Zulassung und den Vergleichskriterien des G-BA nicht möglich wäre, und sieht im Anwendungsgebiet 3 bei mehr als 50 Prozent der Patienten eine Remission, sagt aber gleichwohl, dass der Zusatznutzen auf der Basis einer Phase-II-Studie nicht zuverlässig quantifiziert werden kann. – Das ist ein bisschen weniger als das, was eben vom pharmazeutischen Unternehmer vorgetragen worden ist. Deshalb wäre mein Anliegen, damit wir das zusammen diskutieren können, wenn vielleicht Herr Ludwig oder Frau Hübner und dann Herr Wörmann etwas sagen könnten. – Herr Professor Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. Ich würde ganz gerne zwei Vorbemerkungen machen. Die erste Vorbemerkung betrifft einen peinlichen Fehler, der uns unterlaufen ist, Gott sei Dank das erste Mal. Im Fazit sollte „1b“ anstelle von „2“ stehen. Es steht „2“ da, und es sollte „1b“ stehen. Das ist ein Fehler, der ein bisschen dem Zeitdruck geschuldet ist, unter dem diese Stellungnahmen von uns erstellt werden. Ich muss mich ausdrücklich dafür entschuldigen. Das heißt, wir sehen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Subgruppe 1b und nicht für 2. Das macht auch Sinn, weil die Gruppe 2 in der klinischen Studie gar nicht untersucht wurde und wir keine Aussage dazu treffen können.

Die zweite Vorbemerkung. Ich freue mich natürlich immer, wenn für unser Produkt Werbung gemacht wird, Herr Krönig, in diesem Fall *Neue Arzneimittel*. Das ist für mich Premiere gewesen. Trotzdem war die Darstellung ein bisschen selektiv – wenn ich das anmerken darf. Wir haben gesagt, wir sehen es als eine gut wirksame Therapieoption für eine Untergruppe, nämlich die mit ungünstigen zytogenetischen Merkmalen und Vorbehandlung, und haben ansonsten auch in unserem Produkt *Neue Arzneimittel* auf die Probleme hingewiesen, die wir ausführlicher in unserer Stellungnahme dargestellt haben. Das würde ich gerne kurz beginnen, und Frau Dr. Hübner wird etwas zu Nebenwirkungen und Lebensqualität sagen.

Ich glaube, jeder Hämatologe freut sich, wenn er eine neue Wirkstoffklasse bekommt. In diesem Fall ist es sicherlich eine sehr interessante Wirkstoffklasse. Das ist vom Hersteller ausführlich dargestellt worden. Das sehe ich ganz genauso. Aber gleichzeitig sind wir natürlich für die Verordnung im Alltag auf einigermaßen fundierte Daten angewiesen. Gerade das kritisieren wir in unserer Stellungnahme.

Ich fange an mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir glauben, dass die Subgruppen 1a bis 1c extrem heterogen sind. Ich werde hierauf nicht eingehen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie – ich darf sagen, wir haben fünf Experten einbezogen, die alle über eine mehr als 20-jährige Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung verfügen; die sehen es genauso – ist aus unserer Sicht für die Untergruppen 1b und 1d nicht die Best Supportive Care, sondern die patientenindividuell optimierte Therapie. Es tauchten viel die Begriffe „austherapiert“ und „ausweglose Patienten“ auf. Ich darf nur daran erinnern, dass in der Zulassungsstudie ein Drittel einen Karnofsky-Index von über 90 Prozent hatten und 76 Prozent über 80 Prozent. Das sind also keineswegs Patienten, die man nicht mit anderen Therapieoptionen behandeln kann.

Unsere konkreten Kritikpunkte beziehen sich einmal auf die Einschlusskriterien. Wir glauben, dass der CIRS – das haben wir sehr ausführlich dargestellt – wenig geeignet ist, diese Population zu identifizieren. Der Wert ≥ 6 wird von wenigen Krankheitsbildern erreicht. Patienten,

die diesen CIRS von ≥ 6 haben, sind durchaus geeignet für andere Therapien, die laut Leitlinien reichlich zur Verfügung stehen. – Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt. Das Design der Studie – da gebe ich Ihnen natürlich recht, und da liegt die Schuld wahrscheinlich weniger beim Hersteller als bei der europäischen Zulassungsbehörde, der EMA, und bei der FDA – halten wir für nicht akzeptabel. Wir glauben nicht, dass eine Rituximab-Monotherapie in dieser Studie ein geeigneter Vergleichsarm ist. Ich glaube allerdings auch nicht, dass Marktforschungsanalysen für die Auswahl eines Vergleichsarms richtungsweisend sein sollten. Ich glaube, wir sollten uns da auf die vorhandene Evidenz aus anderen Studien stützen. Das – das wissen alle hier im Raum – hat dazu geführt, dass Rituximab in Europa bisher keine Zulassung als Monotherapie hat. Ein Patientenkollektiv, das zu weit über 90 Prozent mit Rituximab vorbehandelt ist und darunter refraktär war oder rezidierte, ist mit einer Monotherapie mit Rituximab nicht gut behandelt. Das haben wir aber ausführlich dargestellt.

Wir glauben auch, dass es eine Vielzahl offener Fragen gibt. Deswegen sind wir besorgt über die Zunahme der beschleunigten Zulassung gerade für onkologische Wirkstoffe oder der Breakthrough Designation in den USA, weil keineswegs garantiert ist, dass diese offenen Fragen in einem vernünftigen Zeitraum durch weitere Studien so schnell beantwortet werden, dass wir für unsere tägliche Praxis daraus die entsprechenden Schlüsse ziehen können.

Vor diesem Hintergrund sind wir mit Ausnahme von 1b, wo wir glauben, dass es eine Untergruppe gibt, auf die wir auch in den *Neuen Arzneimitteln* hinweisen, nämlich Patienten, die entweder vorbehandelt sind und dann rezidiert sind und zytogenetisch ungünstige Aberrationen haben, nicht überzeugt, dass derzeit der Zusatznutzen belegt ist.

Ich würde gerne zunächst an Frau Hübner übergeben, dass sie sich zur Frage der Nebenwirkungen und der Lebensqualität, die bei diesem Kollektiv – das Durchschnittsalter haben wir gehört, 71 Jahre –, Patienten, die eine Vielzahl von Komorbiditäten haben, eine Vielzahl anderer Medikamente bekommen und dementsprechend für ein Arzneimittel, das Interaktionen aufweist, sehr vulnerabel ist, aus Sicht der AkdÄ kurz äußert.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ich glaube, das Wesentliche ist gerade schon zusammengefasst worden. Wir haben einen fraglichen Nutzen bei einem unzweifelhaft absolut neuen Wirkprinzip. Die Frage ist: Was wissen wir über den möglichen Schaden bei den Patienten? Sie haben es ausgeführt: Intendiert ist eine Patientengruppe, die tatsächlich mit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung ohne alternative onkologische Therapie dasteht. Was mir in der Studie fehlt, ist ein Kontrollarm, bei dem eine wirklich gute Palliativmedizin getestet wurde. Denn wir wissen, dass die häufig lebensverlängernd wirkt. Das ist mittlerweile in verschiedenen Settings nachgewiesen. Es wäre zumindest ein denkbarer Kontrollarm.

Der zweite Punkt ist tatsächlich: Ist die Gruppe, die hier in der Studie präsentiert wird, wirklich das, was jetzt kolportiert wird, also weit fortgeschrittene, sehr fragile Patienten? Nach den Daten dort eher nicht, wie Herr Ludwig das schon ausgeführt hat. Gehen wir aber einmal davon aus, dass diese Patienten tatsächlich behandelt werden. Dann bedeutet das für uns, dass wir uns sehr wohl um die Nebenwirkungen kümmern müssen. Da ist bei der FDA einiges sehr Substanzielles auch mit tödlichen Verläufen zu finden, was sicherlich bei einer hoch vulnerablen Patientengruppe sehr viel schwerer ins Gewicht fällt, als wenn ich relativ fitte Patienten nehme, die das aushalten und wo ich früh genug auf die Bremse treten kann.

Ein weiterer Punkt ist: Wenn ich dieses weit fortgeschrittene Patientengut habe, dann haben die ihre Komorbiditäten. Es ist dem Paper nicht so ganz zu entnehmen, wie es dort verteilt war. Aber wir müssen davon ausgehen, dass der durchschnittliche über 70-Jährige in Deutschland sieben bis acht weitere Medikamente einnimmt. Wenn man sieht, dass das Medikament über eine Enzymgruppe metabolisiert wird, die fast auch für die Metabolisierung aller dieser gängigen anderen Medikamente zuständig ist, die ich bei diesen Patienten aber nicht einfach absetzen kann, dann müssen wir damit rechnen, dass im realen Einsatz völlig andere Wechselwirkungen und damit Nebenwirkungen auftreten. Hier wissen wir wenig.

Hinzu kommt, dass zumindest nach der Publikation zu dem Zeitpunkt, wo die Auswertung stattfand, die meisten Patienten erst wenige Wochen behandelt waren. Das heißt, wir wissen nicht, was langfristig ist. Aber den FDA-Unterlagen ist zu entnehmen, dass ein Großteil der schwerwiegenden Nebenwirkungen erst in der langfristigen Anwendung kommt. Somit haben wir es auch hier mit einer Blackbox zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Erläuterungen. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Gelegenheit, uns kurz zu äußern. – Ich glaube, dass wir es relativ übersichtlich gestalten können. Wir haben hier eine Substanz, die eine Remissionsratenverbesserung hat, die Sie hier noch nicht gesehen haben. In den letzten vier Jahren, die ich überschaue, ist ein Sprung von 12 oder 15 auf 75 Prozent noch nicht verhandelt worden. Das betrifft auch das progressionsfreie Überleben. Hazard Ratio bei Remissionsraten und bei progressionsfreiem Überleben von Werten um 0,2 sind, glaube ich, hier noch nicht gewesen. Das nächste Präparat, das dies liefert, ist Ibrutinib. Da haben Sie gerade das Stellungnahmeverfahren gehabt. Das ist schon spektakulär. Ich glaube, die Aufgabe, die wir hier sehen, ist: Wie können wir vermitteln, auch messbar, berechenbar vermitteln, dass das wirklich ein Vorteil ist und nicht nur so aussieht, wie wir es erleben?

Ich würde mich gerne – das haben wir in der Stellungnahme gesagt – auf Patienten mit refraktärer CLL konzentrieren, auf Patienten, die keine Chemoimmuntherapie bekommen können, und auf Patienten mit Deletion 17p. Die anderen würde ich nicht intensiv diskutieren. Da gibt es Alternativen. Da würden wir dieses Präparat nicht einsetzen.

Das erste Problem ist, glaube ich, ein hausgemachtes. Das muss ich Ihnen jetzt leider sagen. Herr Ludwig hat es schon geäußert. Ich glaube, dass die ZVT nicht perfekt festgelegt worden ist. Best Supportive Care ist nicht gleich patientenindividuell optimierte Therapie. Das ist eine Steilvorlage für die, die sich in Behörden das auf den Buchstaben genau anschauen. Sie haben geschrieben, das ist nicht so. Wir wissen, dass es nicht so ist. Dann kann man zwar sagen, Rituximab ist nicht schlechter als Best Supportive Care, aber eigentlich ist Rituximab mehr als Best Supportive Care. Bei Autoimmunphänomenen ist es eine Standardtherapie. Das klinische Bild verbessert sich. Es ist mehr als rein Best Supportive Care. Ich glaube, das muss korrigiert werden.

Der zweite formale Punkt ist: Ich glaube, Sie müssen sehen, dass Sie die drei Substanzen, die wir jetzt haben – das Obinutuzumab haben Sie gerade bewertet, das Ibrutinib ist im Stellungnahmeverfahren und Idelalisib –, unter einen Hut bekommen. Es gibt keine Head-to-Head-Vergleiche. Wir haben uns bei der DGHO entschieden, alle drei als mögliche Optionen aufzuführen, weil es im Moment keine vergleichenden Studien gibt und wir nicht wissen, wer besser darauf anspricht. Unglücklicherweise sind zwei dieser Verfahren im Orphan-Drug-

Status und eines nicht. Idelalisib hat es nicht. Trotzdem muss ein etwa gleiches Bewertungsverfahren dabei herauskommen.

Mein Vorschlag wäre, so etwas wie ein Addendum hinzubekommen. Ich glaube, dass die ZVT korrigiert werden muss. Man sollte sich auf die Patienten konzentrieren, die ich gerade definiert habe, die wirklich krank sind.

Bezüglich der Nebenwirkungen: Studiendaten und FDA sind das eine. Sie haben heute ein ganz ungewöhnliches Panel an Experten, die wahrscheinlich in Deutschland die meisten Patienten aus den Unikliniken München, Ulm, Charité, Gießen behandelt haben. Über Nebenwirkungen können wir uns direkt beraten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Ich schaue in die Runde: Bänke, IQWiG, Fragen zu dem, was wir bis jetzt gehört haben? – Bitte schön, Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe eine Frage. Die Rituximab-Second-Line-Therapie ist off label, aber wohl Standard. Sehen Sie das auch so? Machen Sie das in den Kliniken? Ist das üblich?

Das Zweite. Wenn ich den CIRS-6 so ansetze, kritisieren Sie, Herr Ludwig, dass das sehr niedrig gewählt ist. Aber auf der anderen Seite entstehen die möglichen Nebenwirkungen aus Komorbiditäten, möglicherweise mit dem Cytochrom-Verstoffwechslungsweg. Damit könnte man leben, wenn man weiß, dass das ein Problem ist, und die Dosis der Begleitmedikation einfach anpasst. Ist diese Wahl, ist dieses CIRS-6 vielleicht deswegen so, damit man weniger Komorbiditäten dabei hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Herr Wörmann hat es angedeutet, heute sitzen viele Experten hier. Ich äußere mich einmal für meine Klinik. In dieser Situation ist Rituximab-Monotherapie bei der CLL definitiv nicht Standard, in keiner Weise. Dafür gibt es aus meiner Sicht sehr gute Gründe. Rituximab hat eine lange bewegte Geschichte hinter sich. Bei der CLL ist es letztlich erst in der Kombination mit FCR, also Fludarabin-Cyclophosphamid, zum Standardmedikament geworden, aber nicht als Monotherapie bei über 90 Prozent vorbehandelten Patienten mit Rituximab. Ich hoffe und gehe davon aus, dass es die Kollegen auch so sehen.

Die zweite Frage mit dem CIRS: Das ist ja ein Problem. Es gab drei, es gab den CIRS, es gab das Kreatinin und die Myelotoxizität. Alle drei Kriterien sind aus der klinischen Praxis heraus nach meinem Dafürhalten nicht geeignet, um eine Population zu identifizieren, die nicht mit anderen Therapiemöglichkeiten, -optionen in der Zulassungsstudie noch hätten behandelt werden können. Das heißt, ich glaube, dass die Einschlusskriterien dort sehr liberal gewählt wurden. Dann muss man natürlich noch wissen, dass eine Vielzahl von Zentren beteiligt war. Wenn man sich die Heterogenität der Entscheidungen vorstellt, die auch Marktforschungsuntersuchungen gezeigt haben, sowohl beim follikulären Lymphom als auch bei der CLL, kann man davon ausgehen, dass natürlich eine subjektive Note sehr stark bei der Frage eine Rolle gespielt hat: Ist dieser Patient refraktär oder früh rezidiert und kann nur im Rahmen dieser Studie behandelt werden, oder gibt es für ihn nicht auch andere Therapieoptionen? Ich zumindest kann weder bei der Studie zu CLL noch zu follikulärem Lym-

phom ausschließen, dass dort sehr willkürliche Entscheidungen getroffen wurden, welche Patienten am Ende in der Studie behandelt wurden und welche nicht.

Ihre Frage aus meiner Sicht klar beantwortet: Weder CIRS noch diese beiden anderen Kriterien sind ausreichend, um zu sagen: Dieser Patient hätte nicht durchaus auch eine andere im weitesten Sinne, wie es hier definiert war, antineoplastische Therapie erhalten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hiddemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hiddemann (GLSG): Zu der Frage, ob Rituximab Standardtherapie in der von Ihnen geschilderten Situation ist, muss ich ganz klar in Übereinstimmung mit Herrn Ludwig sagen: sicher nicht. Die Frage ist nur: Was ist Standard? Ich glaube, es gibt für diese Situation keinen Standard, sondern es gibt eine individualisierte Therapie. Wenn man sich überlegt: Was habe ich für Optionen?, dann kann das Chlorambucil sein, das kann Fludarabin sein, das kann Bendamustin sein, je nachdem, was der Patient vorher bekommen hat. Auf jeden Fall wird es eine Therapie sein, die durchaus Nebenwirkungen mit sich bringt, oder es ist tatsächlich Best Supportive Care in dem Sinne, dass man lediglich Komplikationen behandelt. Es ist eine sehr heterogene Ausgangslage.

Wenn man das akzeptiert und anschaut, welche Ergebnisse Idelalisib in dieser Situation, bei diesen Patienten gebracht hat, dann kann ich mich nur dem Votum von Herrn Wörmann anschließen: Die Daten sind schon sehr überzeugend in Bezug auf die Ansprechrate und auch auf die Dauer des Ansprechens bei diesen Patienten. Ich kann die Bemerkung von Frau Hübner nicht ganz nachvollziehen, dass es massive Nebenwirkungen unter der Therapie mit Idelalisib geben soll, die in nennenswertem Umfang auftreten. Wir haben selber begrenzte Erfahrungen mit der Substanz. Die Hauptnebenwirkung ist das spätere Eintreten von Diarrhö, es gibt natürlich auch eine gewisse Beeinträchtigung der Hämatopoese, aber sonstige weitere, schwere, der Substanz unmittelbar zuzuordnende Nebenwirkungen haben wir selber nicht gesehen. Es ist bei dieser Patientengruppe sehr schwer, dazwischen zu differenzieren, weil eine CLL, die weit fortgeschritten ist, eine Krankheit ist, die voller Komplikationsmöglichkeiten ist, seien es schwere Infektionen, Blutungen, was auch immer. Ich denke, dass die Sorge, dass man Nebenwirkungen noch nicht gut abschätzen kann, die gravierend sein sollen, gerade im Hinblick auf die Patientengruppe, über die wir hier reden, eher hintanzustellen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hiddemann. – Jetzt hat sich Herr Professor Rummel gemeldet. – Ich erwähne für das Protokoll, dass Herr Professor Dreyling um 10.17 Uhr gekommen ist, damit wir das entsprechend vermerkt haben. – Bitte schön, Herr Professor Rummel.

Herr Prof. Dr. Rummel (Uniklinik Gießen): Ich spreche auch für die Studiengruppe indolente Lymphome, die StiL, in Deutschland. Bei CLL würde ich gerne die Bemerkung von Herrn Wörmann verstärken. Immerhin ist Rituximab eine Therapie, auch wenn sie in Deutschland in dieser Situation nicht zum Standard gehört. Aber wie Herr Hiddemann sagt: Letztendlich gibt es keinen guten definierten Standard in dieser klinischen Situation. Rituximab ist immerhin in dieser Situation nicht sehr toxisch, hat aber eine gewisse Wirksamkeit. Deswegen glaube ich – was Herr Wörmann gesagt hat, ist wichtig –, es ist mindestens Best Supportive Care, wenn man wenigstens Rituximab macht.

Das andere, was mir am Herzen liegt – diese Bemerkung ist mir auch in den Kopf gekommen –, ist, dass bei der Gruppe mit follikulärem Lymphom, die besonders fragil ist, Todesfälle berichtet werden. Das ist sehr schwerwiegend in der Interpretation. Ich sehe das anders. In der Situation, in der Patienten im Median vier Therapien haben, selbst wenn sie noch einen guten Allgemeinzustand haben, aber auf die Therapie nicht mehr ansprechen, ist jede weitere Therapie, die sie machen, mit Nebenwirkungen, auch tödlichen Komplikationen, assoziiert. Insofern sehe ich es nicht als etwas außergewöhnlich Negatives, dass bei einer so refraktären Patientengruppe wie die mit follikulärem Lymphom auch Todesfälle aufgetreten sind, aber andererseits finde ich eine 57-prozentige Ansprechrate, wenn die vorherigen Therapien alle nicht mehr gewirkt haben, sehr eindrucksvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Krönig, bitte.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Ich wollte zwei Punkte, die gerade angeführt worden sind, aufgreifen. Das eine ist Rituximab als Vergleichsarm, das Zweite waren die Nebenwirkungen. Weil Herr Rummel gerade noch bei den Nebenwirkungen war: Es ist so, dass das Label in den USA eine sogenannte Black Box Warning hat. Das ist zum Ersten keine Besonderheit bei onkologischen Produkten bei der FDA. Auch Rituximab zum Beispiel hat eine Black Box Warning bei der Zulassung bekommen. Es ist so, dass diese sogenannten fatalen Ereignisse unter 1 Prozent waren, dass man die zum Teil nicht richtig zuordnen kann. Wir wissen zum Beispiel, einmal steht drin: fatales Ereignis durch Darmperforation. Wir wissen inzwischen, dass dieser Patient mehrere andere Tumore, auch im Bereich des Darms, hatte. Es ist so, bei dieser stark vortherapierten kranken Patientenpopulation, bei diesen wenigsten Patienten – wir reden von 125 Patienten bei dem follikulären Lymphom und von 220 Patienten in der Phase III bei der CLL –, ist es schwer, diese Ereignisse genau zuzuordnen oder zu rechtfertigen, wenn es um die Diskussion mit der FDA geht. Das heißt, bei uns hat es keine große Verwunderung gegeben, dass diese Gruppe die Black Box Warning bekommen hat. Zudem muss man sagen, dass die EMA dem nicht gefolgt ist. Wir in Europa haben keinen solchen Warnhinweis. Es ist durchaus anders beurteilt worden.

Das Zweite betrifft Interaktionen usw. Es gibt keine Kontraindikation in der Zulassung für dieses Medikament. Das heißt, es gibt sozusagen Hinweise, dass man mit der Dosierung – so wie Sie es auch schon gesagt haben – Anpassungen machen muss, aber es gibt keine Kontraindikation für Idelalisib. Ich denke, das ist auch noch ein wichtiger Punkt.

Was auch noch ein wichtiger Punkt ist, nochmals: wenige Patienten. Es müssen mehr Daten erhoben werden für diese Patienten. Es ist eine frühe Zulassung aufgrund der guten Daten, aber die Daten sind letztendlich noch nicht so reif. Deshalb werden global weitere Studien durchgeführt. Auch in Deutschland wird eine nicht interventionelle Safety Study, eine PASS, mit 300 Patienten durchgeführt, mehr, als wir in den Zulassungsstudien hatten. Da werden wir Erkenntnisse über weitere Daten bekommen.

Das Zweite zu Rituximab als Vergleichsarm. Da ist die Frage zu stellen: Was ist ein guter Vergleichsarm für diese Therapie bei diesen vortherapierten Patienten? Vorhin kam: Chlorambucil zum Beispiel. Wir wissen, dass Chlorambucil bei diesen Patienten wahrscheinlich in der Vortherapie schon häufiger eingesetzt worden ist, also alkylierende Substanzen. Das heißt, das Ansprechen ist schon deutlich reduziert, bei einer sehr hohen Hämatotoxizität.

Die Infektionsrate: Bei einer Second-Line-Studie waren 47 Prozent Infektionsrate Grad III/IV, 26 Prozent Grad III/IV Neutropenie. Das heißt, sind alle diese Patienten, die in die Studie

eingeschlossen worden sind, wirklich geeignet, diese Therapie zu bekommen? Man hat gesagt, wir wollen eine Therapie, die die Hämatotoxizität, also die Chemotherapie Nebenwirkungen, nicht hat, das sind Antikörper. Ob wir Ofatumumab oder Rituximab nehmen, die sind beide nicht zugelassen. Als die Studie designet wurde, war auch Ofatumumab nicht zugelassen. Was auch noch zu berücksichtigen ist: Wir haben über Ibrutinib schon gesprochen; da ist der Vergleichsarm Ofatumumab. Ofatumumab ist nur für Alemtuzumab-refraktäre Patienten – Alemtuzumab ist ein Medikament, das bei uns auch nicht zugelassen ist – und für Fludarabin-refraktäre Patienten zugelassen, das heißt, für eine ganz kleine Patientenpopulation, die sozusagen nur einen Bruchteil unserer Patientenpopulation und im Übrigen auch der Ibrutinab-Population darstellt. Das heißt, es gibt in diesem Setting keinen Standard, keine zugelassene Therapie. Ich denke, das sollte man einfach berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Vielleicht passt meine Frage jetzt ganz gut. Professor Ludwig von der AkdÄ sprach von Lebensqualitätsdaten. Vielleicht in Ergänzung zu den Nebenwirkungen: Können Sie noch etwas zu den Daten zur Lebensqualität sagen, die Sie erhoben haben? Ein sekundärer Endpunkt war das ja. Und können Sie noch etwas zur Karnofsky-Einteilung sagen? Haben Sie auch den ECOG verwendet?

Frau Schmeding (Gilead Sciences): Zur Frage der Lebensqualität. Wir haben generische und spezifische Fragebogen mitlaufen lassen, den EQ-5D und den FACT-Lym bzw. den FACT-Leu für die leukämiespezifischen Fragen und die lymphomspezifischen Fragen. Das heißt, diese Fragebogen setzen sich zusammen aus einem FACT-G, der allgemein generelle Fragen abdeckt, und jeweils etwas zu den spezifischen Dingen. Für die CLL, also bei der Zulassungsstudie 116, konnte man für das funktionelle Wohlbefinden auch positive Ergebnisse feststellen. Insgesamt lässt sich über die Lebensqualität sagen, dass sich diese nicht verschlechtert hat. Das heißt, wir haben ein gleichbleibendes Bild, was bei diesen Patienten positiv zu werten ist, die insgesamt bereits schwerkrank sind. Was den ECOG anbetrifft, den haben wir nicht erfasst. Wir haben nur den Karnofsky-Performance-Scale, der sich aber in einen ECOG transformieren lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: So wie ich die Diskussion bisher verstehe, sehen die Fachgesellschaften den Stellenwert dieses Präparats unter der aktuellen Datenlage und einen potenziellen Zusatznutzen in einer eng begrenzten Patientenpopulation. In der Situation, in der wir jetzt sind, können wir aus den vorliegenden Daten diese Population beschreiben und damit auch den Zusatznutzen beschreiben. Herr Ludwig hat darauf hingewiesen, dass die Studie 116 eher nicht so schwer erkrankte Patienten einschließt; das erkennt man, wenn man in die Patientencharakteristika hineinschaut, also wahrscheinlich eher nicht diese Patientenpopulation. Herr Wörmann hat darauf hingewiesen, vielleicht mit einem Addendum zu einer Beschreibung dieser Population zu kommen. Für mich ist jetzt einfach die Frage und die Schwierigkeit: Wie soll ich diese Population aus dem vorhandenen Datenmaterial beschreiben, also aus der Studie, die die weniger schwer erkrankten Patienten einschließt, die zudem als Vergleichstherapie die Rituximab-Monotherapie hat, die in dieser Situation der Patienten in der Studie auch als nicht Standard beschrieben wurde? Wie sind die Vorstellungen, zu einer datengestützten Beschreibung des Zusatznutzens zu kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Die direkte Antwort dazu ist: Ich glaube, dass sich der größere Teil erfassen lässt. Rituximab würde ich am besten unterordnen unter eine Änderung der Vergleichstherapie in patientenoptimierte individuelle Therapie. Da kann man Rituximab gut unterbringen. Das ist potenziell remissionsinduzierend, aber eben doch nicht Best Supportive Care. Ich glaube, dass man das ändern muss.

Die anderen drei Gruppen kann man definieren, weil auch die Einschlusskriterien der Studie das hergeben. Wir können die 17p-Patienten definieren, wir können die definieren, die nicht mehr für Chemo geeignet waren, und wir können die Refraktären mit einem festen Zeitfenster anhand der Einschlusskriterien definieren. Ich glaube, dass man genau diese Gruppen festlegen und dazu Daten herausziehen könnte. Das behaupte ich, obwohl ich die Daten der Firma nicht habe, aber so ist die Arbeit im *New England Journal of Medicine* zu lesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Das Problem ist, wir haben diese Daten nicht. Es wurde zum Beispiel eine neue Subgruppenanalyse zu rezidivierenden Patienten vorgelegt, die aber den Zeitpunkt des Rückfalls nicht berücksichtigt. Das finde ich schwierig. Ich denke, die Gruppe ist dadurch nicht richtig definiert. Die Daten zu den Gruppen, die Sie beschreiben, liegen im Moment nicht vor.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann müssen die nacharbeiten! – Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sprechen das mit einer gewissen Gelassenheit aus, Herr Wörmann. – Frau Dr. Hübner.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Vielleicht noch mal zu den beiden Punkten Lebensqualität und Toxizität. Es ist insofern für uns sehr schwierig, überhaupt etwas zur Lebensqualität zu sagen, weil die Publikation an dieser Stelle fehlt. Möglicherweise sind gute Daten erfasst. Gerade haben wir gehört, dass sich nur bei den funktionellen Scores etwas geändert hat und der Rest gleichbleibend ist. Das lässt mich eher skeptisch sein. Denn allein dass es gleichbleibend ist, sagt nicht, dass die Therapie gewirkt hat, sondern dass sie möglicherweise nicht allzu viel Schaden angerichtet hat.

Beim Schaden wäre ich mir weiterhin nicht so sicher. Die FDA geht von 14 Prozent Hepatotoxizität oder Diarrhö entweder mit schwerem Verlauf oder tödlichem Ausgang aus. Das ist bei diesem Kollektiv – Studie: relativ fit, Ziel: Kollektiv möglicherweise schwerstkrank – aus meiner Sicht eine Zahl, die man nicht ganz unterschätzen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling: Ich wollte noch etwas zu der Frage der Auswahl der Patienten und auch zur Frage der Kontrolltherapie sagen, also aus dem richtigen Leben. Zunächst zum folliculären Lymphom. Da haben wir uns in München an dieser Studie beteiligt. Da wurden die Einschlusskriterien durchaus rigide durchgeführt. Das hat bei uns dazu geführt, dass wir eine sehr limitierte Rekrutierung hatten. Ich kann nicht sagen, dass das lax gehandhabt worden ist.

Bei der CLL – ich kann das nur wiederholen – ist es im richtigen Leben so, wie es gesagt worden ist. Für diese vulnerablen Patienten gibt es keinen Standard. Es ist ein Unterschied zu soliden Tumoren. Da können wir den Karnofsky nicht als Standard für eine Vulnerabilität nehmen. Die Patienten auch mit weit fortgeschrittener CLL sind nicht bettlägerig. Die sind trotzdem schwer erkrankt. Von daher sehe ich das nicht als großen Widerspruch zu dem relativ „guten“ Karnofsky und den vulnerablen Patienten.

Wie ist der Standard? Der Vergleichsarm ist sicherlich kritisch. Man muss ganz ehrlich sagen, es gibt keinen Standard. Das spiegelt sich sowohl in den deutschen als auch in den europäischen CLL-Guidelines wider. Wir in München behandeln Patienten mit Rituximab-Monotherapie oder Antikörper-Monotherapie sehr wenig. Für mich persönlich gibt es auch keinen Unterschied zwischen Ofatumumab und Rituximab in der Effektivität. Der einzige Unterschied für mich ist der Zulassungsstatus. Andere Kollegen, auch prominente Kollegen aus der CLL-Studien-Gruppenleitung, vertreten dieses Antikörperkonzept sehr stark. In Amerika ist es sowieso Standard. Aber das ist für uns kein Punkt. Trotzdem: Selbst wenn man sagt, das ist nicht Standard, wenn überhaupt, ist es einen Tick besser als Best Supportive Care, die Hazard Ratio finde ich einfach sehr beeindruckend. Das hat sich in der Konsequenz umgesetzt. Um noch einmal auf die Patienten mit p53-Mutation oder Deletion 17 zu kommen: Es ist weltweit Standard, dass eine der beiden I-Substanzen – so sage ich jetzt einmal – mittlerweile eingesetzt wird, weil wir für diese Patienten überhaupt keine Behandlungsmöglichkeit haben. Die sprechen auf eine Chemotherapie nur sehr kurz an. Sie sprechen auf wer weiß was nicht an. Campath ist vom Markt genommen. Es ist sehr viel toxischer. Ich kenne keinen, der noch an Campath festhält, allein aufgrund der Toxizität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne drei Bemerkungen machen. Zunächst darf ich daran erinnern, dass es eine Studie – keine randomisierte kontrollierte Studie, aber eine Studie – mit einer Monotherapie mit Idelalisib gibt. Bei Patienten mit Deletion 17 oder p53-Mutation ist die Ansprechrate 40 Prozent und das mediane progressionsfreie Überleben fünf Monate. Das heißt, wahrscheinlich – ich will das nur andeuten – werden wir für diese Patientenpopulation in irgendeiner Form eine sinnvolle Kombination finden müssen.

Dann möchte ich daran erinnern – ich habe es schon zweimal gesagt, ich sage es noch einmal –, über 90 Prozent waren mit Rituximab vorbehandelt. Auch wenn ich absolut zustimme, dass wir weder für die CLL in dieser Situation noch für das folliculäre Lymphom eindeutige Standards definieren können, ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine solche Population von einer Monotherapie profitiert.

Mir kommt es auf etwas ganz anderes an. Ich glaube, die Diskussion verdeutlicht: Wir reden über Patientenzahlen, die wirklich überschaubar sind: 110 Patienten mit Idelalisib. In der Publikation im *New England* steht, 100 davon wurden randomisiert – das habe ich nicht verstanden, vielleicht war es ein Schreibfehler –, 75 Patienten mit folliculärem Lymphom. Jeder, der sich etwas intensiver mit Pharmakovigilanz und Arzneimittelsicherheit beschäftigt, wird über diese Zahlen lächeln und sagen: Da können wir zur Arzneimittelsicherheit derzeit, im Jahre 2015, nichts aussagen, sondern da fängt man an, überhaupt über eine einigermaßen fundierte Aussage nachzudenken, wenn wenigstens tausend oder mehr Patienten behandelt

wurden. Wir befinden uns also in einer Phase, wo wir eine große Unsicherheit haben, die wir auch nicht auflösen können.

Dass die FDA, Herr Krönig, und die EMA hinsichtlich der Nebenwirkungen unterschiedliche Empfehlungen geben, überrascht einen nicht. Sie kennen vielleicht die Arbeit, wo verglichen wurde, wie die Beurteilungen onkologischer Arzneimittel durch die FDA und die EMA übereinstimmen. Die Übereinstimmung war minimal. Das spricht dafür, dass die Datenlage zum Zeitpunkt der Zulassung einfach keine sichere, evidenzbasierte Aussage ermöglicht. Dass die FDA eine Blackbox-Warnung macht, ist eine reine Vorsichtsmaßnahme – das wissen wir alle – aus Sicht der regulatorischen Behörden. Dass die EMA einen relativ aufwendigen Risikomanagementplan drin hat und in ihrem EPAR ganz klar schreibt „important identified risks“, all die Dinge, die in der Blackbox stehen, wissen wir auch. Das heißt, wir müssen einfach konstatieren: Wir wissen es derzeit nicht. Keiner von uns kann sich hinstellen und auf der einen Seite sagen, das ist ein extrem toxisches Arzneimittel, und keiner kann sich hinstellen und sagen, es ist ein sicheres Arzneimittel. Die Interaktionen haben Sie in Ihrer Diskussion vornehm ausgeblendet. In den Werbebroschüren, die wir bekommen, wird darauf hingewiesen, dass es keine Interaktionen mit Thrombozytenaggregationshemmern gibt. Aber die ganzen anderen wichtigen Interaktionen tauchen nicht in der gleichen Schriftgröße auf, was ich, ehrlich gesagt, für sehr problematisch halte. Denn wenn eine Substanz ein solches CYP3A-Potenzial hat, sollten die Benutzer davor gewarnt werden.

Vor diesem Hintergrund sind wir einfach mit Unsicherheiten konfrontiert. Von daher finde ich den Vorschlag von Herrn Wörmann durchaus sinnvoll, dass man dieses Kollektiv klarer definiert, dort schaut – auch das ist bisher nicht diskutiert worden –, dass auch 50 Prozent der Patienten nicht mit den herkömmlichen Medikamenten Bendamustin und Fludarabin in der Studie behandelt waren und zwei Drittel nicht mit Chlorambucil. So zumindest geht es aus dem *New-England*-Paper hervor. Das heißt eindeutig, bei diesen Patienten wurden indizierte Substanzen, aus welchen Gründen auch immer, nicht eingesetzt. Vor diesem Hintergrund brauchen wir eine detaillierte Analyse in der Gruppe. Da haben wir in der Tat bemerkenswert geschrieben: In der Gruppe mit Deletion 17 bzw. p53-Mutationen brauchen wir detaillierte Analysen, um den Stellenwert dieser Substanz besser beurteilen zu können. Das kann nur an Rohdaten, also individuellen Patientendaten, erfolgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Die Therapie ist als Dauertherapie angelegt. Wie erklären Sie sich, dass in der Studie beim follikulären Lymphom die Abbruchquote relativ hoch war bei Patienten, die keinen Progress hatten?

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Die meisten Patienten, die abgebrochen haben, haben aufgrund unerwünschter Ereignisse und auch aufgrund eines Fortschreitens der Komorbidität abgebrochen. Das heißt, wir haben wirklich ein sehr vulnerables Patientengut gerade bei den follikulären Lymphomen eingeschlossen. Das hat Herr Dreyling eben schon bestätigt.

Zu den unerwünschten Ereignissen möchte ich noch etwas sagen. Es ist eine Studie, bei der eine späte Diarrhö, zum Beispiel nach ungefähr einem halben Jahr, auftreten kann, über die man nichts gewusst hat, man hat nicht geahnt, dass diese Substanz zu dieser Nebenwirkung führen wird. Wir haben ein sehr schwer zu rekrutierendes Patientengut in vielen Zentren, global. Es ist eine globale Studie gewesen. Das heißt, wir hatten sehr wenig Erfahrung mit diesen Patienten. Wir sehen auch, wenn man sich die einzelnen Studien anschaut, dass die

Menge der hochgradigen Kolitiden - Diarrhö und Kolitiden – abnimmt, weil man langsam lernt, woran es liegt, dass so etwas auftritt. Am Anfang kann man es gar nicht zuordnen: Liegt es an den zwei Tabletten, die ich nehme, dass ich nach einem halben Jahr einen Durchfall bekomme? Man weiß inzwischen, dass es eine inflammatorische Diarrhö, Kolitis, ist, die man dementsprechend mit Steroiden behandeln muss. Das heißt, das sind Erkenntnisse, die nach und nach kommen, Wenn ich aber wenig Erfahrung mit der Substanz habe und ich bekomme die Grad-3-Diarrhö – Grad-3-Diarrhö hat wirklich sieben Stuhlgänge pro Tag und mehr – und ich bin schon in einem vulnerablen Status, dann breche ich diese Studie ab, und zwar als Patient wie auch als Zentrum. Wir sehen aber jetzt bei Zentren, die viele Patienten rekrutiert haben, dass diese Patienten nicht mehr abgebrochen werden, sondern dass man weiß, wie man mit diesen Nebenwirkungen umgeht, und dass man auch weiß, dass sie auftreten. Das heißt, viele Zentren, wenige Patienten, wenig Erfahrung, und damit ist es schwer, damit umzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine Nachfrage zu den unerwünschten Ereignissen. Ich weiß nicht, wer sich dazu äußern will. Sie haben die gastrointestinalen Ereignisse insbesondere diskutiert, auch mögliche Wechselwirkungen mit Polymedikation, die besonders kritisch sind. Was ich einfach fragen wollte: Wir sehen hier bei schwerwiegenden UEs eine etwas merkwürdige Verteilung. Die Tatsache, dass sich bei Männern ein Nachteil gezeigt hat, der signifikant wurde, aber bei Frauen wiederum ein Trend – ich sage bewusst „Trend“ – zu einem Vorteil: Wenn dazu jemand vielleicht etwas sagen könnte. Warum haben sich, wie Sie eindrücklich geschildert haben, teilweise relevante Diarrhöen nicht in einen entsprechenden einheitlichen Nachteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen übersetzt, und woher kommt dieser Unterschied? Das ist ein bisschen verwirrend. Diese Frage richtet sich auch an die, die an der Studie beteiligt waren, damit man das ein bisschen besser einordnen kann.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Einmal ist es so: Männer sind überdurchschnittlich häufig in diese Studie eingeschlossen worden. Wir haben kleine Patientenzahlen. Das heißt, alle die nicht präspezifizierten Analysen, die gemacht worden sind, sind natürlich nur bedingt aussagekräftig. Es ist so, wir haben wirklich wenige Patienten und machen Unteranalysen. Die Frage ist, wie aussagekräftig ist, dass Männer davon mehr betroffen sind. „Männlich“ ist ein Risikofaktor für die CLL. Männer sind häufiger erkrankt als Frauen. Wenn man sich die Fragebögen zur Lebensqualität anschaut, sieht man, dass diese wiederum eine bessere Lebensqualität hatten als die andere Subgruppe, nämlich im Bereich des funktionellen Wohlbefindens. Das ist etwas, was man auch für diese Subgruppe ableiten konnte. Aber ich glaube, dass man anhand der momentanen Patientenzahlen noch keine Aussage machen kann und dass man vielleicht das Verhältnis zwischen Ansprechen, Effektivität und Risiko balancieren sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie sagen einfach, es sind zu wenige Frauen, um den Trend in irgendeiner Art und Weise zu berücksichtigen? Wenn ich das ganz knapp sagen darf.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Ich glaube, es ist zu früh, um eine finale Analyse zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich wollte das aufnehmen, was Herr Ludwig gerade gesagt hat. Wenn ich die Vortherapien richtig lese, hatten nur um die 55 Prozent Bendamustin, ob mono oder mit Rituximab, in der Vortherapie, auch nur 27 Prozent Chlorambucil, mono oder mit Rituximab, und nur ungefähr 65 Prozent Fludarabin, mono oder in Kombinationen. Wie würde es in der Praxis aussehen? Würde jemand mit einer Rituximab-Monotherapie behandelt werden, wenn noch so viele Möglichkeiten da sind, auch wenn er drei oder vier Vortherapien hatte? Aber wenn jemand noch kein Bendamustin hatte – wie gesagt, 45 Prozent, bei Chlorambucil sind es 70 Prozent –, würde da wirklich Rituximab-Monotherapie angewandt werden, auch wenn schon zwei oder drei Vortherapien gelaufen sind, aber eben kein Bendamustin gegeben worden ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dass Sie genau das ansprechen, was wir vorhin versucht haben auszudrücken: dass wir ein relativ heterogenes und relativ patienten-individuell behandeltes Kollektiv haben, aus mehreren Gründen, einmal weil das Patientenkollektiv so heterogen ist und weil wir verschiedene Möglichkeiten haben. Ganz konkret: Kommt ein Patient mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund der CLL, dann gebe ich ihm nicht gerade Bendamustin obendrauf. Kommt ein Patient mit multiplen Infekten und vielleicht noch schwerer Neutropenie, kriegt er nicht gerade Chlorambucil obendrauf. Hat der Patient ein Autoimmunphänomen, sind Fludarabin-Therapien kontraindiziert. Wir würden auch nicht Fludarabin, sondern die Kombination FCR bei der CLL geben. Ich kann es nicht im Einzelnen wiedergeben. Ich glaube, wir haben schon ein Problem der kleinen Zahlen. Aber dass das so individualisiert gesehen wird und dass die Heterogenität auch in den Vortherapien da ist, würde der deutschen Situation entsprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krönig noch einmal.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Ich möchte kurz noch auf eine andere Studie eingehen. Wir haben gerade im Dezember beim G-BA die CLL-Studie diskutiert, die zur Zulassung von GA101 in Kombination mit Chlorambucil geführt hat. Das war eine Erstlinientherapie, die im Prinzip ähnliche Einschlusskriterien genommen hat wie wir hier in der rezidierten refraktären Situation. Das heißt, es ist eine Erkrankung des alten Menschen, der bestimmte Komorbiditäten, wie Herr Wörmann es gerade gesagt hat, schon bei Diagnose aufweist. Das heißt, es kommt per se nur ein gewisser Anteil für eine FCR-Therapie infrage – das wird, denke ich, keiner bestreiten –, genauso eventuell für eine Bendamustin-Rituximab-Therapie. Eben ist eine Studie zur Zulassung von GA101 gemacht worden, die GA101 mit Chlorambucil vergleicht. Ich denke, man sollte berücksichtigen, wenn man das Patientengut dieser Studie sieht, dass hier schon drei Vortherapien gegeben worden sind. Wir wissen nicht, wie diese Patienten ihre Ersttherapie bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zu diesem Komplex Herr Professor Buske.

Herr Prof. Dr. Buske (GLSG): Ich glaube, wir haben das mit der Vergleichstherapie jetzt schon ausführlich diskutiert: dass es da keinen Standard gibt. Man sollte sich gar nicht so sehr auf die Vergleichstherapie fokussieren. Die hätte theoretisch auch anders sein können. Was wirklich ganz entscheidend ist und was uns Kliniker beeindruckt, ist nicht unbedingt, welche Vergleichstherapie genommen wird, sondern die Wirksamkeit dieser neuen Substanz. Diese Wirksamkeit der neuen Substanz wäre, hätte man einen anderen Vergleichsarm genommen, nicht durchbrochen worden oder minimalisiert worden. Was uns Kliniker im Alltag einfach fasziniert, ist die „absolute Wirksamkeit“ dieser Therapie gerade auch im chemotherapierefraktären Bereich 17p-deletierte CLL, das ist für uns, wie bereits gesagt, sehr beeindruckend. Der Vergleichsarm würde an dieser Kernbotschaft gar nichts ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling: Ein kurzer Blick zurück in die Geschichte. Wenn ich mir überlege, wie Rituximab zugelassen worden ist, initial, beim follikulären Lymphom, so stelle ich fest: Das waren Patienten, die umfangreich vorbehandelt waren. Die waren gar nicht alle Alkylanzien-resistent. Aber nichtsdestotrotz gab es im Rezidiv mit dieser neuen Substanz beim follikulären Lymphom ein Ansprechen von 48 Prozent, wenn ich das richtig im Kopf habe. Jetzt haben wir eine Substanz, die nicht nur auf Alkylanzien resistent ist, sondern auch auf die Antikörper entsprechend der Definition. Das geht genau in die gleiche Richtung, was Herr Buske sagt: Wir erreichen noch einmal bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Ansprechen. Das ist einfach beeindruckend. Ich gebe zu, das ist eine Phase-II-Studie mit allen Caveats – natürlich gibt es auch entsprechende Erfahrungen mit Phase-II-Studien, Stichwort: Zulassung Ofatumumab –, aber es ist bei der von mir erlebten strengen Auswahl der Patienten schon verblüffend und belegt die hohe Wirksamkeit der Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wenn ich jetzt Zyniker wäre, würde ich sagen: Alle sind beeindruckt; es wäre nur schön, wenn wir auch die passenden Zahlen dazu hätten. Aber das ist zynisch, und deshalb sage ich es nicht.

(Zuruf eines Stellungnehmers: Kommt das ins Protokoll?)

– Ja, klar kommt das ins Protokoll. Wir machen keine Protokollbereinigung. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine kleine Nachfrage zu dem, was Herr Mayer gefragt hatte. Für mich ist es immer noch nicht so ganz klar geworden. Vielleicht nochmal etwas überspitzt oder plakativ gefragt: In dieser Studie, in der wir eine Second-Line-Anwendung hatten und wo fast die Hälfte der Hochrisikogruppe angehörte, mit der 17p-Deletion und der p53-Mutation, die auch schlecht auf eine Therapie ansprechen: Halten Sie eine Rituximab-Monotherapie unter Berücksichtigung all dieser Dinge, die wir diskutiert haben – Vortherapie, die unter Umständen nicht ganz dem entsprach, was man erwartet –, dieser relativ großen Gruppe von Hochrisikopatienten mit schlechtem Therapieansprechen, für eine relevante Untertherapie? Dass es heterogen ist und eine patientenindividuelle Entscheidung, ist mir schon klar. Aber denken Sie, dass es für viele Patienten möglicherweise eine Untertherapie war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das kann man machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das steht jetzt wie in Stein gemeißelt da. – Herr Hiddemann.

Herr Prof. Dr. Hiddemann (GLSG): Ich denke, die Diskussion geht im Moment ein kleines bisschen durcheinander, weil wir immer wieder über Studien reden und der eine eine andere Studie meint als der andere. Deswegen, glaube ich, ist es wichtig, dass wir uns darauf konzentrieren, von welchen Studien wir jeweils reden. Zumindest für mich ist relativ klar, dass die Daten zu den Patienten mit dem refraktären follikulären Lymphom überzeugend sind. Herr Ludwig hat sicher recht, dass man bei 75 Patienten nicht viel zur Pharmakovigilanz sagen kann. Aber man kann sicher etwas zur Effektivität sagen. Wenn man die Entwicklung der letzten Jahre anschaut, kenne ich keine Substanz, die vergleichbar hohe Ansprechraten gezeigt hat bei so ausgewählten Patienten mit follikulären Lymphomen, die doppelt refraktär gegen Alkylanzien und auch gegen Rituximab waren. Da ist eine Ansprechrate von deutlich über 50 Prozent etwas, was uns Kliniker stark beeindruckt. Was uns fast noch mehr beeindruckt, ist die Tatsache, dass die Patienten eine längere Remission hatten als die vorausgegangene Remission. Das ist schon etwas ziemlich Ungewöhnliches.

Die zweite Gruppe sind die Patienten mit der CLL und der 17p-Deletion. Da kann man auch zu Ihrer Frage, Frau Müller, sagen: Eine Monotherapie mit Rituximab ist dafür sicher nicht adäquat. Die Frage ist nur: Was macht man stattdessen? Das sind Patienten, die dadurch definiert sind, dass sie auf eine konventionelle Chemotherapie nicht ansprechen. Das heißt, Chlorambucil, Fludarabin, was immer einem in den Kopf schießt, ist nicht wirklich wirksam und wenn es wirksam ist, nur für kurze Zeit. Ich denke, selbst wenn sich die Daten, die aus den beiden Studien, der von Susan O'Brien und von der Phase-III-Studie, nicht in vollem Umfang bestätigen lassen, ist wenig Zweifel daran, dass Idelalisib bei dieser Patientengruppe sicher eine hohe Effektivität hat. Wenn ich das mit den bisher etablierten Alternativen vergleiche, Campath, Dexametason, ist die Therapie mit Idelalisib sicher weniger nebenwirkungsbehaftet. Das heißt, wir Kliniker sind eigentlich von dieser Substanz fasziniert. Wir würden selbstverständlich noch gerne mehr Erkenntnisse mit der Substanz gewinnen. Aber vor allen Dingen würden wir gerne in die Lage versetzt, diese Substanz bei Patientengruppen einzusetzen, für die wir bisher keine adäquate Therapie hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hiddemann. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): In Stein gemeißelt sollte die Antwort von Herrn Wörmann nicht sein. Wir haben sie auch klar formuliert. Wir halten es nicht für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Ich glaube, dafür gibt es gute Gründe, die ich auch versucht habe darzustellen.

Der zweite Punkt. Es tauchten häufig die Begriffe „spektakulär“, „faszinierend“ auf. Ich persönlich bin fasziniert von der Wirkstoffklasse, egal ob Ibrutinib oder Idelalisib. Ich persönlich glaube – das kann man hier durchaus sagen –, dass die Informationen zu Ibrutinib bei der CLL besser sind vom Design der Studie und von den Daten her, die wir dort haben, und ich glaube, dass für Idelalisib bei dieser Indikation weitere Studien durchgeführt werden müssen. Ich sehe weiterhin das große Problem, dass wir – das ist jetzt nicht bezogen auf die Firma Gilead, sondern generell auf die Onkologie – immer schneller eine Zulassung bekommen. Diese Arzneimittel kommen auf den Markt. Sie werden zum Teil unkontrolliert eingesetzt. Es ist ja nicht so, dass alle Ärzte, die heute diesen Wirkstoff einsetzen oder Ibrutinib einsetzen,

im Rahmen eines Registers erfasst werden. Vielmehr haben wir eine teure Substanz mit 5.000 oder 6.000 Euro Monatstherapiekosten, die unkontrolliert eingesetzt wird. Ich sehe hier einen eindeutigen Systemfehler. Ich kann den Optimismus für diese Substanz bei gewissen Untergruppen durchaus nachvollziehen. Ich denke, dass wir für diese Patienten absolut Verbesserungen brauchen in unseren Therapiemöglichkeiten. Aber das System insgesamt funktioniert nicht. Ich habe die große Sorge, dass man jetzt einen weiteren Wirkstoff hat, zu dem wir nicht genau wissen: Mit was soll der eigentlich kombiniert werden? Die Auswirkungen auf das Immunsystem sind gar nicht angesprochen worden. Deswegen sage ich es noch einmal klar: Sowohl Ibrutinib als auch Idelalisib bewirken Veränderungen bei normalen T-Lymphozyten. Das sind keine inerten Substanzen, die im Immunsystem nichts machen. Sie bewirken Veränderungen an CD4-positiven Lymphozyten, die beeinträchtigen Effektorfunktionen, über die monoklonale Antikörper wirken. Das sind alles Unsicherheiten. Wir wissen, dass Resistenzen entstehen. Besser wissen wir es zu Ibrutinib als derzeit zu Idelalisib. Das heißt, wir haben derzeit mehr offene Fragen, als wir in absehbarer Zeit beantworten können. Vor diesem Hintergrund finde ich es sehr problematisch, dass wir jetzt zu euphorisch eine Substanz beurteilen, die bei der CLL auf 110 und beim follikulären Lymphom auf 75 Patienten basiert. Ich denke – das ist mein persönliches Credo –, alle Patienten, die jetzt diese Substanzen bekommen, sollten sorgfältig erfasst werden, Erkenntnisse sollten gewonnen werden, und man sollte sich sehr früh hinsetzen und mit den Studien, die auch die EMA zu Idelalisib eingefordert hat, die Substanzen erneut bewerten. Das ist für mich die einzige Lösung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Frau Dr. Hübner, bitte.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ich glaube, man kann Herrn Hiddemann nur zustimmen, dass wir sehr genau sortieren müssen, worüber wir gerade diskutieren. Ein Punkt, der mir ein bisschen durcheinandergeht, sind die Endpunkte. Natürlich ist Ansprechrate gerade für uns Ärzte ein faszinierender, spannender Punkt. Er gibt früh Hinweise, ob überhaupt ein Wirkprinzip funktioniert. Für die Patienten relevant sind aus meiner Sicht aber Überlebensdaten und da Gesamtüberleben. Darüber wissen wir nichts. Das Zweite ist die Lebensqualität, und zwar im Sinne von Patient Reported Outcomes. Da wissen wir leider auch noch nichts. Die würde ich mir wünschen, um mir überhaupt ein Bild zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hübner. – Herr Krönig.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Ich wollte etwas zu den geringen Patientenzahlen und den möglichen Kombinationspartnern sagen. Natürlich laufen bereits Studien mit anderen Kombinationspartnern, das eben genannte Bendamustin zum Beispiel. Auch mit Ofatumumab wird demnächst eine Studie erwartet. Das heißt, es laufen weitere Kombinationen. Es laufen auch Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit bewerten. In Deutschland läuft eine Studie mit über 300 Patienten, die genau diese Anwendungsbeobachtung machen und diese Daten sammeln soll. Ich denke, es ist wichtig, zu wissen, dass diese Daten trotz der frühen Zulassung natürlich erhoben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es noch Fragen? Zu den Patientenzahlen müssen wir noch eruieren, das ist klar. Da müssen wir

noch mal schauen. Ich frage an die Bänke: Haben Sie noch Fragen? – Nein. Dann habe ich noch zwei Wortmeldungen, zunächst Herr Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling: Ganz kurz. Es ist zu Recht gesagt worden, „faszinierend“ ist schön. Auch mich fasziniert der Wirkmechanismus. Aber es geht jetzt nicht um Faszination, sondern das ist klinischer Standard. Wir behandeln Patienten speziell mit Idelalisib, wo das die einzige Option ist. Das heißt, da erreichen wir ein Ansprechen. Ich sehe den Punkt: Für mich ist die Zukunft die Kombination. Aber diese Daten haben wir noch nicht. Wir haben bisher nur die Daten Idelalisib plus Antikörper oder Monotherapie. Die Daten in diesem Setting sind für dieses Patientengut, über das wir diskutiert haben, so heterogen es auch ist, so viele Schwierigkeiten wir mit der Standardtherapie haben, absolut nicht faszinierend, sondern überzeugend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nitz, bitte.

Herr Nitz (BPI): Erlauben Sie mir eine Anmerkung, die zwar für die konkrete Nutzenbewertung von Idelalisib in der CLL relevant ist, aber auch darüber hinausweist, veranlasst durch die Anmerkung von Professor Wörmann, dass wir gegenwärtig beim Gemeinsamen Bundesausschuss parallel laufend zwei Nutzenbewertungen haben, zu Idelalisib und Ibrutinib. Aus unserer Sicht ist relevant, dass die Bewertungsmaßstäbe, die der Gemeinsame Bundesausschuss bei zeitgleich zu identischen Anwendungsgebieten zugelassenen Arzneimitteln anlegt, gleich sind. Eine Differenzierung allein aufgrund des Umstandes, dass das eine formal den Orphan-Drug-Status hat, das andere nicht, erscheint uns nicht zulässig, weil der Gemeinsame Bundesausschuss selbst immer betont, dass die Bewertungsperspektive der europäischen Behörden und diejenige des Gemeinsamen Bundesausschusses unterschiedlich sind. Beim Gemeinsamen Bundesausschuss, hier in der frühen Nutzenbewertung, geht es um die Versorgungsperspektive. Für die Entscheidung eines Arztes, welche Therapie er anwendet, müssen die medizinischen Daten, die wissenschaftlichen Evidenzen den Ausschlag geben und nicht das formale Kriterium Orphan Drug oder nicht Orphan Drug. Somit meinen wir, in diesen beiden Bewertungsverfahren müssen dieselben Maßstäbe angelegt werden. Unterschiedliche Ergebnisse müssen sich durch unterschiedliche Studienlagen begründen, nicht aber durch einen Orphan-Drug-Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich nehme das zur Kenntnis, ohne es juristisch zu kommentieren. Denn wir alle wissen, dass es eine gesetzliche Fiktion eines Zusatznutzens bei Orphan Drugs gibt, den ich jetzt nicht unabhängig vom Status eines Produktes sehen kann. Es ist eine gesetzliche Fiktion, die bei einer gewissen Umsatzgrenze entfällt. Dann gelten ganz andere Kriterien. Vor diesem Hintergrund nehmen wir das selbstverständlich zur Kenntnis und werden das auch zu wägen haben. Ich persönlich sehe selbstverständlich, dass man aus praktischen Gründen versuchen sollte, zu möglicherweise ähnlichen Ergebnissen zu kommen, sehe aber die gesetzliche Forderung und die Ableitung, die Sie hier getätigt haben, etwas anders. – Herr Gerber-Grote, bitte.

Herr Dr. Gerber-Grote: Angesichts der kurzen Zeit vielleicht eher eine allgemeine Bemerkung, weil das vielleicht auch für weitere Dossiers wichtig sein könnte. Immer dann, wenn Sie eine Expertenbefragung einreichen, würde ich Sie bitten, uns in Zukunft nach den Standards des guten Berichtens solcher Befragungen die Daten mitzuliefern, woher Sie sie bekommen haben, wie Sie die rekrutiert haben etc. Denn allein aus den Befragungen, wie Sie

sie eingereicht haben, können wir nicht besonders viel machen. Denn wir können wenig nachvollziehen, wie diese Daten zustande gekommen sind. Damit können wir sie im Grunde genommen nicht bewerten. – Dies vielleicht als allgemeine Bemerkung. Denn über die Zahlen brauchen wir im Moment nicht detailliert zu diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gerber-Grote. – Frau Schmeding, bitte. Dann würde ich gerne einen Cut machen, nicht um die Diskussion abzuwürgen, aber ich glaube, wir haben uns gegenseitig die Faszination, die von dem Wirkstoff und von der Kombination ausgeht, hinreichend oft ausgedrückt und die Schwäche der Daten diskutiert, die Gründe dafür diskutiert. Ich sehe im Augenblick nichts, was nicht redundant wäre. – Bitte schön.

Frau Schmeding (Gilead Sciences): Vielleicht kurz zur Ergänzung. Uns ist aufgefallen, dass wir es in den Dossieranteilen vergessen hatten. Insofern haben wir die relevanten Daten in der Stellungnahme nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Wer macht die kurze Zusammenfassung aus Ihrer Sicht? – Herr Nowotsch, bitte.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Vielen Dank, Herr Hecken. Ich glaube, wir haben es wirklich ausführlich gewürdigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Durchgenudelt.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Wir haben gehört, dass es sich um intensiv vorbehandelte und schwierige Patienten dreht. Wir haben von den Experten auch gehört, dass es keinen definierten Standard gibt. Die Ansprechraten, die Dauer des Ansprechens wurden als sehr überzeugend und beeindruckend bezeichnet. Was ich sehr interessant fand, war auch, wie über das Thema Best Supportive Care gesprochen wurde, dass Rituximab als zumindest so wie Best Supportive Care erwähnt wurde, dass wir hier aber auch fließende Bereiche haben, und die Frage, wie man solche Designs aufsetzen kann. Das alles löst natürlich nicht auf, dass wir uns in einer Situation befinden, wo die Datenlage beschränkt ist. Das ist eindeutig der Fall und auch eine Schwierigkeit, die es zu berücksichtigen gilt. Das heißt für uns aber gleichzeitig, dass wir uns hier in der Pflicht sehen, weitere Daten zu erheben. Dazu geben wir ein Commitment ab. – Mehr als das wollte ich jetzt zusammenfassend nicht mehr sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich nehme Ihr Commitment natürlich mit Freude und Erregung zur Kenntnis. Ich will aber sagen, dass wir selbstverständlich unsere Nutzenbewertung mit einer Verpflichtung an den pharmazeutischen Unternehmer verbinden, weitergehende längerfristige Daten nachzuliefern. Wenn Sie das in entsprechender Weise heute schon committen, bin ich darüber freudig erregt. Aber das wird auf alle Fälle unabhängig vom Ergebnis kommen.

Danke schön für die aus meiner Sicht wirklich interessante Diskussion in diesem schwierigen, weil mit sehr wenigen Patienten belegten Feld. Wir werden zu wägen haben, was hier vorgetragen worden ist, und haben dann unsere Entscheidung zu treffen. Danke für das Kommen, danke für die rege Diskussion. Bis zum nächsten Mal! Wir sehen uns ja immer häufiger. Danke schön.

Schluss der Anhörung 11.38 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

**Vorgang: 2014-B-044, 2014-B-068-z und 2014-B-069-z
Idelalisib**

Stand: September 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Idelalisib

**[zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie nach mindestens einer Vortherapie]
[zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation in der Erstlinie]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> • allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<i>Nicht angezeigt</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Idelalisib	Anwendungsgebiet laut „Positive Opinion“: Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: - die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, oder - als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.
Bendamustin L01AA09 Levact [®]	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. (FI Levact [®] , 12-2010)
Chlorambucil L01AA02 Leukeran [®]	Chronisch lymphatische Leukämie (FI Leukeran [®] , 04-2012)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan [®]	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison) (FI Endoxan [®] , 09-2013)
Fludarabin L01BB05 generisch	Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichenden Knochenmarksreserven (FI Bendarabin [®] , 01-2012)
Ofatumumab L01XC10 Arzerra [®]	Nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie (CLL): Arzerra in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind. Refraktäre CLL. Arzerra ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. (FI Arzerra [®] , 06-2014)
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie Chronisch lymphatische Leukämie (FI Dermosolon [®] , 09-2009)
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (FI Cutason [®] , 02-2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Rituximab L01XC02 MabThera®	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nichtvorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. (FI MabThera®, 06-2013)
Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome	
Cytarabin L01BC01 generisch	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen (FI ARA-cell®, 04-2012)
Doxorubicin L01DB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom (FI Doxorubicin Accord, 05-2013)
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet. (FI Ixoten®, 07-2013)
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome (FI Vinblastinsulfat Teva®, 10-2011)
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat-Teva® wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen (FI Vincristinsulfat-Teva®, 09-2011)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerO G-BA

Idelalisib

[zur Behandlung des refraktären follikulären Lymphoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> • allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 3. Dezember 2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Off-Label-Indikation für Fludarabin: 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, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Idelalisib	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: Zydelig® wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Ibritumomab V10XX02 Zevalin®	[⁹⁰ Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert als Konsolidierungstherapie nach Remissionsinduktion bei zuvor nicht therapierten Patienten mit follikulärem Lymphom. Der Nutzen von Zevalin nach Rituximabbehandlung in Kombination mit Chemotherapie ist nicht belegt. [⁹⁰ Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ (FI Zevalin®, 05-2013)
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon-A®	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet. - Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (FI Roferon-A®, 07-2013)
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	Follikuläre Lymphome: Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. (FI IntronA®, 11-2013)
Rituximab L01XC02 MabThera®	Follikuläres Lymphom: MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben. (FI MabThera®, 06-2013)
Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. (FI Levact®, 12-2010)
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet. (FI Bleomedac®, 09-2012)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome (FI Leukeran®, 04-2012)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) (FI Endoxan®, 09-2013)
Cytarabin L01BC01 generisch	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen (FI ARA-cell®, 04-2012)
Doxorubicin L01DB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom (FI Doxorubicin Accord, 05-2013)
Etoposid L01CB01 generisch	Lastet ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem und hohem Malignitätsgrad nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien. (FI Lastet®, 02-2014)
Ifosfamid L01AA06 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidierten Tumoren. (FI Holoxan®, 11-2008)
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln (FI Bendatrexat, 02-2012)
Mitoxantron L01DB07 generisch	Intermediäre und hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (NHL) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie. (FI Onkotrone, 08-2010)
Pixantron L01DB11 Pixuvri	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren. (FI Pixuvri, 05-2012)
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome (FI Dermosolon®, 09-2009)
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome (FI Cutason®, 02-2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet. (FI Ixoten®, 07-2013)
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome (FI Vinblastinsulfat Teva®, 10-2011)
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat-Teva wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen (FI Vincristinsulfat-Teva®, 09-2011)
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II). (FI Eldisine®, 07-2010)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2014-B-044 Idelalisib

Datum: 24.06.2014

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:.....	2
Systematische Recherche:	2
Cochrane Reviews	4
Systematische Reviews.....	9
Leitlinien	15
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	22
Primärstudien	25
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	36

Indikation für die Recherche

Idealisib ist indiziert in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die sich zuvor mindestens einer Therapie unterzogen haben.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten, randomisierte kontrollierte Studien und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**chronische lymphatische Leukämie**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **21.03.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: DGHO-Onkopedia, NCCN, ESMO, CCO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **399** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen

2

vorgenommen. Insgesamt ergab dies 22 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
C	cyclophosphamide
CCIT	Conventional chemo-(immuno) therapy
CHOP	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone
CHOP-R	Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone
CoI	Conflicts of Interest
CPG	Clinical Practice Guideline
CR	Complete response
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FCM	Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone
FCM-R	Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone
Flu	fludarabine
FluC	fludarabine with cyclophosphamide
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GITMO	Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo
GoR	Grade of Recommendation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
M	mitoxantrone
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
OS	Overall survival
PR	Partial response
QALE	quality-adjusted life expectancy
R	rituximab
RT-allo-HCT	Reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation
SCT	Stem Cell Transplantation
SIE	Italian Society of Hematology
SIES	Società Italiana di Ematologia Sperimentale
TRIP	Turn Research into Practice Database

Cochrane Reviews

<p>Bauer et al. 2012: Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia.</p>	<p>1. Fragestellung: Assessing the efficacy of chemotherapy plus rituximab compared to chemotherapy without further therapy</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: CLL, newly diagnosed or relapsed patients. <u>Three trials included relapsed or refractory patients:</u> 1) <u>NCRI-CLL 201</u> [previously treated with ≥ 1 chemotherapeutic regimen, WHO performance status 0 to 2; FluCM-R vs. FluCM; (N = 52)]; 2) <u>REACH</u> [minimum 1 lone treatment of the CLL; FluC-R vs. FluCM; N = 552]; 3) (<u>Gribben 2005</u> [Abstract data only] N=12)</p> <p>... patients who were treated within these trials did not suffer from other severe health problems aside from CLL; therefore, it remains unclear whether patients with severe co-morbidities will benefit from this treatment option.</p> <p>Intervention: chemotherapy plus rituximab</p> <p>Komparator: chemotherapy without further therapy</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, time to next treatment, AEs</p> <p>Für Vergleiche 1) additional rituximab versus additional alemtuzumab [<i>nicht mehr zugelassen</i>] in CLL patients (CLL2007FMP; Gribben 2005): keine ausreichenden Daten bzw. nur first-line Therapie) chemotherapy vs. monoclonal anti-CD20 antibody therapy: keine RCTs</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library Issue 12, 2011), MEDLINE (January 1990 to 4 January 2012), and EMBASE (1990 to 20 March 2009)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1421) five of the seven identified trials could be included in one of the two performed meta-analyses (2 trials only published abstracts with preliminary results of rituximab versus alemtuzumab (Overall survival NOT reported) [CLL2007FMP; Gribben 2005; Foa 2010; Zagoskina 2011] → included in group of ongoing studies)</p> <p>Three trials included relapsed or refractory patients (Gribben 2005 [Abstract data only]; NCRI-CLL 201; REACH); Four trials evaluated the anti-CD20 antibody in patients receiving first-line therapy (CALBG 9712; CLL2007FMP; GCLLSG CLL 8; Wierda 2011).</p> <p>Qualität der eingeschlossenen Studien: We judged the overall the quality of these trials as moderate to high. All trials were randomized and open-label studies. However, two trials were published as abstracts only, therefore we were unable to assess the potential risk of bias for these trials in detail.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>3 eingeschlossene Studien (<i>für rezidivierende CLL</i>), davon 1 Studie nur als Abstract (N=12); gesamt eingeschlossene Patienten N=604 (aus 2 Studien mit Vollpublikation):</p>
---	--

- 1) NCRI-CLL 201 [previously treated with ≥ 1 chemotherapeutic regimen, WHO performance status 0 to 2; FluCM-R vs. FluCM; (N = 52)];
 2) REACH [minimum 1 lone treatment of the CLL; FluC-R vs. FluCM; N = 552]

NCRI-CLL 201 trial [u.a. Hillmen P et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology* 2011;152:570–8]:

Mean age: FluCM-R: 66 years (range 44 to 79 years), FluCM: 68 years (range 32 to 79 years)

Stage: FluCM-R: Binet A 15.4%, Binet B 42.3%, Binet C 38.5%; FluCM: Binet A 19.2%, Binet B 15.4%, Binet C 61.5%

REACH trial [u.a. Robak T et al: Rituximab plus fludarabine prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756 –1765]:

Mean age: FluC-R: 63 years (range: 35 to 83 years); FluCM: 62 years (range: 36 to 81 years)

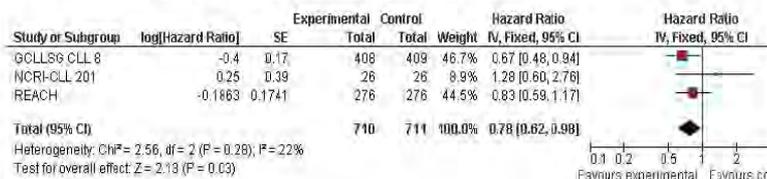
Stage: Binet A: FluC-R 24 (9%); FluCM 31 (11%), Binet B: FluC-R 166 (60%); FluCM 160 (58%) Binet C: FluC-R 86 (31%); FluCM 85 (31%)

Ergebnisse zu:

- **Overall Survival:** not statistically significantly longer with rituximab than with chemotherapy alone in previously treated patients (2 trials, N=604) Hazard Ratio (Fixed, 95% CI) = 0.89 [0.65, 1.22] (page 68); s. unten Forest Plot subgrouped by different treatment regimens: FluC-R versus FluC (REACH trial, N=552) Hazard Ratio (Fixed, 95% CI) 0.83 [0.59, 1.17]; FluCM-R versus FluCM (NCRI-CLL 201 trial, N=52) Hazard Ratio (Fixed, 95% CI) 1.28 [0.60, 2.76]

Anmerkung FBMed: steht im Gegensatz zu Ergebnisbeschreibung auf S. 16: OS für first und second-line zusammen (3 Studien): HR 0.78 (95%CI 0.62 to 0.98, P = 0.03; low heterogeneity I^2 of 22%) → **Subgroups: „no statistical differences between the following subgroups:**

- different anti-CD20 antibody treatment regimens (P = 0.22; first-line treatment: 1 trial, N = 817; previously treated: 2 trials, N = 604);
- different treatment regimens (P = 0.18; FluC-R versus FluC: 2 trials, N = 1369; FluCM-R versus FluCM: 1 trial, N = 52).“



- **Time to next treatment:** statistically significant difference favoring rituximab regarding: HR was 0.61 (95% CI 0.51 to 0.73; P < 0.00001; from the GCLLSG CLL 8 and REACH trials with 1369 participants.)

Subgroups for time to next treatment, no statistical differences for: different anti-CD20 antibody treatment regimens (P = 0.60; first-line treatment: 1 trial, N = 817; previously treated: 1 trial, N = 552).

- **Progression-free survival (PFS):** statistically significant difference HR 0.75 [0.61, 0.94]; P < 0.012; (two trials NCRI-CLL 201; REACH with 604 previously

	<p>treated participants</p> <p><u>Subgroup</u>: no statistical differences for: different treatment regimens (P = 0.70; FlUC-R versus FlUC: 2 trials, N = 1369; FlUCM-R versus FlUCM: 1 trial, N = 52).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Total adverse events (AE)</u> (WHO) grade 3-4 (NCRI-CLL 201; REACH, N = 598): no statistical differences, RR 1.08 [0.99, 1.18], P=0.068) - <u>Serious adverse events</u> (NCRI-CLL 201; REACH). No statistically significant differences (N = 598, RR 1.05 95% CI 0.89 to 1.23, P=0.57); ebenso in Subgruppe different treatment regimens (P = 0.92; FlUC-R versus FlUC: 1 trial, N = 546; FlUCM-R versus FlUCM: 1 trial, N = 52) - <u>Number of patients discontinuing the study because of drug-related adverse events</u>: kein signifikanter Unterschied: REACH trial 72 patients (26%) of the FC-R arm and 69 patients (25%) in the FlUC arm discontinued treatment because of AEs. The NCRI-CLL 201 trial did not provide data with regard to this outcome. <p>4. Fazit der Autoren: <i>This meta-analysis showed that patients receiving chemotherapy plus rituximab benefit in terms of OS as well as PFS compared to those with chemotherapy alone. Therefore, it supports the recommendation of rituximab in combination with FlUC as an option for the first-line treatment as well as for the people with relapsed or refractory CLL. The available evidence regarding the other assessed comparisons was not sufficient to deduct final conclusions.</i></p> <p>We are aware of 16 ongoing studies, including three trials comparing ofatumumab with or without additional chemotherapy versus no treatment.</p> <p>5. Anmerkung FBMed: <i>mehr Information zu diesen ongoing studies siehe unten in Abschnitt "Primärstudien"</i></p>
<p>Vidal et al. 2012: Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia.</p>	<p>1. Fragestellung: To evaluate the efficacy of bendamustine therapy for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including CLL.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with histologically confirmed indolent B cell lymphoid malignancies, i.e. SLL/CLL, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma, marginal zone lymphoma. We included both patients receiving bendamustine as first-line therapy and patients with relapsed or refractory disease receiving it as salvage therapy. Patients might have received high-dose chemotherapy following first-line or salvage therapy. We included patients of any age.</p> <p>Intervention: Bendamustine as a single agent or in combination with chemotherapy and immunotherapy</p> <p>Komparator: Observation or steroids alone, Chemotherapy, Chemotherapy in combination with immunotherapy (i.e. rituximab) or radio-immunotherapy We included trials in which bendamustine was combined with immunotherapy or radio-immunotherapy only if bendamustine was compared to chemotherapy combined with the same immunotherapy or radio-immunotherapy. Chemotherapy included: Adriamycin, cyclophosphamide, chlorambucil, fludarabine, mitoxantrone, vincristine, Steroids could be combined with any chemotherapeutic regimen</p>

	<p>Endpunkte: Primärer Endpunkt: Overall survival (OS); All-cause mortality (<i>Hinweis:</i> This outcome was added post-hoc to protocol due to the scarcity of OS data. Sekundäre Endpunkte: Progression-free survival (PFS), Complete response (CR), Overall response (partial and complete response), Quality of life, Treatment-related mortality, Adverse events requiring discontinuation of therapy, Grade 3/4 adverse events, Infection-related adverse events</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): We electronically searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2012, Issue 2), MEDLINE (1966 to May 2012), EMBASE (1974 to November 2011), LILACS (1982 to May 2012), databases of ongoing trials (accessed 30 April 2012) and relevant conference proceedings. We searched references of identified trials and contacted the first author of each included trial.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: We included five trials randomising 1343 adult patients in the systematic review, varied in the type of lymphoid malignancy, bendamustine regimen and the comparator regimen. Two trials included <u>only patients with CLL</u> and compared bendamustine to chlorambucil, and to fludarabine. We did not conduct a meta-analysis due to the clinical heterogeneity among trials.</p> <p>Qualität der eingeschlossenen Studien: The two trials regarding CLL/SLL Patients were of high quality.</p>								
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Analyse der <u>beiden Studien zu ausschließlich CLL/SLL Patienten</u> (Endpunkt: All-cause mortality):</p> <p>Knauf 2009: Knauf 2009</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="534 1131 790 1276">Methods</td> <td data-bbox="790 1131 1294 1276"> Allocation generation: adequate Allocation concealment: adequate Blinding: no ITT: yes Number of dropouts: 0 (all patients were included in the analysis, 7 patients did not start allocated therapy) Median follow-up: 35 months (range, 1 to 68) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 1276 790 1411">Participants</td> <td data-bbox="790 1276 1294 1411"> 519 randomised adult patients Type of lymphoma: CLL/SLL Stage: Binet B/C Previous treatment: no Mean age: 63 years, median 63 and 66 years WHO performance status: 305/311 patients < 2; 8/311 patients = 2 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 1411 790 1500">Interventions</td> <td data-bbox="790 1411 1294 1500"> Investigational intervention: IV bendamustine 100 mg/m² on days 1 to 2; every 4 weeks Comparator intervention: Oral chlorambucil 0.8 mg/kg on days 1 and 15; every 4 weeks </td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 1500 790 1680">Outcomes</td> <td data-bbox="790 1500 1294 1680"> Primary endpoints: Overall response rate (OR or PR) Progression-free survival Secondary endpoints: Time to progression Duration of remission Overall survival Adverse events, including infection rate </td> </tr> </table> <p>Niederle 2012:</p>	Methods	Allocation generation: adequate Allocation concealment: adequate Blinding: no ITT: yes Number of dropouts: 0 (all patients were included in the analysis, 7 patients did not start allocated therapy) Median follow-up: 35 months (range, 1 to 68)	Participants	519 randomised adult patients Type of lymphoma: CLL/SLL Stage: Binet B/C Previous treatment: no Mean age: 63 years, median 63 and 66 years WHO performance status: 305/311 patients < 2; 8/311 patients = 2	Interventions	Investigational intervention: IV bendamustine 100 mg/m ² on days 1 to 2; every 4 weeks Comparator intervention: Oral chlorambucil 0.8 mg/kg on days 1 and 15; every 4 weeks	Outcomes	Primary endpoints: Overall response rate (OR or PR) Progression-free survival Secondary endpoints: Time to progression Duration of remission Overall survival Adverse events, including infection rate
Methods	Allocation generation: adequate Allocation concealment: adequate Blinding: no ITT: yes Number of dropouts: 0 (all patients were included in the analysis, 7 patients did not start allocated therapy) Median follow-up: 35 months (range, 1 to 68)								
Participants	519 randomised adult patients Type of lymphoma: CLL/SLL Stage: Binet B/C Previous treatment: no Mean age: 63 years, median 63 and 66 years WHO performance status: 305/311 patients < 2; 8/311 patients = 2								
Interventions	Investigational intervention: IV bendamustine 100 mg/m ² on days 1 to 2; every 4 weeks Comparator intervention: Oral chlorambucil 0.8 mg/kg on days 1 and 15; every 4 weeks								
Outcomes	Primary endpoints: Overall response rate (OR or PR) Progression-free survival Secondary endpoints: Time to progression Duration of remission Overall survival Adverse events, including infection rate								

Methods	Allocation generation: computer generated Allocation concealment: central Blinding: no Number of dropouts: 4 not eligible/96 Median follow-up: 36 months			
Participants	92 randomised adult patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia requiring treatment after 1 previous systemic regimen Type of lymphoma: CLL/SLL Stage: Binet B/C Previous treatment: 1 line (refractory or relapse) Mean age: 68 years WHO Performance status: < 3			
Interventions	Investigational: bendamustine 100 mg/m ² iv, day 1 + 2, q4w Comparator: fludarabine 25 mg/m ² iv, days 1 to 5, q4w			
Outcomes	(Non-inferior) progression-free survival Overall survival			
<p>- Es zeigten sich in beiden Studien keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen (siehe forest plot unten). Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes ist lediglich die Studie von Niederle 2012 relevant, da in der Studie von Knauf 2009 <u>unbehandelte</u> CLL/SLL Patienten eingeschlossen waren.</p>				
Study or subgroup	Bendamustine n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
1: Lymphoma				
Niederle 2012	5/83	3/80	—	0.73 [0.52, 1.02]
Rummel 2009	34/260	33/253	—	0.70 [0.64, 0.77]
Rummel 2010	9/109	6/99	—	0.80 [0.66, 0.94]
2: CLL (excluding lymphoma)				
Knauf 2009	8/161	10/157	—	0.86 [0.66, 1.11]
Niederle 2012	34/85	24/83	—	0.81 [0.58, 1.13]
<p>Quality of life: The effect of bendamustine on quality of life was reported in one trial in which it was compared with chlorambucil (Knauf 2009). After completion of the study treatment no differences were demonstrated with respect to physical, social, emotional and cognitive functioning, and self assessment of global health status.</p>				
<p>Adverse events requiring discontinuation of therapy were reported in one trial (Knauf 2009). Eighteen patients (11%) discontinued bendamustine therapy and five (3%) discontinued chlorambucil (P = 0.005).</p>				
<p>...while the risk of <u>grade 3 or 4 adverse events</u> was increased when bendamustine was compared to chlorambucil in patients with CLL (Knauf 2009),...</p>				
<p>Two trials reported infection-related adverse events (Knauf 2009; Rummel 2009). In one trial (Knauf 2009) the rate of grade 3 or 4 infection was higher (8%, 13 of 161 patients) in the bendamustine group compared to chlorambucil (3%, 5 of 151 patients).</p>				

	<p>→ Studie von Knauf 2009 aber zu unvorbehandelten CLL Patienten!!!</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>As none of the currently available chemotherapeutic protocols for induction therapy in indolent B cell lymphoid malignancies confer a survival benefit and due to the improved progression-free survival in each of the included trials, and a similar rate of grade 3 or 4 adverse events, bendamustine may be considered for the treatment of patients with indolent B cell lymphoid malignancies. However, the unclear effect on survival and the higher rate of adverse events compared to chlorambucil in patients with CLL/SLL does not support the use of bendamustine for these patients. The effect of bendamustine combined with rituximab should be evaluated in randomised clinical trials with more homogenous populations and outcomes for specific subgroups of patients by type of lymphoma should be reported. Any future trial should evaluate the effect of bendamustine on quality of life.</i></p>
--	--

Systematische Reviews

<p>Keating 2010 [5]: Rituximab A Review of its Use in Chronic Lymphocytic Leukaemia, Low- Grade or Follicular Lymphoma and Diffuse Large B- Cell Lymphoma.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This article reviews the use of intravenous rituximab in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL), low-grade or follicular lymphoma, and diffuse large B-cell lymphoma.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma</p> <p>Intervention: Monotherapy rituximab or combination therapy</p> <p>Komparator: chemotherapy alone (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone [CHOP])</p> <p>Endpunkte: primary: progression free survival</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 06/2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=k.A.)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): 1 trial (results of the randomized, open-label, multicentre, phase III "REACH trial)</p> <p><i>Patients with Relapsed or Refractory Disease - Rituximab, Fludarabine plus Cyclophosphamide versus Fludarabine plus Cyclophosphamide</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - No significant between-group difference in overall survival was seen after a median duration of 25 months' follow-up, although it should be noted that at this timepoint <10% of patients had died. - Progression-free survival (primary endpoint): In patients with previously treated CLL, PFS was prolonged to a significantly greater extent with rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide than with fludarabine plus cyclophosphamide (table II), (HR 0.65; 95% CI 0.51, 0.82) - In addition, the median time to new treatment was significantly longer in patients receiving rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide than in those receiving fludarabine plus cyclophosphamide (HR 0.65; 95% CI 0.49,

	<p>0.86)</p> <p><i>Patients with Relapsed or Refractory Disease – 10 <u>Noncomparative</u> Trials</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Combination therapy with rituximab, oxaliplatin, fludarabine and cytarabine was associated with overall response rates of 33% and 63% in patients with relapsed or refractory CLL; the chemotherapy regimens differed slightly between these trials, with a higher oxaliplatin dose (30 mg/m²) and a lower cytarabine dose (0.5 g/m²) administered in the later trial than in the earlier trial. - In other trials, overall response rates were 77% with rituximab plus bendamustine (primary endpoint), 75% with rituximab plus pentostatin and cyclophosphamide and 94% with rituximab plus pentostatin, cyclophosphamide and mitoxantrone - combination therapy with rituximab and high-dose methylprednisolone was associated with overall response rates of 78–93% in patients with relapsed or refractory CLL. - The median overall survival duration was 20 months, with median progression-free survival durations of 7 months and »1 year and a median time to progression of 15 months <p>4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, rituximab remains a valuable therapy in patients with CLL, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma and, in a variety of treatment settings, represents the standard of care.</i></p> <p>5. Anmerkung durch FBMed: - Keine Qualitätsbewertung der Primärstudien!</p>
<p>Kharfan-Dabaja et al. 2012: Comparing efficacy of reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation with conventional chemo-(immuno) therapy in patients with relapsed or refractory CLL: a Markov decision analysis</p>	<p>1. Fragestellung: In the absence of randomized trial-based evidence on the comparative efficacy of RT-allo-HCT and CCIT for relapsed/refractory CLL, we examined these competing treatment options in a Markov decision model informed by systematic review (SR) and meta-analysis of available evidence.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with relapsed/refractory CLL</p> <p>Intervention: Reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation (RT-allo-HCT)</p> <p>Komparator: Conventional chemo-(immuno) therapy (CCIT)</p> <p>Endpunkt: quality-adjusted life expectancy (QALE), treatment-related mortality, overall response rate (ORR) (CR and PR response), stable disease or progressive disease, progression from responsive disease, and survival.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): For studies evaluating the role of chemotherapy, immunotherapy (limited to therapeutic monoclonal antibodies) or chemo-immunotherapy combinations and for studies evaluating the role of RT-allo-HCT, a systematic and comprehensive literature search was performed using MEDLINE databases from 1966 to 31 December 2010 and supplemented by a hand search of references.</p> <p>A Markov decision model was used.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • For studies evaluating the role of chemotherapy, immunotherapy (limited to therapeutic monoclonal antibodies) or chemo-immunotherapy combinations:

	<p>The final number of studies evaluated was 33</p> <ul style="list-style-type: none"> For studies evaluating the role of RT-allo-HCT: 10 studies met inclusion criteria. <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> Cohort analysis demonstrated superior outcome for RT-allo-HCT, with a 10-month overall life expectancy (and 6-month quality-adjusted life expectancy (QALE)) advantage over CCIT. Although the model was sensitive to changes in base-case assumptions and transition probabilities, RT-allo-HCT provided superior overall life expectancy through a range of values supported by the meta-analysis. QALE was superior for RT-allo-HCT compared with CCIT. This conclusion was sensitive to change in the anticipated state utility associated with the post-allogeneic HCT state; however, RT-allo-HCT remained the optimal strategy for values supported by existing literature. <p>4. Fazit der Autoren: <i>This analysis provides a quantitative comparison of outcomes between RT-allo-HCT and CCIT for relapsed/refractory CLL in the absence of randomized comparative trials. Confirmation of these findings requires a prospective randomized trial, which compares the most effective RT-allo-HCT and CCIT regimens for relapsed/refractory CLL.</i></p> <p>5. Anmerkungen FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> Laut Review existieren keine vergleichende RCTs.
<p>Lepretre et al. 2012: The value of rituximab for the treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and qualitative analysis of the literature</p>	<p>1. Fragestellung: The aim of the present review is to evaluate the efficacy and safety of rituximab, administered alone or in combination, in patients refractory to fludarabine, as there are no randomized controlled trials (RCTs) in this setting.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia <u>Definition of fludarabine-refractory:</u> failure to achieve partial response (PR) or complete response (CR) to a fludarabine-containing regimen, or relapse <u>within 6 months</u> of the last treatment.</p> <p>Intervention: Rituximab Monotherapy or in combination with different agents</p> <p>Komparator: Siehe Ergebnisteil</p> <p>Endpunkt: overall survival (OS), event-free survival, response to treatment (overall response [OR], CR, PR and nodular partial response [nPR]), stable disease (SD), progressive disease (PD), progression free survival (PFS) and therapy-related morbidity and mortality</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematic searches that had previously been undertaken for a previous review were updated to September 2011. Medline, Embase and The Cochrane Library were searched to identify studies of any treatment for patients with refractory CLL.</p>

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Siehe Ergebnisteil</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Allgemein: Thirteen studies (reported in 17 publications) either included only, or mostly, fludarabine-refractory patients or considered a mixed population but reported stratified data for fludarabine-refractory patients for at least one efficacy outcome.</p> <p>Response/Remission:</p> <p>Rituximab in combination with methylprednisolone:</p> <p>Two studies evaluated rituximab in combination with methylprednisolone. Castro <i>et al.</i> included 14 patients with fludarabine-refractory CLL. Dungarwalla <i>et al.</i> also included 14 heavily pretreated patients with CLL, and 13 (93%) had previously received fludarabine. The median number of previous treatments was 2 (range: 1 – 4 for patients with fludarabine-refractory CLL and 2 – 5 for heavily pretreated patients [18]) in both cases. The efficacy outcomes reported by Castro <i>et al.</i> were CR, PR, nPR, PD, OR and PFS. The number of patients showing CR, PR and nPR was five (36%), six (43%) and two (14%), respectively; PD was reported in one (7%) patient and OR was reported in 13 patients (93%). Median time to progression was 15 months (range: 3.2 – 23.0 months). Dungarwalla <i>et al.</i> reported CR, PR, nPR, PD and OR, as well as OS and PFS. The number of patients with CR, PR and nPR was two (14%), 10 (71%) and one (7%), respectively. An OR was reported in 13 (93%) patients. Median OS was 20 months and median PFS was reported as 7 months.</p> <p>FCR and CFAR combination studies:</p> <p>Wierda <i>et al.</i> and Badoux <i>et al.</i> evaluated FCR in 177 and 280 patients with relapsed/refractory CLL, respectively. The median number of previous treatments was 2 (range: 1 – 10). These two publications report results from the same trial: Wierda <i>et al.</i> presented interim results and Badoux <i>et al.</i> reported the final results after the inclusion of over 100 additional patients. The trial is part of the group of trials performed at the M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas. Wierda <i>et al.</i> presented data on 145 (82%) patients previously exposed to fludarabine. Of these, 37 (21%) were fludarabine-refractory. Results for 33 fludarabine-refractory patients were reported. Four fludarabine-refractory patients were part of the FC patient group, for which outcomes were not reported in a stratified manner. The efficacy outcomes CR, PR, nPR and OR were used. CR, PR and nPR were observed in 2/33 (6%), 3/33 (9%) and 14/33 (42%) patients, respectively, while the number of patients achieving OR was 19/33 (58%). Badoux <i>et al.</i> included 53 (19%) fludarabine-refractory patients. The reported efficacy outcomes were CR, OR and OS. CR was reported in 4/53 (8%) patients and OR in 30/53 (57%) patients. Median</p>
--	--

	<p>OS was 37 months. Keating et al. also evaluated FCR (n= 33), but results are presented with results for CFAR-treated patients (n= 9). The efficacy outcomes reported were CR, PR and OR. The number of patients achieving CR was 12 (29%), PR was 14 (33%), nPR was nine (21%) and OR was 35 (83%). Median time to progression was 45 months, median time to treatment failure was 20 months and median OS was 44 months. All patients in this study were fludarabine-refractory.</p> <p>Rituximab in patients previously treated with FCR:</p> <p>Wierda et al. (rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide) included 43 patients previously treated with FCR. CR and PR were achieved by 19% and 37% of patients, respectively.</p> <p>Overall Survival:</p> <p>Increasing patient survival is without doubt one of the main goals of treatment. OS was considered in six publications. The 6-month survival rate reported by Tsimberidou <i>et al.</i> was 89%. Median OS was 37 months for FCR, 20 months for rituximab with methylprednisolone.</p> <p>Safety:</p> <p>Two trials considered rituximab in combination with methylprednisolone. Death rates were 29% and 57%, respectively. Interestingly, while infections were the most important adverse event in one trial, affecting 50% of patients, they affected only 7% of patients in the other trial, which reported fluid retention in most patients and 29% of grade 3 or 4 neutropenia or thrombocytopenia.</p> <p>One trial (interim results in Wierda et al., final results in Badoux et al.) used rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide. Myelosuppression led to discontinuation in 26% and 23% of patients, respectively. Infection was responsible for 6% and 12% of discontinuations, respectively. Grade 3 or 4 neutropenia was also an important adverse event, affecting 62% and 56% of treatment courses, respectively. Wierda et al. reported major infections in 16% of patients, while 16% were affected by pneumonia or sepsis according to Badoux et al.</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>This systematic review has identified the available published information in this setting. The resulting information, although of moderate quality and without direct comparative evidence, suggests that regimens containing rituximab are a viable treatment option in the refractory CLL setting.</i></p> <p>5. Anmerkungen durch FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Most studies were uncontrolled studies. No comparison to other treatment regimens for refractory CLL can be made. • Numbers of fludarabine-refractory patients available for inclusion in the
--	--

	trials were low, impacting on the significance of the results.
Nightingale G, 2011: <u>Ofatumumab:</u> A Novel Anti-CD20 Monoclonal Antibody for Treatment of Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.	1. Fragestellung: To present the current clinical evidence on ofatumumab for use in refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL).
	2. Methodik Population: Refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). Intervention: Ofatumumab Komparator: Nicht vorab definiert Endpunkt: Nicht vorab definiert Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 - May 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Siehe Ergebnisteil
	3. Ergebnisdarstellung a. Anzahl und Charakterisierung der eingeschlossenen Studien / Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zulassungsstudie: Cross-study analyses were performed on data from patients, including 162 patients with CLL, who received multiple infusions of ofatumumab as a single agent at doses ranging from 100 to 2000 mg. ▪ The safety and efficacy of ofatumumab were analyzed in an open-label, Phase 1/2, multicenter, dose-escalating study in the US and Europe that included 33 patients with relapsed or refractory CLL. (Coiffier B, Lefebvre S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a Phase 1-2 study Blood 2008;111:1094-100). ▪ In this study, ofatumumab was administered intravenously weekly for 4 consecutive weeks (300 mg week 1 and 1000 mg weeks 2-4), then as 1000 mg monthly on months 2-6, followed by 1000 mg once every 2 months for months 7-24. (Badoux X, O'Brien S, Wierda WG, et al. Combination of ofatumumab and lenalidomide in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia: results of a Phase II trial (abstract 2464). ASH Annual Meeting Proceedings Part 2. 2010.) ▪ A Phase 2, international, randomized, parallel-group study evaluated 2 doses of ofatumumab combined with standard frontline therapy consisting of fludarabine and cyclophosphamide in previously untreated patients with CLL. Patients received standard fludarabine (25 mg/m² intravenously on day 1) plus cyclophosphamide (250 mg/m² intravenously on days 1-3) in combination with ofatumumab 300 mg for the first dose, followed by either 500 mg (group A) or 1000 mg (group B) every 4 weeks for 6 cycles to evaluate the efficacy and tolerability of this chemoimmunotherapy regimen. The primary endpoint was the complete response rate from the start of treatment until 3 months following the last infusion. Safety evaluations included adverse events and deaths. The median age of patients was 56 years. (Wierda WG, Kipps TJ, Durig J, et al. Ofatumumab combined with fludarabine and cyclophosphamide (O-FC) shows high activity in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results from a randomized, multi-center, international, two-dose, parallel group, phase II trial (abstract 207). Blood 2009;114:90.)

	<ul style="list-style-type: none"> Hagenbeek and colleagues published the first clinical report of activity of ofatumumab in patients with non-Hodgkin lymphoma. This Phase 1/2 trial included 40 patients with relapsed or refractory grade 1 or 2 CD -20-positive follicular lymphoma who were treated with 4 weekly intravenous infusions of ofatumumab 300, 500, 700, or 1000 mg. (Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. Blood 2008;111:5486-95) <p>b. Daten-Synthese</p> <ul style="list-style-type: none"> A Phase 1/2 trial has established the safety and tolerability of single-agent ofatumumab at an initial dose of 300 mg intravenously on week 1, followed by 2000 mg once weekly for 7 doses (weeks 2-8), followed by 2000 mg once every 4 weeks for 4 doses (weeks 9-12), for a total of 12 doses. The final analysis of a pivotal international multicenter trial has shown promising activity in patients with CLL refractory to fludarabine and alemtuzumab, demonstrating overall response rates of 44-51%, with prolonged progression-free and overall survival. Ofatumumab activity has also been shown in a variety of other malignant and nonmalignant conditions, including non-Hodgkin lymphoma, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis. The most common adverse effect is grade 1 and 2 infusion reactions. Other adverse effects include infection, neutropenia, anemia, rash, fever, and diarrhea. <p>4. Fazit der Autoren: <i>Clinical evidence suggests that ofatumumab is an effective agent in patients with CLL refractory to fludarabine and alemtuzumab. Data are awaited comparing ofatumumab to other salvage regimens. Until results of head-to-head trials are conducted comparing ofatumumab to existing regimens, it cannot be said whether ofatumumab is more efficacious or tolerable than currently available therapies.</i></p> <p>5. Anmerkungen durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> kein einheitliches Wording zu Beginn eines Ergebnisberichts für einen Endpunkt keine einheitliche vergleichende Darstellung der eingeschlossenen Studien-(Populationen) und -Ergebnisse keine Einschätzung der Studienqualität der eingeschlossenen Primärstudien es wurden auch Studienergebnisse aus Abstracts (z.B. von Kongressbänden) eingeschlossen
--	---

Leitlinien

<p>British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2012: Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The objective of this guideline is to provide healthcare professionals with clear guidance on the management of patients with chronic lymphocytic leukaemia.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>review of the literature using Medline/Pubmed</p> <p>The writing group produced the draft guideline which was subsequently revised by consensus by members of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The guideline was then reviewed by a</p>

<p>Leukaemia</p>	<p>sounding board of approximately 50 UK haematologists, the BCSH (British Committee for Standards in Haematology) and the British Society for Haematology Committee and comments incorporated where appropriate.</p> <p>Suchzeitraum</p> <p>bis August 2011 (Update der Version von 2004)</p> <p>LOE and GOR</p> <p>gemäß GRADE</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Management of Relapsed CLL with no TP53 abnormality Recommendation (GRADE B2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients relapsing at least 2 years after FC, FCR or similar regimens who have not acquired a TP53 abnormality, remain fit enough for fludarabine-based treatment and in whom there is a clinical indication for treatment, should receive FCR. Further studies are required to evaluate the role of bendamustine in combination with an anti CD20 antibody in fit patients with relapsed disease. <i>Evidenzbasis: There are no phase III studies of patients relapsing after FC or FCR. A non randomised phase II study of FCR in 284 patients with relapsed CLL showed a higher CR rate and longer PFS and OS than seen in a historical cohort treated with FC. 78/284 patients received prior therapy with regimens that included fludarabine and an alkylating agent. 13% and 9% were refractory to fludarabine and chlorambucil respectively. The ORR was 73% with 42% CR + nPR. PFS was 19 months The CR + nodular PR (nPR) rate for fludarabine responsive cases was 46% compared to 8% for fludarabine refractory cases (Badoux et al, 2011; O'Brien et al, 2001)</i> <i>A non randomised phase II study of bendamustine and rituximab has shown response rates of 60% and 45% for relapsed or fludarabine-refractory patients respectively, with an event free survival of 14.7 months. Only 2/14 patients with a 17p deletion responded. (Fischer et al, 2008; Iannitto et al, 2011).</i> <p>Relapse after or refractory to chlorambucil Recommendation (GRADE B2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients relapsing after chlorambucil can be retreated with chlorambucil • Entry into trials which include bendamustine or chlorambucil and an anti-CD20 antibody is strongly recommended. • In the absence of a suitable trial, BR should be considered for patients refractory to chlorambucil. • The minority of patients relapsing after chlorambucil who are fit enough to receive fludarabine-based therapy should be considered for FCR. • Other options for patients who are refractory to chlorambucil and unable to tolerate myelosuppressive therapy include high dose steroids, alone or in combination with rituximab, and alemtuzumab. <i>Evidenzbasis: Most patients who relapse after chlorambucil will respond to retreatment with chlorambucil. The phase II trials of BR discussed in the previous section included elderly patients and the acceptable toxicity indicated that this regimen may be suitable for relapsed or refractory patients unfit for FCR. The REACH study randomised patients relapsing predominantly after single agent alkylating or purine analogue therapy to FC v FCR and showed an improved ORR, CR and PFS in the FCR arm (basierend auf: Robak et al, 2010).</i>

Management of High-risk CLL

Treatment of relapsed / refractory disease

Evidenzbasis: The outcome of fludarabine-refractory patients treated with chemotherapy is poor with a median OS of approximately 8 months. Alemtuzumab alone results in an ORR of about 30-35%. Combining alemtuzumab with high-dose steroids results in an improved ORR but the PFS and OS are nevertheless unsatisfactory. Regimens that include fludarabine and alemtuzumab have activity in patients refractory to either agent alone but responses are not durable and the risk of infectious complications is high (basierend auf: [Badoux et al, 2011](#); [Eiter et al, 2005](#)).

As with the initial treatment of high risk disease, the duration of remission following alemtuzumab - containing regimens is short and consolidation therapy such as allogeneic transplantation (see below) is recommended in suitable patients. For patients for whom allogeneic transplantation is not an option, re-treatment with alemtuzumab should be considered in those patients who relapse **more than 12 months after initial treatment** (basierend auf: [Fiegl et al, 2011](#)).

Treatment options for patients who fail or relapse **early after alemtuzumab-based therapy** are limited. Active agents include ofatumumab, lenalidomide (basierend auf: [Ferrajoli et al, 2008](#)) and high-dose steroids with or without rituximab (basierend auf: [Pilecky et al 2011](#)). Steroids given at conventional dose can provide useful short-term disease control and improve CLL-related symptoms.

The choice of therapy depends on patient fitness, previous treatment and drug availability.

In the [registration study](#), ofatumumab achieved an ORR of 58% in patients refractory to both fludarabine and alemtuzumab (double refractory) and 47% in patients with bulky, fludarabine-refractory CLL for whom alemtuzumab was considered inappropriate. The median PFS was approximately 6 months for both groups (basierend auf: [Wierda et al, 2010](#)). The effectiveness of ofatumumab was not influenced by bulky lymphadenopathy, prior rituximab exposure or refractoriness to R-FC. The ORR was lower (14%) among patients with a 17p deletion in the bulky fludarabine-refractory group, but 41% in double refractory 17p deleted disease.

Role of radiotherapy

- **Evidenzbasis:** Radiotherapy should be considered for patients for whom chemo-immunotherapy has been ineffective or is contra-indicated and can provide effective palliation in cases with symptomatic bulky lymphadenopathy. Low doses of external beam radiotherapy (2 x 2Gy) can be highly effective in this situation and a higher dose (30 Gy in 2-3 Gy fractions) may be required in patients with transformed aggressive disease or those known to have a TP53 abnormality (Lowry et al, 2011).

Recommendations (GRADE B1/2)

- The management of high-risk CLL is controversial and poses considerable therapeutic challenges. Accordingly, early input from a centre with a specialist interest in CLL is strongly recommended
- Treatment for high-risk CLL should ideally be delivered as part of a clinical trial. Outside of trials, alemtuzumab in combination with pulsed high dose glucocorticoid is the treatment of choice. Meticulous attention should be paid to antimicrobial prophylaxis and supportive care.
- The use of alemtuzumab in combination with drugs other than steroids should be confined to clinical trials
- Since subcutaneous alemtuzumab injection is associated with comparable efficacy and less toxicity in CLL, this has become the preferred route of

	<p>administration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ofatumumab is the treatment of choice for patients with high-risk CLL who fail alemtuzumab. Other options include high-dose or conventional-dose glucocorticoids, lenalidomide or radiotherapy. <p>The Role of allogeneic transplantation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic stem-cell transplantation should be considered as consolidation therapy for all fit patients with high-risk CLL and should ideally be performed in the setting of a secure remission. Suitable patients should be discussed with a transplant centre at the earliest opportunity (GRADE B1). • There is no consensus on the value of screening potential allograft donors for MBL. It would seem sensible to exclude donors with early CLL or clinical MBL (GRADE C2). <p>Consolidation / Maintenance therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Currently consolidation and maintenance immunotherapy therapy should only be offered in clinical trials as the clinical benefit versus the risk of morbidity is still uncertain (GRADE B2). • In the absence of an overall survival gain or evidence of improved quality of life, autografting is not recommended as part of standard care in CLL (GRADE A1). <i>Evidenzbasis: Preliminary data suggest that consolidation therapy with rituximab may prolong PFS (Bosch et al, 2010; Del Poeta G. et al, 2008; Hainsworth et al, 2003). The role of anti CD20 antibody therapy and lenalidomide as maintenance/consolidation therapy are currently being evaluated in clinical trials.</i> <p>Treatment of small lymphocytic lymphoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>SLL should be managed in the same manner as CLL (GRADE B2).</u> <i>Evidenzbasis: Treatment of small lymphocytic lymphoma Data on the optimal treatment of SLL is limited and patients are often included in studies which include other low grade B cell lymphomas rather than CLL. However, the biological similarities between SLL and CLL are so close that a similar response to treatment could be expected. This is supported by a single centre retrospective study of CLL and SLL which also showed a better outcome for both disorders when treated with regimens that included a nucleoside analogue and rituximab (Tsimberidou et al, 2007). Indications for, and choices of treatment are the same as for CLL. Rare patients in whom SLL is diagnosed following biopsy of an enlarged lymph node in the absence of detectable disease at any other site, may be offered local radiotherapy with curative intent.</i>
<p>Imrie K, et al. 2012: Cancer Care Ontario (CCO): Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Evidenced-based Series 6-8 Version 2.2005 (in review). Toronto (ON) Cancer Care</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Chronic Lymphocytic Leukemia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What beneficial outcomes are associated with the use of rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)? Outcomes of interest are overall survival, disease control (as assessed by measures such as progression-free survival, event-free survival, time-to-treatment failure, or response duration), and response rate. 2. What is the toxicity associated with the use of rituximab? 3. Which patients are more or less likely to benefit from treatment with rituximab? <p>Methodik: evidenz- und konsensbasierte LL</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur</p>

<p>Ontario, 2012</p>	<p>(update von 1999 und 2006), informaler Konsensusprozess (zuletzt 2006), External Review by Ontario Clinicians</p> <p>Suchzeitraum (letzte Aktualisierung) March 2006 to March 2012</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualität der eingeschlossenen Studien beschrieben <p>LoE: „we do not routinely use quality grading or rating systems to evaluate the quality of studies“, “overall quality of the evidence is evaluated in a more narrative fashion to present the reader with the information necessary for judging the quality of the included studies“</p> <p>GoR: „justification for each recommendation and the degree to which it is based on the evidence directly versus the opinion and consensus of the Working Group must be explicitly stated in the recommendation itself“</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gruppe (Hematology Disease Site Group) hält eine Aktualisierung der Empfehlungen von 2006 aufgrund der neuen Literatur für notwendig. • CONFLICT OF INTEREST: The members of the Hematology DSG disclosed potential conflicts of interest relating to the topic of this practice guideline. The lead author and citation and evidence reviewer (KI) of this topic was a co-investigator in one trial included in this report (10) and is involved with an ongoing trial on rituximab. Three other DSG members reported research involvement with trials on this topic, of which one member was involved with one trial in this report (10). In addition, three of the above DSG members, including the lead author, reported involvement with the pharmaceutical company that manufactures rituximab, including research funding, membership on boards of directors or advisory committees, provision of consultancy, or honoraria. • Funding: The Program in Evidence-based care is supported by Cancer Care Ontario (CCO) and the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. All work produced by the PEBC is editorially independent from its funding agencies.
	<p>Recommendations: Chronic Lymphocytic Leukemia</p> <p>There is insufficient evidence at this time to support or refute the use of single-agent rituximab or a rituximab-containing chemotherapy regimen in patients with CLL.</p> <p>Key Evidence: Chronic Lymphocytic Leukemia</p> <p>No randomized controlled trials were located.</p> <p>New (relevant) Evidence: Chronic lymphocytic leukemia</p> <p>18. Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, Pettitt A, Sayala HA, Rawstron AC, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i>. 2011;152(5):570-8. – In conclusion, the addition of rituximab to FCM improves the response rates in relapsed CLL, resulting in more complete remissions and without additional safety concerns. Efficacy and safety should be fully tested in a randomized Phase III trial.</p> <p>49. Zhao L, Xi Y-M, Guo M, Chao R, Jin R-R. Effectiveness and safety of FCR regimen for chronic lymphocytic leukemia: A systematic review. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i>. 2011;11(11):1321-6.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 1 ongoing study from clinicaltrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (Protocol ID NCT00337246) – study completed
Mauro FR et al., 2011: SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia	<p>Italian Society of Hematology (SIE), SIES Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) and GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo)</p> <p>Fragestellung/Zielsetzung: By using GRADE system we updated the guidelines for management of CLL issued in 2006 from SIE, SIES and GITMO group.</p>
	<p>Methodik</p> <p>A 3-member Advisory Council (AC) with expertise in clinical epidemiology, hematology, critical appraisal and research synthesis oversaw the process. An expert panel (EP) was selected according to the conceptual framework elements of the NIH Consensus Development Program</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Using a modified Delphi process, the list of produced statements was circulated electronically to all participants through 2 iterations. Participants voted on which statements they felt warranted discussion, and provided comments on the wording of the statements which were progressively finalized.</p> <p>Final adjudication of the recommendation (s) was made through the three face-to-face meetings held in Bologna, Italy. Recommendations were both classified into four mutually exclusive categories: do it, probably do it, probably don't do it, don't do it, according to GRADE suggestions, and were also provided in conversational form following the comments derived from the discussion of the EP.</p> <p>Suchzeitraum</p> <p>2006 bis 3/2011</p> <p>LoE und GoR</p> <p>In areas covered by the evidence, the production of recommendations was performed according GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system.</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Issue 5: Consolidation therapy (consensus-based recommendations)</p> <ul style="list-style-type: none"> The panel agreed that at present a consolidation/maintenance treatment approach in CLL patients should be undertaken only in the setting of controlled clinical trials. <p><u>Evidenzbasis:</u> Only one randomized controlled trial tackled the key question of appropriateness of a consolidation therapy in CLL. Patients in CR or PR after fludarabine or FC first-line treatment were randomized to receive alemtuzumab or only clinical observation. The primary endpoint was the PFS. The trial was prematurely stopped after the enrolment of the first 21 patients because of a severe infection rate in the alemtuzumab group. However, the PFS at month 36 after randomization was 81.8% for patients in the alemtuzumab arm vs. 20.6% in the observation arm. On the basis of these results and data derived from a non RCT the EP deemed that at present there was no evidence that patients in CR or PR may benefit from a consolidation treatment and provided the following recommendations.</p>

Clinical questions and strength and direction of the recommendations formulated by the panel using GRADE system on the issue of second-line therapy

Clinical question	Recommendation
1. Should R-FC be preferred to FC in previously treated CLL patients?	Use it, weak positive
2. Should obinutresin plus fludarabine and cyclophosphamide be preferred to fludarabine and cyclophosphamide in previously treated CLL patients?	Probably don't use it, weak negative
3. Is allo-SCT better than conventional therapy in previously treated CLL patients?	No recommendations
4. Should alemtuzumab be preferred to fludarabine-based treatments in refractory patients, patients with early relapse, patients with del(17p) and/or p53 mutations?	Use it, weak positive

Issue 6: therapy of refractory or relapsed patients (evidence-based recommendations)

- In patients requiring a second-line treatment, del [17p] and/or p53 mutations should be checked.
- In patients with no del [17p] and/or p53 mutations and relapsed after 24 months, the same front-line therapy including rituximab can be considered.
- In patients with del [17p] and/or p53 mutations, in patients refractory or relapsed within 24 months from a fludarabine-based treatment, alemtuzumab containing regimens, or experimental treatment approaches within controlled trials should be given.
- Furthermore, in poor prognosis younger patients with adequate fitness status and no significant co-morbidities, a treatment approach including an allogeneic SCT, from either a sibling or wellmatched unrelated donor, should be offered after an appropriate cytoreductive treatment.

Evidenzbasis: Chemoimmunotherapy

Robak et al. randomized 552 patients (≤70 years; 83% of patients) who had received one prior line of therapy. Eligible patients were required to be sensitive (55% of patients) or refractory (27% of patients) to prior alkylating agents but had to be sensitive to fludarabine (prior responses ≥6 months; 17% of patients). A prior treatment with interferon, rituximab, other monoclonal antibodies, alkylators/nucleoside analogues combinations or transplantation was not allowed. Patients treated with FCR showed a significantly higher PFS than patients treated with FC (median PFS, FCR vs. FC: 30.6 vs. 20.6 months). The CR rate was also in favour of the FCR group. The AEs rate leading to dose modification or treatment interruption were 39% for the FCR group and 51% for the FC group. The evidence was graded as strong and the EP decided that the benefit of using FCR rather than FC in patients relapsed or refractory after single agent therapy overcome the risks.

In order to analyze the effect of the prior therapy on the response to FCR, **Badoux et al.** explored the efficacy of FCR given to 284 patients beyond first relapse. The overall RR in patients who were previously exposed to a single agent such as rituximab, fludarabine, alkylating agents were 92%, 90%, 78%, respectively, while the response rate of patients previously exposed to fludarabine combined with an alkylating agent was 73%. Patients refractory to fludarabine and those who had received more than three prior therapies, experienced short PFS.

Engert et al. presented at the 2010 ASH meeting the results of a multicentre randomized study including 335 relapsed or refractory patients after one prior regimen that included fludarabine in only 15% of the cases. Patients were randomized to receive fludarabine as single agent or fludarabine and alemtuzumab

(FluCam) combination. Patients treated with FluCam showed a better outcome in terms of CR rate (12.5% vs. 4%) and PFS (24 vs. 18 months) with a similar infection rate.

Abbildung aus LL "Evidence-based guidelines for the therapy of CLL"

Guidelines	ESMO [48]	NCCN [49]	SIE, SIES, GITMO (present guidelines)
Relapsed/refractory patients	<p>First-line therapy if relapse or progression occurs at least 12 months after the initial therapy and 24 months after immunochemotherapy.</p> <p>Alemtuzumab-containing regimen followed by allogeneic SCT in physically fit patients if the relapse occurs within 12 months after monochemotherapy or 24 months after immunochemotherapy, or if the disease does not respond to first-line monochemotherapy.</p> <p>FCR for patients relapsed or refractory to first-line therapy with an alkylating agent.</p> <p>Alemtuzumab- or bendamustine-containing regimen in physically nonfit patients without del (17p).</p> <p>Alemtuzumab in physically non-fit patients with del (17p).</p>	<p>Retreat as in first-line therapy until short response in patients with long response to first-line therapy (>3 years).</p> <p>Chemoimmunotherapy with reduced dose FCR, reduced dose PCR, bendamustine ± rituximab, HD methylprednisolone + rituximab in patients with short response (<2 years for age ≥70 years (alternative: chlorambucil ± prednisone (if used first-line); ofatumumab; alemtuzumab ± rituximab; dose dense rituximab.)</p> <p>In patients with short response <2 years for age <70 years or older patients without significant co-morbidities and without del (11q) or del (17p): chemoimmunotherapy (FCR, PCR, BR, fludarabine + alemtuzumab; CHOP; HyperCVAD; dose adjusted BPOCH; OFAR). In alternative: ofatumumab; alemtuzumab ± rituximab; HDMP + rituximab.</p>	<p>In patients with no del (17p) and/or p53 mutations, and relapsed after 24 months, the same front-line therapy, including rituximab can be considered.</p> <p>In patients with del (17p) and/or p53 mutations, in patients refractory or relapsed within 24 months from a fludarabine-based treatment, alemtuzumab-containing regimens, or experimental treatment approaches within controlled trials should be given.</p> <p>Furthermore, in poor prognosis younger patients with adequate fitness status and no significant co-morbidities, a treatment approach including an allogeneic SCT, either from a sibling or well-matched unrelated donor, should be offered after an appropriate cytoreductive treatment.</p>

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE 2010: Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. NICE technology appraisal guidance 202.</p>	<p>Ergebnis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ofatumumab is not recommended for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia that is refractory to fludarabine and alemtuzumab. • People currently receiving ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia that is refractory to fludarabine and alemtuzumab should have the option to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop. <p>Datenbasis: The manufacturer's submission compared ofatumumab with best supportive care. The main source of evidence on clinical effectiveness was the Hx-CD20-406 study. This was a prospective uncontrolled trial that included 154 patients with chronic lymphocytic leukaemia, all of whom received ofatumumab, and 59 of whom had disease that was refractory to both fludarabine and alemtuzumab (that is, double-refractory chronic lymphocytic leukaemia). It also included 79 patients with chronic lymphocytic leukaemia that was refractory to fludarabine but for whom alemtuzumab was unsuitable because of bulky disease, and 16 patients who were not classified into either of these two groups. The evidence reported in the manufacturer's submission and considered in the appraisal was from the group of patients with double-refractory chronic lymphocytic leukaemia (that is, 59 patients from the total of 154 treated patients).</p> <p>Weitere Quellen: The Appraisal Committee reviewed the data available on the clinical and cost effectiveness of ofatumumab, having considered evidence on the nature of chronic lymphocytic leukaemia and the value placed on the benefits of ofatumumab by people with the condition, those who represent them, and clinical specialists. It also</p>
---	---

<p>NICE 2010: Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance 193.</p>	<p>took into account the effective use of NHS resources</p> <p>Ergebnis:</p> <p>1.1 Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide is recommended as a treatment option for people with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia except when the condition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • is refractory to fludarabine (that is, it has not responded to fludarabine or has relapsed within 6 months of treatment) or • has previously been treated with rituximab, unless: <ul style="list-style-type: none"> – in the context of a clinical trial, at a dose lower than the dose currently licensed for chronic lymphocytic leukaemia or – in the context of a clinical trial, in combination with chemotherapy other than fludarabine and cyclophosphamide. <p>1.2 Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide is recommended only in the context of research for people with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia that has previously been treated with rituximab, unless rituximab has been given as specified in section 1.1.</p> <p>1.3 Rituximab in combination with chemotherapy other than fludarabine and cyclophosphamide is recommended only in the context of research for people with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia.</p> <p>1.4 People with chronic lymphocytic leukaemia that is refractory to fludarabine (as defined in section 1.1), who are currently receiving rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.</p> <p>1.5 People with chronic lymphocytic leukaemia that has previously been treated with rituximab other than as specified in section 1.1, who are currently receiving rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide and people who are currently receiving rituximab in combination with other chemotherapy regimens that is not in the context of research, should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.</p> <p>Datenbasis:</p> <p>The manufacturer's submission compared the combination of rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide with the combination of fludarabine plus cyclophosphamide. This comparison was based on the REACH trial, a phase III, multicentre, open-label, randomised controlled trial in people with previously treated chronic lymphocytic leukaemia. People were enrolled if they had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1, a life expectancy greater than 6 months and if they had previously received treatment with chlorambucil monotherapy with or without prednisolone, fludarabine monotherapy (or other nucleoside analogue), or an alkylator-containing combination therapy (such as cyclophosphamide plus doxorubicin, vincristine and prednisolone, or cyclophosphamide plus vincristine and prednisolone). People were excluded from the trial if they had previously received treatment with interferon, rituximab or another monoclonal antibody, or fludarabine and cyclophosphamide, either concurrently or sequentially. People were also excluded if they had chronic lymphocytic leukaemia that was refractory to fludarabine (defined as not achieving at least a partial response for a minimum duration of 6 months). A total of 552 people were randomised to receive either rituximab plus fludarabine and</p>
---	--

	<p>cyclophosphamide or fludarabine and cyclophosphamide alone. The median age of people in the trial was 63 years and 67% were men. Most people (90%) had Binet stage B or C disease.</p> <p>Weiteres / Experteneinschätzung:</p> <p>The Appraisal Committee discussed current standard clinical management of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. The Committee heard from clinical specialists that the most frequently used first-line treatments are: fludarabine plus cyclophosphamide with or without rituximab; and chlorambucil for people unable to have fludarabine because they have a poor performance status. However, for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia there is no single standard treatment option. The choice of treatment depends on a number of factors, including the presence of genetic abnormalities such as del(17p) mutation, previous treatments the person has received, whether a response was achieved from previous treatments, and if so, the duration of response. Clinical specialists noted that for these reasons, they considered it important to have a range of treatment options available.</p>
--	--

Primärstudien

ÜBERSICHT

Drug	Initial approval	Basis for approval
Alemtuzumab	May 7, 2001 (accelerated approval)	ORR in three single-arm studies in previously treated patients ($n = 149$); ORR was 21%–33%; median duration of response was 7–11 mo(s)
	September 19, 2007 (regular approval)	Improved PFS vs. chlorambucil in a randomized, active-controlled study ($n = 297$); HR favoring alemtuzumab was 0.58 [95% CI 0.43, 0.77 ($p < .0001$, stratified log-rank test)]
Bendamustine	March 20, 2008 (regular approval)	Improved PFS vs. chlorambucil in a randomized, active-controlled study ($n = 301$); HR favoring bendamustine was 0.27 [95% CI 0.17, 0.43 ($p < .0001$, stratified log-rank test)]
Ofatumumab	October 26 2009 (accelerated approval)	ORR of 42% in a single-arm study in patients refractory to fludarabine and alemtuzumab, most of whom also received alkylating agent drugs; median duration of response was 6.5 mo(s)

Abbreviations: CLL, chronic lymphocytic leukemia; HR, hazard ratio; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival.

Hinweise auf Zulassungstudien bei FDA (Aus: Casak SJ et al: U.S. Food and drug administration approval: rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist* 2011; 16: 97-104)

Chemoimmunotherapie

- *Anmerkung FBMed: narrative review mit Expert Opinion*
 "using PubMed (www.clinicaltrials.gov (till August 2012)), and recent American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Hematology (ASH), European Hematology association (EHA), International workshop on CLL (iwCLL) abstracts, using the primary search terms 'anti-CD20 monoclonal antibody' with/without CLL. Articles were chosen on the basis of relevance of anti-CD20 mAbs to CLL therapy" (Quelle: Jain P, O'Brien S. Anti-CD20 monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13 (2): 169-82.

Table 3. CIT with rituximab in relapsed/refractory CLL trials.

Protocols used	Number of patients	Median no. of prior treatments	Fludarabine refractory (%)	ORR (%)	CR (%)	Median remission duration (months)	Phase
BR [74]	78	2	22	59	9	14.7	II
FCR [75]	284	2	54	74	30	21	II
FCR 276 vs vs FC [73]	276	1	0	70 vs 58	24 vs 13	31 vs 21	III
R-HDM [116]	14	2	14	93	36	15	II

BR: Bendamustine with rituximab, CIT: Chemoimmunotherapy, CLL: Chronic lymphocytic leukemia, CR: Complete response; FCR: Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab, ORR: Overall response rate.

Rituximab oder Ofatumumab:

- Der Cochrane Review von Bauer et al. 2012 (Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia) verweist auf "16 ongoing studies, including three trials comparing ofatumumab with or without additional chemotherapy versus no treatment."

- Lt. Recherche in Trialregister "clinicaltrials.gov" (durchgeführt am 20.3.2014) sind von oben genannten Studien 12 Studien noch laufend mit geplanten Patientenrekrutierungen bis mindestens ins Jahr 2016, davon 3 Studien mit relapsed/refractory CLL, 1 Studie mit first- und second-line Behandlung und 8 Studien mit unbehandelten CLL Patienten (first-line Setting).
4 abgeschlossene Studien:
 - 2 Studie mit unbehandelten CLL Patienten (first-line Setting) [Foa 2010, NCT00275054: „status unknown“],
 - 1 Studie bei Patienten in Remission nach first-line Therapie [Zagoskina 2011, nur Abstract]
 - 1 Studie mit nicht mehr zugelassenem Alemtuzumab (terminated – lack of accuracy)

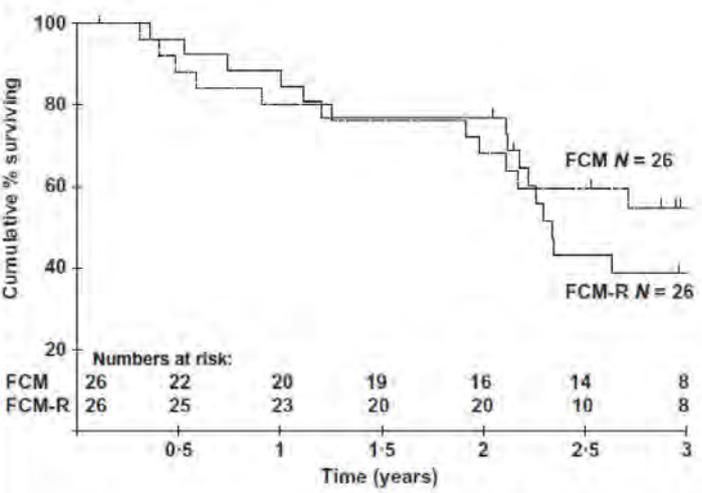
Bendamustin: in Dtl. nur zugelassen zur Primärtherapie

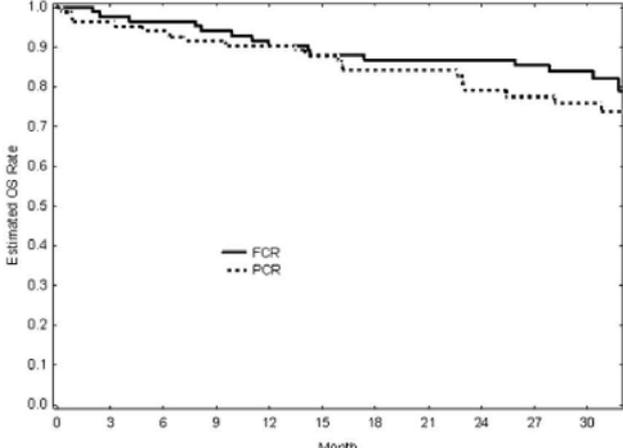
- *lediglich zur Info:* 1 Studie [Niederle et al, 2012, N=92] mit Vergleich Bendamustine vs. purine analogue (Fludarabine) bei Patienten unter second-line Behandlung mit nicht signifikantem Ergebnis bei Gesamtmortalität: RR=0,81 [95% K.I. 0,56-1,18] (lt. Cochrane Review von Vidal et al. 2012 [Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia])
- *Zulassungsstudie, lediglich zur Info:* Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: Knauf WU¹, et al. J Clin Oncol. 2009 Sep 10;27(26):4378-84. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8389. Epub 2009 Aug 3.

AUFLISTUNG EINZELNER STUDIEN

Lt. Recherche (durchgeföhrt am 21.3.2014)

<p>Casak SJ, U.S. Food and drug administration approval: rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Oncologist</i> 2011; 16 (1): 97-104.</p>	<p>[Anmerkung FBMed: <i>Fragestellung der Publikation: results of two multinational, randomized trials in CLL patients comparing rituximab combined with fludarabine and cyclophosphamide versus FC were reviewed</i>]; Autoren sind aus FDA office</p> <p>BO17072 [entspricht "REACH" trial im <i>Cochrane Review</i> von Baer et al. 2012], "An Open-Label, Multicenter, Randomized, Comparative Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of FCR versus FC Alone in Previously Treated Patients with CD20 Positive CLL" [Robak T, Dmoszynska A, Solal-Seligny P et al. Rituximab plus fludarabine prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28:1756 –1765.].</p> <p>Study design (Study BO17072 = REACH trial): open-label, randomized (1:1) trial (N= 552) comparing the efficacy of FCR (N= 276) to FC (N= 276). Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 0-1, BO17072 (previously treated) is an industry-sponsored, international trial conducted in Europe, Australia, New Zealand, Canada, and a single center in the United States that recruited 552 patients, and data in the clinical study report and datasets for this study included data from enrollment of the first patient, in July 2003, until data cutoff for the complete report analysis on July 23, 2008. The last patient was enrolled in August 2007. Patients who received one prior chemotherapy regimen. Patients previously exposed to fludarabine were required to be fludarabine-sensitive (i.e. have achieved a partial response (PR) or complete response (CR) lasting at least 6 months).</p> <p>Results: Overall survival: At the time of data cutoffs for the PFS analyses, the majority of patients were alive. Therefore, median survival times could not be estimated and no definitive conclusions can be made regarding the treatment effect of rituximab, when combined with FC chemotherapy, on survival. Progression free survival: primary efficacy analysis, based on 285 IRC [independent review committee]-determined PFS events (clinical data cutoff July 23, 2008) demonstrated a statistically significant difference in PFS that favored the FCR arm. The HR for PFS (FCR versus FC) was 0.76 (95% CI: 0.60, 0.96; p-value = .0218, log-rank test). The median PFS was 26.7 and 21.7 months for the FCR and FC arms, respectively. The analysis of PFS based on investigator-determined events is consistent with and supportive of the IRC [independent review committee] determined results.</p>
<p>Hillmen P, A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. <i>Br J Haematol</i> 2011; 152 (5): 570-8.</p>	<p>Trial design [entspricht NCRI-CLL 201 trial aus <i>Cochrane Review</i>] multi-centre, randomized, controlled open, two-stage, parallel group, Phase II trial assessing FCM and FCM-R for patients with CLL requiring therapy, who had received at least one prior therapy.</p> <p>Patients had CLL requiring therapy, previous treatment with at least one chemotherapeutic regimen, a World Health Organization (WHO) performance status (PS) of 0, 1, or 2 and a life expectancy of at least 12 weeks. → N = 52 patients were randomized</p> <p>Intervention/Komparator: randomized to fludarabine with cyclophosphamide plus mitoxantrone alone (FCM) or with simultaneous rituximab (FCM-R) on a 1:1 basis.</p> <p>Primary endpoint was ORR, defined as complete (CR) or partial remission (PR) by the International Workshop on CLL (IWCLL) Criteria (Hallek et al, 2008). Secondary endpoints were the proportion of patients with undetectable MRD, OS, PFS</p>

	<p>and toxicity.</p> <p>Results: The efficacy endpoints of response at 2 months posttreatment on all patients randomized to both stages of the trial are summarized in Table II. ORRs were 58% (95% CI: 40%, 77%) and 65% (95%CI: 44%, 83%) in the FCM and FCM-R arms respectively.</p> <p><u>Overall Survival:</u></p>  <table border="1" data-bbox="534 896 1236 1041"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>0.5</th> <th>1</th> <th>1.5</th> <th>2</th> <th>2.5</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FCM</td> <td>26</td> <td>22</td> <td>20</td> <td>19</td> <td>16</td> <td>14</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>FCM-R</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>23</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>10</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fig 2. Kaplan–Meier curve demonstrating the overall survival from randomization by treatment group, after 38 months median follow-up time for survivors. 29 of the 52 patients have died in total.</p> <p>Safety: Forty-one <u>Serious Adverse Events (SAEs)</u> were reported from 27(52%) patients (Table III). Nineteen of the events were from <u>13 (50%) patients who received FCM</u>, and 22 were from 14 (54%) patients who received FCM-R.</p>		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	FCM	26	22	20	19	16	14	8	FCM-R	26	25	23	20	20	10	8
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3																		
FCM	26	22	20	19	16	14	8																		
FCM-R	26	25	23	20	20	10	8																		
<p>Reynolds A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Invest New Drugs 2012; 30 (3): 1232-40.</p>	<p>Study design Phase III, open label, <u>randomized multicenter, community-based study</u></p> <p>Patients (N=177) Progressive, histologically confirmed, CD20+, B-cell CLL. Patients may have received 1 prior course of chemotherapy, including rituximab or fludarabine; prior radiation was not allowed. Other inclusion criteria included ECOG 0–2 (Patients were excluded if received >1 prior treatment regimen, received any prior radiation or pentostatin)</p> <p>Intervention/Komparator: randomized centrally into FCR (fludarabine plus C+R, N=88) or PCR (pentostatin (P), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) , N=89);</p> <p>Outcomes: OS, PFS, response and toxicity Toxicities and adverse events were graded using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 [16].</p> <p>Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> median OS for FCR and PCR has not been reached after 32 months. 12-month OS was 90.4% and 90.5% and 24-month OS was 86.7% and 79.1% for the FCR and 																								

	<p>PCR groups, respectively.</p> <ul style="list-style-type: none"> median PFS has not been reached for either group. 12-month PFS was 85.9% and 83.8% and 24-month PFS was 72.0% and 62.9% for the FCR and PCR groups <p>Overall Survival:</p> <p>a</p>  <p>Anmerkung FBMed: moderate bis geringe Studienqualität (bspw. Randomisierung und Concealment nicht beschrieben, Fallzahlschätzung basiert nicht auf hier interessierenden Endpunkten, sondern auf Endpunkt „infection“ und würde 2x128 Patienten erfordern, die nicht erreicht/eingeschlossen wurden)</p>
<p>Badoux XC, Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood 2011; 117 (11): 3016-24.</p>	<p>study design open-label, <u>single arm, non-comparative</u>, phase 2 trial</p> <p>Patienten: 284 previously treated patients (WHO/Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status ≤ 3) were enrolled from December 1999 through April 2008.</p> <p>Intervention: fludarabine (F) 25 mg/m² and cyclophosphamide (C) 250 mg/m² on days 2-4 for course 1 and days 1-3 for courses 2-6. Rituximab (R) was administered on day 1 at 375 mg/m² for course 1 and 500 mg/m² for courses 2-6.</p> <p>Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival: Among 284 patients, 192 (68%) have died with a median follow-up time for all patients of 43 months (range, 0-122 months). estimated median survival time for all patients was 46.7 months (95% CI, 41.2-53.4 months) Progression-free survival: The estimated median PFS was 20.9 months (95% confidence interval [CI], 18.8-27.6 months) for the whole cohort of patients (n = 284).
<p>Cortelezzi A, Bendamustine in combination with Ofatumumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: a GIMEMA Multicenter Phase II Trial. Leukemia 2014; 28 (3): 642-8.</p>	<p>Studiendesign: phase II, <u>non-comparative</u>, open-label, single-stage, multicenter study at 14 centers in Italy (GIMEMA CLL0809 Protocol, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01244451).</p> <p>Patienten: relapsed and/or refractory CLL</p> <p>Intervention: Bendamustine and Ofatumumab (bendamustine (70 mg/m²) for 2 consecutive days every 28 days and ofatumumab (300mg on day 1 and 1000mg on day 8 at the first cycle and 1000mg on day 1 at the subsequent cycles), up to six cycles.)</p> <p>Primary objective: ORR (including CR, CR with incomplete marrow recovery, minimal residual disease (MRD)-negative CR (cytometric and molecular) or partial remission</p>

	<p>(PR)), (BendOfa) association in patients with refractory or relapsed CLL Secondary objectives: CR, CR with incomplete marrow recovery, MRD-negative CR (cytometric and molecular), PR, safety, PFS, OS</p> <p>Statistical analyses The primary end point was the ORR. On the basis of a historical ORR rate of 70% with FCR in relapsed/refractory CLL, the desirable ORR rate was 85%. The sample size estimation was performed according to the A'Hern singlestage design with type I error of 0.05, to conclude the efficacy of an uninteresting regimen (response rate \leq70%), and a type II error of 0.20, implying the rejection of an active regimen (response rate $>$85%).</p> <p>Results: N=49 Patients: After a median follow-up of 23.6 months (range 1.3–33.3), OS was 83.6% (95% CI, 73.0–95.7%)</p>
<p>Cramer P, Second-line therapies of patients initially treated with fludarabine and cyclophosphamide or fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for chronic lymphocytic leukemia within the CLL8 protocol of the German CLL Study Group. Leuk Lymphoma 2013; 54 (8): 1821-2.</p>	<p><u>NUR updated BEOBACHTUNGSDATEN</u> aus ursprünglichen behandlungs-naiven Studiengruppe, KEINE EIGENSTÄNDIGE RCT MIT SECOND-LINE PATIENTEN Updated results of the CLL8 trial with 817 treatment naïve patients with CLL in good physical fitness; randomized within the CLL8 trial and received up to six courses of FC without or with rituximab (FCR).</p> <p>Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Until July 2010, 232 patients were treated for relapse, among them 91 of 408 (22%) initially treated with FCR and 141 of 409 (35%) initially treated with FC. Forty-seven of 232 patients (20.3%) required second-line therapy within 6 months, 66 patients (28.5%) required treatment 6 – 24 months after initial treatment, 97 patients (41.8%) were treated within 24 – 48 months and 22 patients (9.5%) were treated $>$ 48 months after initial therapy. • Drugs most frequently used for second-line treatment were rituximab (52% of all second-line therapies), fludarabine (21%), bendamustine (21%) and alemtuzumab (12%). Some 49.8% of all second-line therapies were chemoimmunotherapies. • The combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone and rituximab (R-CHOP) was the most common treatment (35 patients, 15% of all second-line therapies), followed by FCR (32 patients, 13.8%) and bendamustine/rituximab (BR) (27 patients, 11.6%), and single agent alemtuzumab (20 patients) or bendamustine (17 patients). • Other prevalent second-line therapies were CHOP and FC (11 patients, respectively) and chlorambucil (nine patients) as well as rituximab monotherapy (seven patients); nine patients underwent stem cell transplants (four allogeneic, one autologous, four unknown). Patients initially treated with FC received mainly R-CHOP (25 of 141 patients, 17.7%), FCR (21/141 patients, 14.9%) and BR (15/141 patients, 10.6%), whereas patients initially treated with FCR received mainly BR (12/91 patients, 13.2%), FCR and single-agent alemtuzumab (11/91 patients, 12.1%, respectively) or R-CHOP (10/91 patients, 11.0%). In patients who required second-line treatment within the first 2 years after initial therapy, R-CHOP (28 of 113 patients, 24.8%), alemtuzumab (12/113 patients, 10.6%), CHOP and BR (10/113 patients, 8.9%, respectively) were the most common therapies. Patients with a late relapse and start of second-line treatment $>$ 24 months after FC/FCR received mainly FCR (16 of 119 patients, 13.5%), BR (13/119 patients, 10.9%) or bendamustine (9/119 patients, 7.6%).
<p>Delgado J, Rituximab-based chemoimmunotherapy prolongs survival of patients with chronic lymphocytic leukemia independently of the time of administration. Clin</p>	<p><u>FALLSERIE:</u> All patients consecutively treated for CLL at our institution from January 1980 to December 2010, independently of whether they had been included in trials, were classified into 3 different groups: (1) those treated with alkylating agents (e.g. chlorambucil, cyclophosphamide) but never received PA nor rituximab (AA) (n = 211); (2) those who had received PA at some point in their clinical course, but not rituximab (PA) (n = 159); and (3) those who had received both PA and rituximab (PAbR) (n = 114).</p> <p>Results: After a median follow-up of 7.3 years (range, 0.3-21 years) for the entire group, including</p>

<p>Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14 (1): 73-9.</p>	<p>survivors and non-survivors, 148 of 273 (54%) patients remain alive. At 8 years, the projected OS of the PAbR group was 88% (95% confidence interval [CI], 82%-94%) compared with 68% (60%-76%) for the PA group ($P < .001$). This survival advantage was observed in patients with Binet stage B disease at the time of front-line therapy (88% vs. 65%; $P = .001$), but not in patients with stage A (86% vs. 83%; $P = .275$) or stage C disease (91% vs. 60%; $P = .179$). Moreover, the projected 8-year OS of patients aged 60 years or younger at the time of treatment was 91% (97%-85%) and 73% (63%-83%) for those treated with PAbR and PA, respectively ($P = .004$), and older patients showed an 8-year OS of 69% (43%-95%) and 61% (49%-73%), respectively ($P = .366$). Causes of death were equally distributed among groups ($P = .283$), with the only caveat being that there was a higher proportion of patients from the PA group whose cause of death was unknown ($P = .068$). When the OS of patients treated with</p>
<p>Fischer K, Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 2011; 29 (26): 3559-66.</p>	<p>Study Design prospective, multicenter, <u>nonrandomized, single arm</u> phase II</p> <p>Intervention: All patients (78 patients at 32 centers in Germany) to receive bendamustine 70mg/m² on days 1 and 2 combined with rituximab 375 mg/m² on day 0 for the first course and 500 mg/m² on day 1 for all subsequent courses primary end point is ORR</p> <p>Results: In the ITT population, the ORR was 59.0% (95% CI, 47.3% to 70.0%; n =46), with a CR rate of 9.0% (n=7), two nodular partial responses, and a partial response rate of 47.4% (n=37).</p>
<p>Visco C, . The combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for heavily pretreated relapsed/refractory cytogenetically high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Am J Hematol</i> 2013; 88 (4): 289-93.</p>	<p>Study design: four-center, <u>single arm</u>, open-label, prospective study [<u>pilot trial</u>]</p> <p>Patients (N=131): cohort of relapsed or refractory patients with B-CLL, previously treated, enrolled between February 2010 and September 2012.</p> <p>Intervention: R-BAC regimen consisted of rituximab (375 mg/ m², Day 1 of first cycle, then 500 mg/m² for subsequent cycles), bendamustine (70 mg/m², Days 1–2, given as a 1-hr infusion) and cytarabine (800 mg/m², Day 1–3, given as a 2-hr infusion starting 2 hr after bendamustine).</p> <p>Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary end-point: the response rate. • Secondary end-points: PFS, overall survival (OS) <p>Results: After a median follow-up for survivors of 17 months (range 2–34), eight patients (62%) were alive and disease-free. Median PFS was 16 months while median OS was not reached (1-year OS: 75 +/- 13%, CI: 5%)</p>
<p>Wierda WG, , et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28(10):1749-1755.</p>	<p>Study design: <u>single arm, prospective</u> trial (N=138, in interim analysis), pivotal study (registered at Clinical Trials.gov (NCT00349349) All patients were to receive 8 weekly, then 4 monthly, intravenous infusions of ofatumumab (dose 1, 300 mg, doses 2-12, 2000 mg).</p> <p>Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary end point: ORR • Secondary endpoints: PFS, OS, and safety <p>Results:</p>

	<p>Weitere posthoc analysis of the pivotal study: s. unten (Wierda et al, 2011)</p> <p>In the interim analysis of the pivotal international trial in patients with fludarabine- and alemtuzumab-refractory (FA-ref; n_59) CLL or fludarabine-refractory CLL with bulky (> 5 cm lymph nodes) lymphadenopathy (BF-ref; n_79), the overall response rate (ORR) with ofatumumab was 58% and 47% in the FA-ref and BF-ref groups, respectively. Median PFS and OS were 5.7 months and 13.7 months for the FA-ref group, and 5.9 months and 15.4 months for the BF-ref group, respectively.</p> <p>Abstract:</p> <p>Objective: New treatments are needed for patients with fludarabine- and alemtuzumab-refractory (FA-ref) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or patients with fludarabine-refractory CLL with bulky (> 5 cm) lymphadenopathy (BF-ref) who are less suitable for alemtuzumab treatment; these groups have poor outcomes with available salvage regimens. Ofatumumab (HuMax-CD20) is a human monoclonal antibody targeting a distinct small-loop epitope on the CD20 molecule. We conducted an international clinical study to evaluate the efficacy and safety of ofatumumab in patients with FA-ref and BF-ref CLL.</p> <p>Patients and methods: Patients received eight weekly infusions of ofatumumab followed by four monthly infusions during a 24-week period (dose 1 = 300 mg; doses 2 to 12 = 2,000 mg); response by an independent review committee (1996 National Cancer Institute Working Group criteria) was assessed every 4 weeks until week 24 and then every 3 months until month 24.</p> <p>Results: This planned interim analysis included 138 treated patients with FA-ref (n = 59) and BF-ref (n = 79) CLL. The overall response rates (primary end point) were 58% [corrected] and 47% in the FA-ref and BF-ref groups, respectively. Complete resolution of constitutional symptoms and improved performance status occurred in 57% and 48% of patients, respectively. Median progression-free survival and overall survival times were 5.7 and 13.7 months in the FA-ref group, respectively, and 5.9 and 15.4 months in the BF-ref group, respectively. The most common adverse events during treatment were infusion reactions and infections, which were primarily, grade 1 or 2 events. Hematologic events during treatment included anemia and neutropenia.</p> <p>Conclusion: Ofatumumab is an active, well-tolerated treatment providing clear clinical improvements for fludarabine-refractory patients with very poor-prognosis CLL.</p>
<p>Wierda et al: Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. Blood 2011; 118 (19): 5126-9.</p>	<p>Study design: single arm, prospective trial; hier: posthoc analysis of the pivotal study (siehe oben: Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28(10):1749-1755, registered at Clinical Trials.gov (NCT00349349))</p> <p>Objective: to potentially gain perspective into whether prior exposure and refractoriness to rituximab correlated with ofatumumab treatment outcomes.</p> <p>All patients were to receive 8 weekly, then 4 monthly, intravenous infusions of ofatumumab (dose 1, 300 mg; doses 2-12, 2000 mg). Final enrollment (n_206) for this analysis included all patients from the interim analysis (n = 138) and an additional 68 patients (36 FA-ref; 32 BF-ref). Median follow-up was 25.8 months. The prior rituximab subgroup had a higher proportion of patients with poorer Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (1 or 2 vs 0; $P = .027$) and was more heavily pretreated (median prior treatments 5 vs 4; $P = .001$) compared with the rituximab naive subgroup.</p> <p>Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary end point: ORR

	<ul style="list-style-type: none"> • Secondary endpoints: PFS, OS, and safety <p>Results: Among 206 patients (FA-ref, n_95; BF-ref, n_111), 117 received prior rituximab monotherapy or rituximab-containing therapy and 89 were rituximab-naive. Slightly longer median progression-free survival (mPFS) after ofatumumab for rituximab-naive patients compared with patients previously treated with rituximab (5.6 vs 5.3 months, respectively, $P = .04$), and no difference in ORR or median overall survival (OS). Of patients with prior rituximab exposure, type of last rituximab containing therapy (e.g. monotherapy or combination regimen), refractoriness to last rituximab regimen, and time to progression from the last rituximab regimen did not appear to impact ORR, mPFS, or mOS with ofatumumab treatment</p>
--	---

Übersicht zu Studien zu Ofatumumab

[Anmerkung FBMed: non-systematic narrative review]

(aus: Gupta IV, Jewell RC. Ofatumumab, the first human anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B cell hematologic malignancies. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1263: 43-56.):

Gupta & Jewell

Anti-CD20 mAb ofatumumab in CLL and B-NHL

Table 1. Clinical trials of ofatumumab in CLL

GlaxoSmithKline, GenMab, and NCT study numbers	Phase	Therapy	Setting	Status ^a	Efficacy	Safety
N/A Hx-CD20-402 NCT00093314 ²⁸	I/II	Ofatumumab monotherapy	Relapsed/refractory CLL	Completed	ORR ^b = 50% (N = 26) 62% of pts responding within four weeks mPFS = 10.6 days	MTD not reached (N = 33) 97% of pts received all planned infusions 92% of pts with grade 1/2 AEs 56% of AEs were infusion-related events 51% of pts with infections
OMB111773 Hx-CD20-406 NCT00349349 ²⁹	IIA	Ofatumumab monotherapy	Relapsed/refractory CLL who failed fludarabine and alemtuzumab	Active, not recruiting	ORR ^c = 51% (FA-ref, n = 95); 44% (BF-ref, n = 111) mDOR = 5.7 mo (FA-ref); 6.0 mo (BF-ref) mPFS = 5.5 mo (both groups) mOS = 14.2 mo (FA-ref); 17.4 mo (BF-ref)	50% of pts received all planned infusions Infusion-related reactions: 63% (both groups) Grade 3/4 infections: 24% (both groups)
OMB111827 Hx-CD20-416 NCT00802737 ³⁴	IV	Ofatumumab monotherapy retreatment and maintenance	Patients with CLL who progressed following response or stable disease after ofatumumab treatment in Hx-CD20-406	Active, not recruiting	N/A	N/A
OMB112517 N/A NCT01039376 PROLONG ³⁵	IIIA	Ofatumumab maintenance versus observation	Patients with relapsed CLL who have responded after second- or third-line therapy	Recruiting	N/A	N/A
OMB114242 N/A NCT01313689 ³⁶	IIIA	Ofatumumab monotherapy versus physician's choice	Patients with bulky fludarabine- refractory CLL who underwent at least 2 prior therapies	Recruiting	N/A	N/A

Continued

Table 1. Continued

GlaxoSmithKline, GenMab, and NCT study numbers	Phase	Therapy	Setting	Status*	Efficacy	Safety
OMB111774 Hx-CD20-407 NCT00410163 BIFROST ³⁶	IIA	O-FC	Previously untreated CLL	Active, not recruiting	CR ² = 32% (500-mg group); 50% (1,000-mg group); 41% (both groups) ORR = 77% (500-mg group); 73% (1,000-mg group); 75% (both groups) mPFS and mOS = not reached	All infusion-related reactions were grade 1/2 48% grade 3/4 neutropenia Infections: 38% (all grades), 8% (grade 3/4) 41% nausea (all grades) Thrombocytopenia: 26% (all grades), 15% (grade 3/4) 13% grade 3/4 anemia
OMB115991 N/A NCT01520922 ³⁷	II	Ofatumumab + bendamustine	Untreated or relapsed CLL	Recruiting	N/A	N/A
OMB110911 N/A NCT00748189 COMPLEMENT 1 ³⁸	IIIA	Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil monotherapy	Untreated CLL	Active, not recruiting	N/A	N/A
OMB110913 N/A NCT00824265 COMPLEMENT 2 ³⁹	IIIA	O-FC versus FC	Relapsed CLL	Active, not recruiting	N/A	N/A

*As per www.clinicaltrials.gov.

²Assessed up to week 19.³Assessed up to week 24.⁴Assessed up to three months after last infusion.

AE, adverse event; BF-ref, bulky lymphadenopathy fludarabine-refractory; CLL, chronic lymphoid leukemia; CR, complete response; FA-ref, fludarabine- and alemtuzumab-refractory; mDOR, median duration of response; mo, months; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; MTD, maximum-tolerated dose; N/A, data not yet available; NCT, National Clinical Trial; O-FC, ofatumumab + fludarabine + cyclophosphamide; ORR, overall response rate; pts, patients.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane (Database of Systematic Reviews, DARE, Technology Assessments) am 27.02.2014

Suchschritt	Suchfrage	Trefferzahl
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees	228
#2	b-cell:ti,ab,kw or chronic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60578
#3	lymphocytic:ti,ab,kw or lymphoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1533
#4	leukaemia*:ti,ab,kw or leukemia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6570
#5	#2 and #3 and #4	546
#6	lymphoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4893
#7	#4 or #6	10167
#8	chronic*:ti,ab,kw and b-cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	339
#9	#7 and #8	278
#10	CLL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	327
#11	small next cell:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49
#12	small:ti,ab,kw and lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
#13	well next differentiated:ti,ab,kw and lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#14	SLL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#15	#1 or #5 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 from 2009 to 2014	46

MEDLINE (PubMed) am 27.02.2014

Suchschritt	Suchfrage	Trefferzahl
#1	Search "leukemia, b cell"[MeSH Terms]	12447
#2	Search (b-cell[Title/Abstract]) OR chronic*[Title/Abstract]	903047
#3	Search (lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid[Title/Abstract]	102041
#4	Search (leukaemia*[Title/Abstract]) OR leukemia*[Title/Abstract]	195005
#5	Search (#2 AND #3 AND #4)	18399
#6	Search lymphoma*[Title/Abstract]	128371
#7	Search (#4 OR #6)	301338
#8	Search (chronic*[Title/Abstract]) AND b-cell[Title/Abstract]	9737
#9	Search (#7 AND #8)	7123
#10	Search CLL[Title/Abstract]	10109
#11	Search (small-cell[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	1850
#12	Search ((small[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	1830
#13	Search ((well-differentiated[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	200
#14	Search SLL[Title/Abstract]	579
#16	Search (#1 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	27335
#22	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR	167284

	Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))	
#25	Search (#1 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Technical Report	248
#26	Search (#16 AND #22)	158
#27	Search (#25 OR #26)	316
#28	Search (#25 OR #26) Filters: published in the last 5 years	142

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.02.2014

Suchschritt	Suchfrage	Trefferzahl
#1	Search "leukemia, b cell"[MeSH Terms]	12447
#2	Search (b-cell[Title/Abstract] OR chronic*[Title/Abstract]	903047
#3	Search (lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract]	102041
#4	Search (leukaemia*[Title/Abstract] OR leukemia*[Title/Abstract]	195005
#5	Search (#2 AND #3 AND #4)	18399
#6	Search lymphoma*[Title/Abstract]	128371
#7	Search (#4 OR #6)	301338
#8	Search (chronic*[Title/Abstract] AND b-cell[Title/Abstract]	9737
#9	Search (#7 AND #8)	7123
#10	Search CLL[Title/Abstract]	10109
#11	Search (small-cell[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]	1850
#12	Search ((small[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	1830
#13	Search ((well-differentiated[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	200
#14	Search SLL[Title/Abstract]	579
#16	Search (#1 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	27335
#17	Search (non-hodgkin*[Title]) AND lymphoma*[Title]	13590
#18	Search (#16 OR #17)	39854
#19	Search (((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title]	89915
#20	Search (#18 AND #19)	110
#21	Search (#18 AND #19) Filters: published in the last 5 years	34

MEDLINE (PubMed) nach RCTs am 21.03.2014

Suchschritt	Suchfrage	Trefferzahl
#10	Search ritux*[Title/Abstract]	10543
#11	Search rituximab[Supplementary Concept]	7895
#12	Search mab*[Title/Abstract]	160
#13	Search zytux[Title/Abstract]	0
#14	Search ofatumumab[Supplementary Concept]	95
#15	Search ofatumumab*[Title/Abstract]	176
#16	Search idec*[Title/Abstract]	280
#17	Search arzer*[Title/Abstract]	5
#18	Search humax*[Title/Abstract]	22
#19	Search gazyva[Title/Abstract]	1
#20	Search obinutuzumab*[Title/Abstract]	41
#21	Search obinutuzumab[Supplementary Concept]	29
#22	Search afutuzumab*[Title/Abstract]	1
#23	Search ga101[Title/Abstract]	36
#24	Search RO5072759[Title/Abstract]	1
#25	Search RO 5072759[Title/Abstract]	0
#26	Search ga 101[Title/Abstract]	11
#27	Search (monoclonal*[Title/Abstract]) AND antibod*[Title/Abstract]	173212
#28	"antibodies, monoclonal"[MeSH Terms]	175503
#29	Search (#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28)	253560
#30	Search "leukemia, b cell"[MeSH Terms]	12491
#39	Search (b-cell[Title/Abstract]) OR chronic*[Title/Abstract]	906836
#40	Search (lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid[Title/Abstract]	102334
#41	Search (leukaemia*[Title/Abstract]) OR leukemia*[Title/Abstract]	195566
#42	Search (#39 AND #40 AND #41)	18471
#43	Search lymphoma*[Title/Abstract]	128813
#44	Search (#41 OR #43)	302279
#45	Search (chronic*[Title/Abstract]) AND b-cell[Title/Abstract]	9783
#46	Search (#44 AND #45)	7157
#47	Search CLL[Title/Abstract]	10148
#48	Search (small-cell[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	1858
#49	Search ((small[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	1837
#50	Search ((well-differentiated[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	200
#51	Search SLL[Title/Abstract]	582
#52	Search (#30 OR #42 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51)	27442
#53	Search randomized controlled trial[Publication Type]	361456
#54	Search controlled clinical trial[Publication Type]	87042
#55	Search (randomized[Title/Abstract]) OR randomised[Title/Abstract]	370016
#56	Search placebo[Title/Abstract]	155865
#57	Search randomly[Title/Abstract]	211037
#58	Search trial[Title/Abstract]	354971
#59	Search groups[Title/Abstract]	1365446
#60	Search "Clinical Trials as Topic"[Mesh:NoExp]	166637

#61	Search (#53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60)	2119398
#62	Search (#29 AND #52)	1178
#68	Search (#61 AND #62)	568
#69	Search (#61 AND #62) Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2014/12/31	135

Cochrane Trials Register am 21.03.2014

Suchschritt	Suchfrage	Trefferzahl
#1	(ritux* or mabt* or zytux or ofatumumab* or idec* or arzerr* or humax* or gazyva or obinutuzumab* or afutuzumab* or ga101 or RO5072759 or RO next 5072759 or ga next 101);ti,ab,kw (Word variations have been searched)	933
#2	monoclonal* ti,ab,kw and antibod* ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5941
#3	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees	4688
#4	#1 or #2 or #3	6581
#5	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees	228
#6	b-cell.ti,ab,kw or chronic*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60581
#7	lymphocytic.ti,ab,kw or lymphoid.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1533
#8	leukaemia*.ti,ab,kw or leukemia*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6570
#9	#6 and #7 and #8	546
#10	lymphoma*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4893
#11	#8 or #10	10167
#12	chronic*.ti,ab,kw and b-cell.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	339
#13	#11 and #12	278
#14	CLL.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	327
#15	small next cell.ti,ab,kw and lymphoma*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49
#16	small.ti,ab,kw and lymphocytic.ti,ab,kw and lymphoma*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
#17	well next differentiated.ti,ab,kw and lymphocytic.ti,ab,kw and lymphoma*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#18	SLL.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#19	#5 or #9 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	722
#20	#4 and #19	119
#21	#4 and #19: Publication Date from 2011 to 2014	33

Literatur:

Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, Burger J, Koller C, Lerner S, Kantarjian H, Wierda WG. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011; 117 (11): 3016-24.

Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (11): CD008079.

British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia. Stand: Juli 2012.
http://www.bcsghguidelines.com/documents/Revised_CLL_guideline_july_13.pdf, Zugriff am 26.02.2014.

Cancer Care Ontario. Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Evidenced-based Series 6-8 Version 2.2005 (in review). Toronto (ON): Cancer Care Ontario, 2012
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34317>, Zugriff am 27.2.2014.

Casak SJ, Lemery SJ, Shen YL, Rothmann MD, Khandelwal A, Zhao H, Davis G, Jarral V, Keegan P, Pazdur R. U.S. Food and drug administration approval: rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist* 2011; 16 (1): 97-104.

Cortelezzi A, Sciume M, Liberati AM, Vincenti D, Cuneo A, Reda G, Laurenti L, Zaja F, Marasca R, Chiarenza A, Gritti G, Orsucci L, Storti S, Angelucci E, Cascavilla N, Gobbi M, Mauro FR, Morabito F, Fabris S, Piciocchi A, Vignetti M, Neri A, Rossi D, Giannarelli D, Guarini A, Foa R. Bendamustine in combination with Ofatumumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: a GIMEMA Multicenter Phase II Trial. *Leukemia* 2014; 28 (3): 642-8.

Cramer P, Fink AM, Busch R, Eichhorst B, Wendtner CM, Pflug N, Langerbeins P, Bahlo J, Goede V, Schubert F, Dohner H, Stilgenbauer S, Dreger P, Kneba M, Bottcher S, Mayer J, Hallek M, Fischer K. Second-line therapies of patients initially treated with fludarabine and cyclophosphamide or fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for chronic lymphocytic leukemia within the CLL8 protocol of the German CLL Study Group. *Leuk Lymphoma* 2013; 54 (8): 1821-2.

Delgado J, Ghita G, Baumann T, Santacruz R, Dlouhy I, Aymerich M, Rozman M, Creus N, Pereira A, Montserrat E. Rituximab-based chemoimmunotherapy prolongs survival of patients with chronic lymphocytic leukemia independently of the time of administration. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14 (1): 73-9.

Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Bottcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Buhler A, Winkler D, Kneba M, Dohner H, Eichhorst BF, Hallek M, Wendtner CM. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29 (26): 3559-66.

Gupta IV, Jewell RC. Ofatumumab, the first human anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B cell hematologic malignancies. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1263: 43-56.

Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, Pettitt A, Sayala HA, Rawstron AC, Kennedy DB, Fegan C, Milligan DW, Radford J, Mercieca J, Dearden C, Ezekwisiili R, Smith AF, Brown J, Booth GA, Varghese AM, Pocock C. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2011; 152 (5): 570-8.

Jain P, O'Brien S. Anti-CD20 monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13 (2): 169-82.

Kharfan-Dabaja MA, Pidala J, Kumar A, Terasawa T, Djulbegovic B. Comparing efficacy of reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation with conventional chemo-(immuno) therapy in patients with relapsed or refractory CLL: a Markov decision analysis. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (9): 1164-70.

Lepretre S, Jager U, Janssens A, Leblond V, Nikitin E, Robak T, Wendtner CM. The value of rituximab for the treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and qualitative analysis of the literature. *Leuk Lymphoma* 2012; 53 (5): 820-9.

Mauro FR, Bandini G, Barosi G, Billio A, Brugiatelli M, Cuneo A, Lauria F, Liso V, Marchetti M, Meloni G, Montillo M, Zinzani P, Tura S. SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2012; 36 (4): 459-66.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. London: NICE, 2010
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13240/51314/51314.pdf>. Zugriff am 26.02.2014.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. London: NICE, 2010
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13045/49855/49855.pdf>. Zugriff am 26.02.2014.

Nightingale G. Ofatumumab: a novel anti-CD20 monoclonal antibody for treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Pharmacother* 2011; 45 (10): 1248-55.

Reynolds C, Di BN, Lyons RM, Hyman W, Richards DA, Robbins GJ, Vellek M, Boehm KA, Zhan F, Asmar L. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Invest New Drugs* 2012; 30 (3): 1232-40.

Vidal L, Gafter GA, Gurion R, Raanani P, Dreyling M, Shpilberg O. Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (9): CD009045.

Visco C, Finotto S, Pomponi F, Sartori R, Laveder F, Trentin L, Paolini R, Di BE, Ruggeri M, Rodeghiero F. The combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for heavily pretreated relapsed/refractory cytogenetically high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2013; 88 (4): 289-93.

Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, Gupta IV, Lisby S, Osterborg A. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood* 2011; 118 (19): 5126-9.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-B-068-z Idelalisib

Datum: 25.08.2014

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	2
Cochrane Reviews	4
Leitlinien	7
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	12

Indikation für die Recherche

Idealisib wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation angewendet, die ungeeignet für eine Chemoimmuntherapie sind.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**chronische lymphatische Leukämie**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **27.02.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **250** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **21** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **7** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AC	Advisory Council
AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZQ	Arztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
C	cyclophosphamide
CHOP	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone
CHOP-R	Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone
Clb	Chlorambucil
CLL	chronic lymphocytic leukaemia
CR	Complete response
CRR	complete response rate
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplant
EP	expert panel
FCM	Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone
FCM-R	Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone
Flu	fludarabine
FluC	fludarabine with cyclophosphamide
FluCam	Fludarabine and alemtuzumab in combination
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GITMO	Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo
GoR	Grade of Recommendation
Gy	Gray
HDMP	High-dose-methylprednisolone
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
M	mitoxantrone
MBL	Monoklonale B Lymphozytose
MRD	minimal residual disease
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
ORR	overall response rate
OS	Overall survival
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PR	Partial response
R	rituximab
RIC	reduced intensity conditioning
RT-allo-HCT	Reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantatio
SCT	Stem Cell Transplantation
SIE	Italian Society of Hematology
SIES	Società Italiana di Ematologia Sperimentale
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	treatment-related mortality
UK	United Kingdom

Cochrane Reviews

<p>Bauer et al. 2012: Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia.</p>	<p>1. Fragestellung: The objective of this reviews to assess and summarise the evidence for the treatment of patients with CLL with monoclonal anti-CD20 antibodies.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with histologically confirmed B-cell CLL. Both pre-treated and chemotherapy-naive patients were included. If trial populations would have been mixed (i.e. patient groups with different haematological malignancies), data from the CLL subgroups would have been used. If subgroup data for CLL patients would not have been provided (after contacting the authors of the trial), the trial would have been excluded if less than 80% of patients had CLL.</p> <p>Intervention / Komparator: All randomised trials of anti-CD20 antibody given alone or in combination with chemotherapy as primary treatment or maintenance treatment in untreated as well as refractory or relapsed patients. Different treatment approaches for the control group including 'watchful waiting' and conventional therapies such as fludarabine or Clb monotherapy, fludarabine in combination with other chemotherapeutic agents, or other antibody therapy were considered.</p> <p>1. Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody <u>versus</u> anti-leukaemic therapy alone; anti-leukaemic therapy identical in both groups.</p> <p>2. Anti-leukaemic therapy with anti-CD20 antibody <u>versus</u> anti-leukaemic therapy without anti-CD20 antibody (antileukaemic therapy not identical in both groups).</p> <p><u>Hinweis:</u> No trial regarding the comparison of anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy was identified.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: OS • Sekundäre Endpunkte: PFS; time to next treatment, treatment-related mortality (TRM); complete response rate (CRR); overall response rate (ORR); minimal residual disease (MRD); adverse events (AE); number of patients discontinuing the study because of drug-related AEs <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library Issue 12, 2011), MEDLINE (from January 1990 to 4 January 2012), and EMBASE (from 1990 to 20 March 2009) as well as conference proceedings (American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, European Hematology Association and European Society of Medical Oncology) for randomised controlled trials (RCTs) were searched.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Only five could be included in the two separate meta-analyses.</p> <p>Qualität der Studien: The overall the quality of these trials was judged as moderate to high. All trials were randomised and open-label studies. However, two trials were published as abstracts only, therefore it was impossible to assess the potential risk of bias for these trials in detail.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<p>Allgemein:</p> <p>Four trials evaluated the anti-CD20 antibody in patients receiving first-line therapy (CALBG 9712; CLL2007FMP; GCLLSG CLL 8; Wierda 2011).</p> <p>Three trials evaluated <u>rituximab versus no further therapy and observation</u> (GCLLSG CLL 8; NCRI-CLL 201; REACH).</p> <p>Two trials (CLL2007FMP; Gribben 2005) assessed the role of <u>rituximab versus alemtuzumab</u>. One trial compared the effects of rituximab 500 mg with rituximab 1000 mg (Wierda 2011). The other trial assessed two schedules: rituximab and fludarabine plus rituximab (Flu-R) maintenance compared to fludarabine alone plus rituximab maintenance (CALBG 9712).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>GCLLSG CLL 8- Studie:</u> Patients recruited (N (total) = 817); Studienarme: FluC-R (N = 408; 4 did not receive study drugs, 20 without response assessment, 7 lost to follow-up) / FluC (N = 409; 13 did not receive study drugs, 38 without response assessment, 20 lost to follow-up) • <u>CALBG 9712- Studie:</u> Patients recruited (N (total)= 104); Randomisation: Arm 1 (sequential): 6 monthly courses of fludarabine alone followed 2 months later by rituximab consolidation therapy versus arm 2 (concurrent): 6 monthly courses of Flu-R followed 2 months later by 4 weekly doses of rituximab for consolidation therapy • <u>CLL2007FMP- Studie:</u> Patients recruited (N (total)= 165); Randomisation: 6 courses of FluC--R versus 6 courses of FluC-Cam • <u>Wierda 2011- Studie:</u> Patients recruited (N(total)= 61); Randomisation: arm 1 FCO500: (fludarabine plus cyclophosphamide plus ofatumumab) (500 mg) versus arm 2 FCO1000 (fludarabine plus cyclophosphamide plus ofatumumab) (1000 mg) <p><u>Comparison 1: Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 versus anti-leukaemic therapy alone (anti-leukaemic therapy identical in both groups)</u></p> <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse:</u> subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens → first-line treatment (basierend auf der GCLLSG CLL 8 Studie); HR: 0.67 [95%KI: 0.48, 0.94] zum Vorteil der Kombinationstherapie (Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody) <p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse:</u> subgrouped by prognostic factor: → del17p (basierend auf der GCLLSG CLL 8 Studie); HR: 0.47 [95%KI: 0.24, 0.92] zum Vorteil der Kombinationstherapie (Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody) • <u>Analyse:</u> subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. → first-line treatment (basierend auf der GCLLSG CLL 8 Studie); HR: 0.56 [95%KI: 0.46, 0.68] zum Vorteil der Kombinationstherapie (Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody) <p>Time to next treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse:</u> subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. →
--	--

	<p>first-line treatment (basierend auf der GCLLSG CLL 8 Studie): HR: 0,59 [95%KI: 0,47, 0,74] zum Vorteil der Kombinationstherapie (Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody)</p> <p>ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse</u>: subgrouped by prognostic factor: → del17p (basierend auf der GCLLSG CLL 8 Studie): HR: 1,98 [95%KI: 1,11, 3,52] zum Vorteil der Kombinationstherapie (Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody) • <u>Analyse</u>: subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. → first-line treatment (basierend auf der GCLLSG CLL 8 Studie): HR: 1,13 [95%KI: 1,06, 1,19] zum Vorteil der Kombinationstherapie (Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody) <p>CRR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse</u>: subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. → first-line treatment (basierend auf der GCLLSG CLL 8 Studie): HR: 2,05 [95%KI: 1,65, 2,54] zum Vorteil der Kombinationstherapie (Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody) <p>Treatment-related-mortality:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse</u>: subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. → first-line treatment (basierend auf der GCLLSG CLL 8 Studie): HR: 0,80 [95%KI: 0,32, 2,01] <p>Grade 3/4 AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse</u>: subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. → first-line treatment (basierend auf der GCLLSG CLL 8 Studie): HR: 1,22 [95%KI: 1,11, 1,33] zum Vorteil der Kontrolltherapie (Anti-leukaemic therapy alone) <p><u>Comparison 2: Anti-leukaemic therapy with anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy without anti-CD20 antibody (anti-leukaemic therapy not identical in both groups)</u></p> <p>ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse</u>: subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. → first-line therapy (basierend auf der CLL2007FMP Studie): HR: 1,03 [95%KI: 0,91, 1,16] <p>CRR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse</u>: subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. → first-line therapy (basierend auf der CLL2007FMP Studie): HR: 1,27 [95%KI: 0,98, 1,65] <p>Treatment-related mortality:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse</u>: subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. → first-line therapy (basierend auf der CLL2007FMP Studie): HR: 0,11 [95%KI: 0,01, 2,01] <p>1. Fazit der Autoren: <i>This meta-analysis showed that patients receiving chemotherapy plus rituximab benefit in terms of OS as well as PFS compared to those with chemotherapy alone. Therefore, it supports the recommendation of</i></p>
--	--

	<p><i>rituximab in combination with FlUC as an option for the first-line treatment as well as for the people with relapsed or refractory CLL. The available evidence regarding the other assessed comparisons was not sufficient to deduct final conclusions.</i></p> <p>We are aware of 16 ongoing studies, including three trials comparing ofatumumab with or without additional chemotherapy versus no treatment.</p>
--	---

Leitlinien

<p>British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2012: Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia.</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The objective of this guideline is to provide healthcare professionals with clear guidance on the management of patients with chronic lymphocytic leukaemia.</p>																																								
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>review of the literature using Medline/Pubmed</p> <p>The writing group produced the draft guideline which was subsequently revised by consensus by members of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The guideline was then reviewed by a sounding board of approximately 50 UK haematologists, the BCSH (British Committee for Standards in Haematology) and the British Society for Haematology Committee and comments incorporated where appropriate.</p> <p>Suchzeitraum</p> <p>bis August 2011 (Update der Version von 2004)</p> <p>LOE and GOR</p> <p>gemäß GRADE</p>																																								
	<p>Management of High-risk CLL</p> <p>Hinweis: Previously untreated or relapsed patients with a TP53 abnormality who require therapy and those who relapse within 2 years of, or are refractory to purine analogue based therapy regardless of biomarker results, are considered to have 'high risk' CLL. These patient groups have a poor outcome when treated conventionally and should be considered for alternative therapies.</p> <p>Initial treatment:</p> <p>Evidenzbasis: There have been no randomised studies specifically for patients with high risk CLL (TP53 defect and/or failing fludarabine combination therapy within 2 years). The results of phase II and III studies using either FC, FCR, or alemtuzumab with or without high dose steroids which included previously untreated patients with a TP53 abnormality are shown in Table 12 (siehe unten).</p>																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Regimen</th> <th>Patienten (N)</th> <th>CR (%)</th> <th>OR (%)</th> <th>Median PFS (Monate)</th> <th>OS (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Hallek et al. 2010</td> <td>FC</td> <td>29</td> <td>4</td> <td>45</td> <td>0(2yrs)</td> <td>41 at 2yrs</td> </tr> <tr> <td>FCR</td> <td>22</td> <td>19</td> <td>71</td> <td>11</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Hilmen et al. 2007</td> <td>A</td> <td>11</td> <td></td> <td>64</td> <td>11</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Pettit et al. 2012</td> <td>A + HDMP</td> <td>17</td> <td>37</td> <td>100</td> <td>18.3</td> <td>38.9 (median)</td> </tr> <tr> <td>Shogenbauer et al. 2011</td> <td>A + Dex</td> <td>30</td> <td>20</td> <td>37</td> <td>16.9</td> <td>N/A</td> </tr> </tbody> </table> <p>FCR and alemtuzumab are associated with similar response rates and PFS. However, combination therapy with alemtuzumab and pulsed high-dose glucocorticoids achieves response rates and PFS superior to those achieved with FCR or alemtuzumab alone. Consequently, alemtuzumab plus pulsed methylprednisolone or dexamethasone should be regarded as the induction</p>	Studie	Regimen	Patienten (N)	CR (%)	OR (%)	Median PFS (Monate)	OS (%)	Hallek et al. 2010	FC	29	4	45	0(2yrs)	41 at 2yrs	FCR	22	19	71	11	N/A	Hilmen et al. 2007	A	11		64	11	N/A	Pettit et al. 2012	A + HDMP	17	37	100	18.3	38.9 (median)	Shogenbauer et al. 2011	A + Dex	30	20	37	16.9
Studie	Regimen	Patienten (N)	CR (%)	OR (%)	Median PFS (Monate)	OS (%)																																			
Hallek et al. 2010	FC	29	4	45	0(2yrs)	41 at 2yrs																																			
	FCR	22	19	71	11	N/A																																			
Hilmen et al. 2007	A	11		64	11	N/A																																			
Pettit et al. 2012	A + HDMP	17	37	100	18.3	38.9 (median)																																			
Shogenbauer et al. 2011	A + Dex	30	20	37	16.9	N/A																																			

regimen of choice. This regimen is associated with a significant risk of infection and meticulous attention should be paid to antimicrobial prophylaxis and supportive care. Routine antimicrobial prophylaxis with oral co-trimoxazole, aciclovir and itraconazole and monitoring for CMV reactivation is recommended. Since the duration of remission following alemtuzumab containing regimens is relatively short, consolidation with allogeneic transplantation is recommended in suitable patients.

Role of radiotherapy.

Evidenzbasis: Radiotherapy should be considered for patients for whom chemo-immunotherapy has been ineffective or is contra-indicated and can provide effective palliation in cases with symptomatic bulky lymphadenopathy. Low doses of external beam radiotherapy (2 x 2Gy) can be highly effective in this situation and a higher dose (30 Gy in 2-3 Gy fractions) may be required in patients with transformed aggressive disease or those known to have a TP53 abnormality (Lowry et al, 2011).

Recommendations (GRADE B1/2)

- The management of high-risk CLL is controversial and poses considerable therapeutic challenges. Accordingly, early input from a centre with a specialist interest in CLL is strongly recommended.
- Treatment for high-risk CLL should ideally be delivered as part of a clinical trial. Outside of trials, alemtuzumab in combination with pulsed high dose glucocorticoid is the treatment of choice. Meticulous attention should be paid to antimicrobial prophylaxis and supportive care.
- The use of alemtuzumab in combination with drugs other than steroids should be confined to clinical trials
- Since subcutaneous alemtuzumab injection is associated with comparable efficacy and less toxicity in CLL, this has become the preferred route of administration
- Ofatumumab is the treatment of choice for patients with high-risk CLL who fail alemtuzumab. Other options include high-dose or conventional-dose glucocorticoids, lenalidomide or radiotherapy.

The Role of allogeneic transplantation

Evidenzbasis: Allogeneic stem-cell transplantation provides the best opportunity of achieving long-term disease-free survival for patients with high-risk CLL, including those with TP53 abnormalities. An EBMT retrospective study of 44 transplants performed between 1995 and 2006 for 17p deleted CLL showed that about one third of patients achieved long-term remission (Schetelig et al, 2008). In the GCLLSG CLL3X trial, the 4-year EFS was 42% and was similar for all genetic subtypes (Dreger et al, 2010), indicating that 17p deletion loses its adverse prognostic significance in this therapeutic context.

A comparison of registry data suggests that reduced intensity conditioning (RIC) transplants may be superior to myeloablative transplants – the reduction in disease control using a reduced intensity approach is more than compensated for by the reduction in TRM. Recent data from the EBMT suggest that the outcomes following transplants from fully matched unrelated donors are identical to those following transplants from sibling donors and will increase the donor pool (Michallet et al, 2010). Analysis of prospective trials of allografting in CLL suggests that not being in remission has greater adverse prognostic significance than the number of lines of prior therapy (Delgado et al, 2009). Data from the Seattle also clearly identify the poorer outlook for both overall survival, EFS and NRM in patients with co-morbidities (Sorró et al, 2008).

	<p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic stem-cell transplantation should be considered as consolidation therapy for all fit patients with high-risk CLL and should ideally be performed in the setting of a secure remission. Suitable patients should be discussed with a transplant centre at the earliest opportunity (GRADE B1). • There is no consensus on the value of screening potential allograft donors for MBL. It would seem sensible to exclude donors with early CLL or clinical MBL. (GRADE C2)
<p>Mauro FR et al., 2011: SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia</p>	<p>Italian Society of Hematology (SIE), SIES Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) and GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo)</p> <p>Fragestellung/Zielsetzung: By using GRADE system we updated the guidelines for management of CLL issued in 2006 from SIE, SIES and GITMO group.</p> <p>Methodik</p> <p>A 3-member Advisory Council (AC) with expertise in clinical epidemiology, hematology, critical appraisal and research synthesis oversaw the process. An expert panel (EP) was selected according to the conceptual framework elements of the NIH Consensus Development Program</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Using a modified Delphi process, the list of produced statements was circulated electronically to all participants through 2 iterations. Participants voted on which statements they felt warranted discussion, and provided comments on the wording of the statements which were progressively finalized.</p> <p>Final adjudication of the recommendation (s) was made through the three face-to-face meetings held in Bologna, Italy. Recommendations were both classified into four mutually exclusive categories: do it, probably do it, probably don't do it, don't do it, according to GRADE suggestions, and were also provided in conversational form following the comments derived from the discussion of the EP.</p> <p>Suchzeitraum</p> <p>2006 bis 3/2011</p> <p>LoE und GoR</p> <p>In areas covered by the evidence, the production of recommendations was performed according GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system.</p>

	<p>Front-line treatment options for patients with deletion 17p- and/or p53 mutations</p> <ul style="list-style-type: none"> Treatment options for patients with deletion 17p- and/or p53 mutations were separately discussed. In the study by Hillmen et al., previously untreated patients with deletion 17p- showed a better OR rate with alemtuzumab than with chlorambucil (64 vs. 20%). In a study by Stilgenbauer et al. presented in an abstract form at the 2010 ASH meeting, 25 previously untreated patients with del [17p] showed a very high OR rate (96%) with 24% CR rate after a front-line treatment including alemtuzumab and dexamethasone. In a study by the GIMEMA group presented in an abstract form at the same meeting, fludarabine and alemtuzumab combination (FluCam) was investigated in 43 younger patients with an adverse biologic profile. The CR rate for the 9 patients with del [17p] included in this study was 46%. The available evidence about front-line treatments for CLL patients was analyzed according to the GRADE methodology, integrated by the information derived from phase II trials and by the clinical judgments of the EP and produced the following recommendations. <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> Younger CLL patients and selected older patients with a good performance status, no clinically significant co-morbidities and with no deletion 17p-and/or p53 mutations should receive FCR regimen. Patients not eligible for FCR regimen should be treated with a less toxic regimen in order to pursue a control of the diseases and a good quality of life, while preserving overall survival. Chlorambucil, bendamustine, fludarabine, cladribine, as single agents, fludarabine or cladribine associated with cyclophosphamide have been tested in RCTs and there is evidence of the efficacy and safety of use. The lack of RCTs, the small sample size or the poor directness of the existing evidence, do not allow to grade alternative treatment options that have demonstrated efficacy and safety such as fludarabine and rituximab schedule, modified FCR regimens (FCR lite, FCR according to Sloan Kettering), pentostatin including regimen (PCR), chlorambucil or bendamustine combined with rituximab. In patients with del [17p] and/or p53 mutations and active disease the EP agreed that the use of alemtuzumab-based treatments should be preferred. In younger patients with del [17p] and/or p53 mutations, adequate fitness status and no significant co-morbidities, the strategy approach should include an allogeneic SCT.
<p>Chronic lymphocytic leukemia, 2011: ESMO Clinical</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Empfehlungen zur Therapie des CLL.</p> <p>Methodik</p> <p>Keine allgemeinen Angaben zur Methodik - ist jedem einzelnen Treffer zu entnehmen.</p>

Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	<p>Treatment of advanced, active disease</p> <ul style="list-style-type: none"> • An improved survival has been demonstrated following firstline chemoimmunotherapy with FCR in physically fit patients with CLL [I, A]. Therefore, in this patient group (physically active, no major health problems, normal renal function) FCR is the standard first-line therapy. Combinations based on other purine analogs such as cladribine or pentostatin have shown similar activity, but it is uncertain whether they can replace fludarabine in the FCR regimen [II, B]. • In patients with relevant co-morbidity, chlorambucil [II, B] seems to be the standard therapy [16]. Alternatives are dosereduced purine analog-based therapies [FC, PCR (pentostatin, cyclophosphamide and rituximab) [III, B] or bendamustine [II, B]. • Patients showing a chromosomal defect del(17p) or p53 mutation frequently do not respond to conventional chemotherapy with fludarabine or FC. Even after FCR therapy, progression-free survival of these patients remains short. Therefore, physically fit (and young) patients should be offered an effective initial regimen, of which alemtuzumab is currently the most widely explored, followed by an allogeneic stem cell transplantation within clinical trials [III, B].
<p>ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL)</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Empfehlungen zur Therapie zu verschiedensten Subgruppen des NHL.</p> <p>Methodik</p> <p>Keine allgemeinen Angaben zur Methodik - ist jedem einzelnen Treffer zu entnehmen.</p> <p>Can a risk-adapted therapy be based on biological risk factors?</p> <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Even though many biological markers have been associated with prognosis, none of them have been clearly shown to be sufficiently predictive to be used for treatment decisions, except for del(11q), del (17p) and TP53 mutation. <i>Level of evidence: I Strength of recommendation: A</i> • In patients with del(11q), chemoimmunotherapy with FCR has been shown to result in a longer PFS than other regimens (e.g. fludarabine and cyclophosphamide). <i>Level of evidence: I Strength of recommendation: A</i> • For patients with del(17p)/TP53 mutation, alemtuzumab along with corticosteroids is an alternative to FCR for remission induction, and allo-SCT should be considered for consolidation in eligible patients once they achieve response. <i>Level of evidence: III Strength of recommendation: B</i> <p><i>Evidenzbasis für die Empfehlungen: Recurrent genomic aberrations such as del(11q) and del(17p) and mutations of TP53 also help in defining biological and clinical subgroups.</i></p> <p><i>Currently, the only biological parameters useful to guide treatment are deletion del (11q), del(17p) and TP53 mutation. Patients with del(11q) usually have short PFS with traditional alkylator-based chemotherapy, which however can be overcome by chemoimmunotherapy, such as fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR). On the other hand, remission rates, PFS and OS of patients with del(17p) or TP53 mutation are poor. This applies to chemotherapy alone.</i></p> <p><i>chemoimmunotherapy and immunomodulators. There are no clinical trials comparing alemtuzumab or allo-SCT against standard first-line treatment (i.e. FCR), and therefore, no firm recommendation can be given as to the best treatment approach for these patients. Based on single-arm phase II studies, it is considered</i></p>

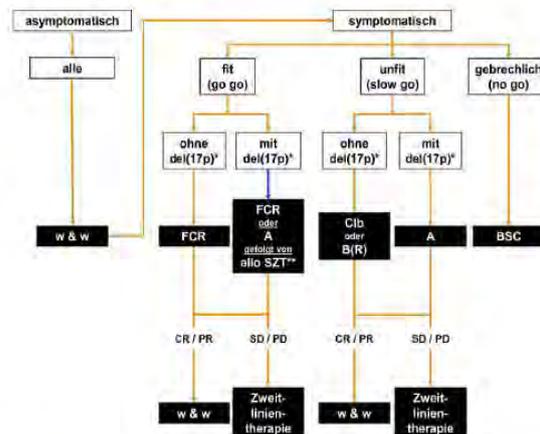
that alemtuzumab, particularly when combined with corticosteroids, can be effective. Allo-SCT is however the only treatment actually active in that setting. Based on these data, alemtuzumab and allo-SCT are considered valid therapies for CLL with del(17p)/TP53 mutation. It is highly recommended that patients with del(17p) or TP53 mutation are offered allo-SCT early, before resistance to therapy or disease transformation occurs.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

DGHO, 2012:
Chronische
Lymphatische
Leukämie (CLL)

- Patienten mit Nachweis einer 17p13 Deletion bzw. einer p53 Mutation haben eine niedrigere Ansprechrate und kürzeres Progressionsfreies sowie Gesamt-Überleben nach Chemotherapie (Chlorambucil, Fludarabin-haltige Schemata, Bendamustin, auch in Kombination mit Rituximab). Bei Patienten ohne relevante Komorbidität mit therapiepflichtiger CLL und Deletion 17p13 sollten alternative Therapieansätze (z.B. Alemtuzumab mit nachfolgender konsolidierender allogener Blutstammzelltransplantation), wenn möglich im Rahmen klinischer Studien, angestrebt werden, da damit ein langfristiges krankheitsfreies Überleben erreicht werden kann.

Abbildung 2: Erstlinientherapie der CLL



Legende: → palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

* zur Methodik siehe Kapitel 4.1.2. Diagnostik; ** allo SZT bei Patienten, die hierfür geeignet sind;

A - Alemtuzumab, allo SZT - allogene Stammzelltransplantation, B - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, C - Cyclophosphamid, Clb - Chlorambucil, C - Cyclophosphamid, CR - komplette Remission, F - Fludarabin, P - Prednison, PD - Progress, PR - partielle Remission, R - Rituximab, SD - stabile Erkrankung, w & w - abwartendes Verhalten;

<p>NCCN, 2014: NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 1.2014</p>	<p>All recommendations are category 2A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No standard treatment exists for patients with del(17p), as outcome remain poor with currently available treatment regimens. Therefore, enrollment in an appropriate trial is particularly recommended for patients with del (17p). • In the absence of clinical trials in the patient's local area, suggested first-line therapie options include FCR or FR, HDMP plus ritumximab, or alemtuzumab with or without rituximab. • Patients who have achieved CR or PR to first-line therapy should be considered for allogeneic HSCT, if they are eligible. • Patients with CR or PR following transplant can either be observed or enrolled in clinical trials. Alternatively, patients with PR could also be treated with chemoimmunotherapy. • Patients with no response to first-line therapy, patients who respond to first-line therapy but are not eligible for allogenic HSCT and for those with no response to transplant should be enrolled in clinical trials or be treated with secon-line therapy for relapsed or refractory disease. • The NCCN guidelines have included chemoimmunotherapy regimens, monotherapy with ofatumumba, lenaldomide with or without rituximab as options.
---	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane (Database of Systematic Reviews, DARE, Technology Assessments) am 27.02.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
#2	b-cell:ti,ab,kw or chronic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	lymphocytic:ti,ab,kw or lymphoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	leukaemia*:ti,ab,kw or leukemia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#2 and #3 and #4
#6	lymphoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	#4 or #6
#8	chronic*:ti,ab,kw and b-cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9	#7 and #8
#10	CLL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#11	small next cell:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#12	small:ti,ab,kw and lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#13	well next differentiated:ti,ab,kw and lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#14	SLL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#15	#1 or #5 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 27.02.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "leukemia, b cell"[MeSH Terms]
#2	Search (b-cell[Title/Abstract]) OR chronic*[Title/Abstract]
#3	Search (lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid[Title/Abstract]
#4	Search (leukaemia*[Title/Abstract]) OR leukemia*[Title/Abstract]
#5	Search (#2 AND #3 AND #4)
#6	Search lymphoma*[Title/Abstract]
#7	Search (#4 OR #6)
#8	Search (chronic*[Title/Abstract]) AND b-cell[Title/Abstract]
#9	Search (#7 AND #8)
#10	Search CLL[Title/Abstract]
#11	Search (small-cell[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]
#12	Search ((small[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]
#13	Search ((well-differentiated[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]
#14	Search SLL[Title/Abstract]
#16	Search (#1 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)
#22	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR

	publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
#25	Search (#1 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report
#26	Search (#16 AND #22)
#27	Search (#25 OR #26)
#28	Search (#25 OR #26) Filters: published in the last 5 years

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.02.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "leukemia, b cell"[MeSH Terms]
#2	Search (b-cell[Title/Abstract] OR chronic*[Title/Abstract]
#3	Search (lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract]
#4	Search (leukaemia*[Title/Abstract] OR leukemia*[Title/Abstract]
#5	Search (#2 AND #3 AND #4)
#6	Search lymphoma*[Title/Abstract]
#7	Search (#4 OR #6)
#8	Search (chronic*[Title/Abstract] AND b-cell[Title/Abstract]
#9	Search (#7 AND #8)
#10	Search CLL[Title/Abstract]
#11	Search (small-cell[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#12	Search ((small[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#13	Search ((well-differentiated[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#14	Search SLL[Title/Abstract]
#16	Search (#1 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)
#17	Search (non-hodgkin*[Title]) AND lymphoma*[Title]
#18	Search (#16 OR #17)
#19	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#20	Search (#18 AND #19)
#21	Search (#18 AND #19) Filters: published in the last 5 years

Literatur:

Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (11): CD008079.

British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia. Stand: Juli 2012. http://www.bcshguidelines.com/documents/Revised_CLL_guideline_july_13.pdf, Zugriff am 26.02.2014.

DGHO Onkopedia. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Stand: Januar 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll>, Zugriff am 27.02.2014.

Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011; 22 (Suppl 6): vi50-vi54.

Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, Federico M, Hoskin P, McNamara C, Caligaris-Cappio F, Stilgenbauer S, Marcus R, Trneny M, Dreger P, Montserrat E, Dreyling M. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann Oncol 2013; 24 (3): 561-76.

Mauro FR, Bandini G, Barosi G, Billio A, Brugiatelli M, Cuneo A, Lauria F, Liso V, Marchetti M, Meloni G, Montillo M, Zinzani P, Tura S. SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res 2012; 36 (4): 459-66.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site, Zugriff am 27.02.2014.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-B-069-z Idelalisib

Datum: 08.09.2014

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):.....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
Cochrane Reviews	6
Systematische Reviews.....	9
Leitlinien	11
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	20
Primärstudien	25
Literatur:	34
Anhang:	36

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG; „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurden zwei systematische Literaturrecherchen nach systematischen Reviews, Metaanalysen, HTA-Berichten und Leitlinien zur Indikation „refraktäres Non-Hodgkin Lymphom“ sowie „chronische lymphatische Leukämie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 03.03.2014 beziehungsweise 27.02.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed),

2

Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, Clinical Evidence. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen gesucht: DGHO-Onkopedia, NCCN, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherchen ergaben 782 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 16 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden. **Aus der Handsuche wurde eine Primärstudie extrahiert.**

Abkürzungen

ASCT	autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CCR	complete clinical response
CHOP	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone
CHOP-R	Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone
CoI	Conflicts of Interest
CPG	ClinicalPracticeGuideline
CR	complete response
CRu	complete response unconfirmed
CTC	common toxicity criteria
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EFS	Event-free survival
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCM	Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone
FCM-R	Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone
FL	follicular lymphoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	grade of recommendation
HDT	High-dose therapy
HR	Hazard ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHL	Non-hodgkin lymphoma
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PFS	progression-free survival
PR	partial response
RD	remission duration
RR	risk ratio
SCT	Stem Cell Transplantation
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	treatment-related mortality
TTP	time to progression

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2011 [1] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use: Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL</p>	<p>Fazit: Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Bewertung der Expertengruppe ... überprüft und die Plausibilität festgestellt. Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit: <i>„Ein zulassungsüberschreitender Einsatz („off label use“) von intravenösem Fludarabin ist bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Lymphomen der B-Zellreihe begründet, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:</i> - <i>die Lymphomerkrankung ist refraktär auf CHOP (mit oder ohne Rituximab) oder</i> - <i>bei Patienten, die für CHOP nicht geeignet sind, ist das Lymphom refraktär auf mindestens eines der folgenden Alkylanzienhaltigen Standardtherapien Chlorambucil, Bendamustin, CVP (=COP) (jeweils mit oder ohne Rituximab), siehe Abschnitt 5.</i> <i>Für den zulassungsüberschreitenden Einsatz werden folgende Therapieschemata empfohlen:</i> - <i>Fludarabin-Monotherapie oder,</i> - <i>FC (Fludarabin, Cyclophosphamid), beide bei Resistenz der Lymphomerkrankung auf Alkylanzienhaltige Therapien (mit oder ohne Rituximab) bei Patienten, die für CHOP nicht geeignet sind und</i> - <i>FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) bei Resistenz der Lymphomerkrankung auf CHOP (mit oder ohne Rituximab), insbesondere bei Patienten mit follikulären NHL oder Mantelzell-NHL.</i> <i>Zur Verstärkung der Wirksamkeit wird bei allen 3 Therapieschemata bei CD20-positiven NHL die Kombination mit Rituximab empfohlen, jeweils 375 mg/m2 vor Kursbeginn.“</i></p>
--	--

Cochrane Reviews

<p>Schaaf et al. 2012 [2]</p> <p>High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults</p>	<p>1. Fragestellung: To compare the effectiveness of HDT with ASCT to chemotherapy or immuno-chemotherapy in patients with newly diagnosed or relapsed FL.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult male and female patients (≥ 18 years of age) with a confirmed diagnosis of FL.</p> <p>Intervention: HDT with ASCT</p> <p>Komparator: Chemotherapy and immuno-chemotherapy We considered any chemotherapeutic and immunochemotherapeutic regimen for comparison.</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary endpoint: OS • Secondary endpoint: PFS; RR; QoL; Treatment-related mortality (TRM); Adverse events; secondary malignancies <p>Suchzeitraum: We searched CENTRAL, MEDLINE, and EMBASE as well as conference proceedings from January 1985 to September 2011 for RCTs.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs/1 093 patients; four trials in previously untreated patients, one trial in relapsed patients</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <p>For patients with relapsed FL (CUP trial):</p> <ul style="list-style-type: none"> • There is some evidence (one trial, n = 70) that HDT + ASCT is advantageous in terms of PFS and OS (PFS: HR = 0.30; 95% CI 0.15 to 0.61; OS: HR = 0.40; 95% CI 0.18 to 0.89). For this trial, no results were reported for TRM, adverse events or secondary cancers. <p><u>Qualität der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • quality of CUP trial judged to be moderate • reported as randomised and judged to be open-label (usually trials evaluating stem cell transplantation are not blinded) • protocol amended in March 1996 to enable centres that felt uncomfortable treating relapsed patients without HDT and ASCT to provide this regimen to all patients, after March 1996, patients were randomised to purged versus unpurged stem cells only. <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p>
--	--

	<p>... There is evidence that HDT + ASCT is advantageous in patients with relapsed FL.</p> <p><i>Hinweise FBMed:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • nur OS patientenrelevant, hier kein signifikanter Effektivitätsvorteil • Unterschied zwischen „relapsed“ und „refraktär“ ist zu berücksichtigen
<p>Itchaki G, et al. 2013 [3]</p> <p>Anthracycline-containing regimens for treatment of follicular lymphoma in adults</p>	<p>1. Fragestellung: To compare the efficacy of Anthracycline-containing regimens (ACRs) to other chemotherapy regimens, in the treatment of FL.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients (≥ 18 years of age) with a historically confirmed diagnosis of FL</p> <p>Intervention: ACR, regardless of additional agents, with or without radiotherapy (considered Anthracyclines included doxorubicin (adriamycin), daunorubicin, idarubicin, epirubicin, mitoxantrone, pixantrone)</p> <p>Komparator: non-ACR, as a single agent or multiple agents, regardless of dose</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary endpoint: OS (time from entry to study until death of any cause, assessed among all patients), all-cause mortality at three, five and 10 years • Secondary endpoint: PFS; CR; ORR; RD, relapse; disease control; QoL; Adverse events <p>Suchzeitraum: until April 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs/2 636 patients</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • All trials included patients with initial, untreated indolent NHL. • two trials examined refractory patients, but did not specify the number of FL patients included (Pott 1994, Santoro 2006) • one ongoing study retrieved: NCT00551239, "Fludarabine and rituximab with or without pixantrone in treating patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma", RCT, single blind (outcomes assessor), ongoing but not recruiting <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>The use of anthracyclines in patients with FL has no demonstrable</p>

	<p>benefit on overall survival, although it may have been mitigated by the more intense regimens given in the control arms of three of five trials. ACR improved disease control, as measured by PFS and RD with an increased risk for side effects, notably cardiotoxicity. The current evidence on the added value of ACR in the management of FL is limited. Further studies involving immunotherapy during induction and maintenance may change conclusion.</p> <p><i>Hinweise FBMed:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Auswertungen für Zweit- und Drittlinientherapie nicht möglich</i>
--	--

Systematische Reviews

<p>Keating GM. 2010 [4]</p> <p>Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This article reviews the use of intravenous rituximab in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL), low-grade or follicular lymphoma, and diffuse large B-cell lymphoma.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma</p> <p>Intervention: Rituximab</p> <p>Komparator: not previously stated</p> <p>Endpunkt: not previously stated</p> <p>Suchzeitraum: searches last updated 22 June 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: based mainly on methods section of the trials, when available, large, well controlled trials with appropriate statistical methodology preferred</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>4.2 Low-Grade or Follicular B-Cell Lymphoma - 4.2.2 Patients with Relapsed or Refractory Disease</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • efficacy of rituximab monotherapy in patients with relapsed or refractory CD20-positive low-grade or FL examined in noncomparative multicentre trials <p>62. Feuring-Buske M, Kneba M, Unterhalt M, et al. IDECC2B8 (rituximab) anti-CD20 antibody treatment in relapsed advanced-stage follicular lymphomas: results of a phase-II study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. <i>Ann Hematol</i> 2000 Sep; 79 (9): 493-500</p> <p>63. Maloney DG, Grillo-Lo'pez AJ, White CA, et al. IDECC2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. <i>Blood</i> 1997 Sep 15; 90 (6): 2188-95</p> <p>64. Davis TA, Grillo-Lo'pez AJ, White CA, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. <i>J Clin Oncol</i> 2000 Sep; 18 (17): 3135-43</p> <p>65. Davis TA, White CA, Grillo-Lo'pez AJ, et al. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of rituximab. <i>J Clin Oncol</i> 1999 Jun; 17 (6): 1851-7</p> <p>66. Piro LD, White CA, Grillo-Lo'pez AJ, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. <i>Ann Oncol</i> 1999; 10 (6): 655-61</p> <p>67. McLaughlin P, Grillo-Lo'pez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. <i>J Clin Oncol</i> 1998 Aug; 16 (8): 2825-33</p> <p>77. Foran JM, Gupta RK, Cunningham D, et al. A UK multicenter phase II study of rituximab (chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody) in patients with follicular lymphoma, with PCR</p>

included patients:

- aged ≥ 18 years [62,64,65], low-grade or FL [62-67] or only FL [77], all [62] or majority [63-66] with stage III or IV disease, required therapy (e.g. 'B' symptoms, bulky disease, progressive disease and/or impaired haematopoiesis), Karnofsky index of $\geq 60\%$ [62], performance status of 0–2 (assessed using ECOG [77], WHO [63-66] or Zubrod [67] criteria), expected survival duration of ≥ 3 [63] or ≥ 4 [64-66] months

intervention:

- intravenous rituximab 375 mg/m² once weekly for 4 [62-65,67,77] or 8 [66] weeks

methodology aspects:

- median duration of followup was 173 days [62], 11.8 months [67] or 1.5 years [77], analyses usually conducted in ITT population [63-67], in one study results reported in subgroup of evaluable patients with follicular lymphoma [62]

baseline characteristics:

- median patient age was 50–58 years [62-67,77] 34–63% male [62-67,77], received a median of two [62,63], three [65,67,77] or four [64] prior treatments

results:

- monotherapy with rituximab demonstrated efficacy in patients with relapsed or refractory low grade or follicular lymphoma

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Thus, rituximab remains a valuable therapy in patients with CLL, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma and, in a variety of treatment settings, represents the standard of care.

Hinweise durch FB Med

- *not supported by any external funding. during peer review process, manufacturer of the agent under review was offered an opportunity to comment on this article, changes resulting from comments received made on the basis of scientific and editorial merit*
- *relapsed/refractory zusammen bewertet*

Leitlinien

<p>Zinzani PL, et al. 2013 [5]</p> <p>SIE, SIES, GITMO</p> <p>Revised guidelines for the management of follicular lymphoma</p>	<p>Fragestellung</p> <p>.....</p> <p>In patients relapsing after first line chemoimmunotherapy and requiring treatment, is rituximab and chemotherapy reinduction superior to chemotherapy alone?</p> <p>In patients relapsing after first-line chemoimmunotherapy and achieving a response to reinduction rituximab and chemotherapy, is rituximab maintenance better than observation?</p> <p>Which role for autologous HSCT?</p> <p>Which role for allogeneic HSCT?</p> <p>Which role for radioimmunoconjugates?</p>
	<p>Methodik; evidenz- und konsensbasierte LL</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Literatursuche und Bewertung (anhand vom GRADE-Schema), Empfehlungen durch formale Konsensusmethoden verabschiedet (nominaler Gruppenprozess)</p> <p>Suchzeitraum: bis Juli 2011</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen durch Hintergrundtexte mit Quellenangaben verknüpft <p>LoE/GoR: GRADE</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The SIE administered all aspects of the meetings. The funding sources had no role in identifying statements, abstracting data, synthesizing results, grading evidence, or preparing the manuscript or in the decision to submit the manuscript for publication.</i> • <i>relapsed/refractory zusammen bewertet</i>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Issue 6: Relapsed/refractory patients (evidence-based recommendations)</u></p> <p>In fit patients relapsing after first-line chemoimmunotherapy and requiring treatment, rituximab should be added to chemotherapy as reinduction, provided there is no evidence of resistance to rituximab (quality of evidence, low; strength of recommendation, weak).</p> <p>47. Van Oers M, Kijana R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. <i>Blood</i> 2006;108:32953301.</p>

In patients relapsing after first-line chemoimmunotherapy and achieving a response to reinduction rituximab and chemotherapy, rituximab maintenance is recommended (quality of evidence, low; strength of recommendation, weak).

21. Rambaldi A, Carloti E, Oldani E, et al. Quantitative PCR of bone marrow BCL2/IgH1 cells at diagnosis predicts treatment response and long-term outcome in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;105:3428–3433.

47. Van Oers M (siehe oben)

48. Forstpointer R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (RFCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108:4003–4008.

49. Hainsworth J, Litchy S, Shaffer D, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: Maintenance therapy versus re-treatment in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma-A randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23:1088–1095.

50. Ghielmini M, Schmitz S, Cogliatti S, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416–4423.

Autologous HSCT is recommended in young (<65-year old) fit patients relapsing within 12 months from the end of frontline chemoimmunotherapy and achieving a response to chemoimmunotherapy reinduction.

Autologous HSCT is a therapeutic option in young (<65-year old) fit patients relapsing after at least 12 months from the end of frontline chemoimmunotherapy and achieving a response to chemoimmunotherapy reinduction. No sufficient evidence support universal rituximab maintenance in patients achieving a response after autologous HSCT.

37. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO); Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: The superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008;111:4004–4013.

52. Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: A GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614–3620.

53. Rohatiner A, Nadler L, Davies A, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: Long term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554–2559.

54. Tarella C, Zanni M, Magni M, et al. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter Gruppo Italiano Terapie innovative nei linfomi survey. *J Clin Oncol* 2008;26:3166–3175.

55. Arcaini L, Montanari F, Alessandrino EP, et al. Immunochemotherapy with in vivo purging and autotransplant induces long clinical and molecular remission in advanced relapsed and refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:1331–1335.

56. Peters AC, Duan Q, Russell JA, et al. Durable event-free survival following autologous stem cell transplant for relapsed or refractory follicular lymphoma: Positive impact of recent rituximab exposure and low-risk follicular lymphoma international prognostic index score. *Leuk Lymphoma* 2011;52:2124–2129.

57. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *GELA and GOELAMS. Haematologica* 2011;96:1128–1135.

58. Hoerr AL, Gao F, Hidalgo J, et al. Effects of pretransplantation treatment with rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:45614566.

59. Kang TY, Rybicki LA, Bolwell BJ, et al. Effect of prior rituximab on high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:973978.

60. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Randomized study of rituximab in patients with relapsed or resistant follicular lymphoma prior to high-dose therapy as in vivo purging and to maintain

	<p>remission following highdose therapy. ASCO Annual Meeting 2010; Chicago, Abstract 8005.</p> <p>Young (<65-year old) fit patients who relapsed after or were refractory to a previous therapy including autologous SCT are candidates to allogeneic SCT. The availability of a compatible donor and the patient preference should be considered in making this decision.</p> <p>61. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. <i>Blood</i> 2008;111:5530–5536.</p> <p>62. Pinana JL, Martino R, Gayoso J, et al. GELTAMO Group. Reduced intensity conditioning HLA identical sibling donor allogeneic stem cell transplantation for patients with follicular lymphoma: Long term follow-up from two prospective multicenter trials. <i>Haematologica</i> 2010;95:1176–1182.</p> <p>63. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al. T-cell depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28:3695–3700.</p> <p>64. Avivi I, Montoto S, Canals C, et al. Matched unrelated donor stem cell transplant in 131 patients with follicular lymphoma: An analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. <i>Br J Haematol</i> 2009;147:719–728.</p> <p>65. Hari P, Carreras J, Zhang MJ, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: Higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2008;14:236–245.</p> <p>The panel argued that for relapsed/refractory patients, treatment with radioimmunconjugates is a therapeutic option. This should apply for those patients non eligible to high-dose chemotherapy and HSCT.</p> <p>66. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labelled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:2453–2463.</p> <p>67. Davies AJ, Rohatiner AZ, Howell S, et al. Tositumomab and iodine I 131 tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 2004;22:1469–1479.</p> <p>68. Gordon LI, Molina A, Witzig T, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20P B-cell lymphoma: Long-term followup of a phase 1/2 study. <i>Blood</i> 2004;103:4429–4431.</p> <p>69. Gregory SA, Leonard JP, Knox SJ, et al. The iodine 1–131 tositumab therapeutic regimen: Summary of safety in 995 patients with relapsed/refractory low grade (LG) and transformed LG non-Hodgkin's lymphoma. (abs.6732). <i>J Clin Oncol</i> 2004;22:615s.</p>
<p>Kouroukis T, et al. 2012 [6] Cancer Care Ontario (CCO) Stem Cell Transplantation in Lymphoma</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What is the role of stem cell transplantation in the treatment of the various lymphomas?</p> <p>Methodik: evidenz- und konsensbasierte LL</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur (update von 2009), informaler Konsensusprozess</p> <p>Suchzeitraum: 2006 through February (week three) 2011</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der eingeschlossener Übersichtsarbeiten mit AMSTAR • Bewertung eingeschlossener Leitlinien mit AGREE 2 • Bewertung eingeschlossener RCTs nach Randomisierung, Verblindung, Berechnung von Power und Stichprobengröße, Dauer der Beobachtung, Bericht statistischer Analysemethoden, Bericht und Diskussion der Studienabbrüche, Bericht der

	<p>finanziellen Untrestützung</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCO Stem Cell Transplant Steering Committee provided feedback and helped to draft report <p>LoE: „we do not routinely use quality grading or rating systems to evaluate the quality of studies“, “overall quality of the evidence is evaluated in a more narrative fashion to present the reader with the information necessary for judging the quality of the included studies“</p> <p>GoR: „justification for each recommendation and the degree to which it is based on the evidence directly versus the opinion and consensus of the Working Group must be explicitly stated in the recommendation itself“</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contributing authors disclosed any potential conflicts of interest. • The PEBC is editorially independent of the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. • berücksichtigte Quellen sind schwache Evidenz • CLL nicht Inhalt der LL <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>RECOMMENDATIONS AND KEY EVIDENCE</p> <p><u>Follicular Lymphoma (FL)</u></p> <p>Autologous or allogeneic transplantation are options for chemo-sensitive patients with poor prognosis FL refractory to or relapsed after primary therapy.</p> <p>Evidence:</p> <p>This recommendation is supported by evidence obtained from a systematic review (8), and a CPG (6). The systematic review (SR) (8) recommended autologous SCT as salvage treatment based on pre-rituximab data, as there was a demonstrated benefit in both OS and PFS. The CPG (6) stated that either autologous SCT or allogeneic SCT were acceptable options for second-line or subsequent treatment.</p> <p>Quellen:</p> <p>6. Zelenetz AD, Advani RH, Byrd JC, Czuczman MS, Damon LE, Duvic M, et al. Non-Hodgkin's lymphomas. J Natl Compr Canc Netw. 2008;6(4):356-421. – Leitlinie ohne systematische Literaturrecherche und -auswahl</p> <p>8. Orlansky DM, Gordon LI, King J, Laport G, Leonard JP, McLaughlin P, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(4):443-68. – siehe Extraktion weiter unten in dieser Tabelle</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine laufenden Studien aufgelistet
Imrie K, et al.	Fragestellung

<p>2012 [7]</p> <p>Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia (in review)</p>	<p>Lymphoma</p> <p>1. In patients with lymphoma of any type or stage, is rituximab used alone or in combination with chemotherapy more effective than non-rituximab-containing regimens for improving overall survival, disease control (as assessed by measures such as progression-free survival, event-free survival, time-to-treatment failure, or response duration), response rate, or quality of life?</p> <p>2. What is the toxicity associated with the use of rituximab used alone or in combination with chemotherapy compared with non-rituximab-containing regimens?</p> <p>3. Which patients with lymphoma are more or less likely to benefit from treatment with rituximab compared with those treated with non-rituximab-containing regimens?</p> <hr/> <p>Methodik: evidenz- und konsensbasierte LL</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur (update von 1999 und 2006), informaler Konsensusprozess (zuletzt 2006), External Review by Ontario Clinicians</p> <p>Suchzeitraum (letzte Aktualisierung): March 2006 to March 2012</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualität der eingeschlossenen Studien beschrieben <p>LoE: „we do not routinely use quality grading or rating systems to evaluate the quality of studies“, „overall quality of the evidence is evaluated in a more narrative fashion to present the reader with the information necessary for judging the quality of the included studies“</p> <p>GoR: „justification for each recommendation and the degree to which it is based on the evidence directly versus the opinion and consensus of the Working Group must be explicitly stated in the recommendation itself“</p> <p><i>Sanstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Rituximab bei FL nur als Monotherapie in der Zweitlinie zugelassen</i> • <i>Die Gruppe (Hematology Disease Site Group) hält eine Aktualisierung der Empfehlungen von 2006 aufgrund der neuen Literatur für notwendig.</i> • <i>CONFLICT OF INTEREST: The members of the Hematology DSG disclosed potential conflicts of interest relating to the topic of this practice guideline. The lead author and citation and evidence reviewer (KI) of this topic was a co-investigator in one trial included in this report (10) and is involved with an ongoing trial on rituximab. Three other DSG members reported research involvement with trials on this topic, of which one member was involved with one trial in this report (10). In addition, three of the</i>
--	---

	<p>above DSG members, including the lead author, reported involvement with the pharmaceutical company that manufactures rituximab, including research funding, membership on boards of directors or advisory committees, provision of consultancy, or honoraria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Funding: The Program in Evidence-based care is supported by Cancer Care Ontario (CCO) and the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. All work produced by the PEBC is editorially independent from its funding agencies.</i>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Recommendations: Lymphoma</p> <p>...</p> <p>For previously treated patients with follicular or other indolent B-cell-histology lymphoma (such as mantle cell lymphoma, marginal zone lymphoma, and lymphoplasmacytoid lymphoma), excluding SLL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who have not previously received rituximab and who are appropriate candidates for chemotherapy should receive this chemotherapy in combination with rituximab. – CAVE: Rituximab in DL nur als Monotherapie in der Zweitlinie zugelassen • Patients who have previously received rituximab (including combination rituximab-chemotherapy, rituximab monotherapy, or maintenance rituximab) and who have achieved a response of at least one year's duration to the last rituximab administration and who are appropriate candidates for chemotherapy should receive this chemotherapy in combination with rituximab. <p>Key Evidence: Lymphoma (siehe auch: Anhang dieser Synopse)</p> <p>A total of 22 randomized controlled trials were identified: 9 trials assessed patients with aggressive histology and 13 assessed patients with indolent histology. Three trials in aggressive histology were published in article form, as were seven trials in indolent histology; all remaining reports were preliminary publications in abstract form. The Hematology DSG was compelled by these data despite the limitation of their being primarily in abstract form.</p> <p>...</p> <p>In one trial comparing FCM to FCM-R in previously treated patients with indolent lymphomas, response rate, disease control (progression-free survival) and overall survival were superior in patients allocated to receive FCM-R. In another trial comparing CHOP to CHOP-R in patients with follicular lymphoma relapsed or resistant to a maximum of two non-anthracycline regimens, complete response and disease control (three-year progression-free survival) were superior in patients allocated to</p>

	<p>receive CHOP-R compared to patients that received CHOP alone. In both trials, patients responding to induction therapy underwent a second randomization to receive maintenance therapy with rituximab or observation. Disease control (response duration or progression-free survival) was superior in patients allocated to receive maintenance rituximab; overall survival was not reported in the abstract reports of these studies.</p> <p>...</p> <p>There were no trials that compared chemotherapy to the same chemotherapy plus rituximab in patients who had previously received rituximab and achieved a response duration of at least one year. Two randomized trials comparing chemotherapy plus rituximab to chemotherapy alone in patients previously treated with rituximab alone showed improvement in survival or progression-free survival. One randomized trial that compared maintenance rituximab to re-treatment with rituximab at disease progression following induction treatment with rituximab monotherapy, reported a response rate for re-treatment that was comparable to first-line treatment.</p> <p>No important additional hematologic or non-hematologic toxicities were observed when rituximab was combined with chemotherapy.</p> <p>New (relevant) Evidence: Lymphoma</p> <p>9. Ghilmini ME, Hsu Schmitz S, Martinelli G, Peccatori F, Hess U, Fey M, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma (FL) receiving single agent rituximab at two different schedules in study SAKK 35/98. <i>Journal of Clinical Oncology Conference</i>. 2009;27(15 SUPPL. 1). – erst- und Zweitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ongoing study from clinicaltrials.gov: Single Agent Ofatumumab vs. Single Agent Rituximab in Follicular Lymphoma Relapsed After Rituximab-Containing Therapy (Protocol ID: NCT01200589)
<p>Oliansky DM, et al. 2010 [8]</p> <p>American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)</p> <p>The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The goals of the current review are to assemble and critically evaluate evidence regarding the role of SCT in the therapy of follicular lymphoma (FL), make treatment recommendations based on the available evidence, and identify areas of needed research.</p> <p>Methodik: systematische Übersichtsarbeit mit informal konsentierten Empfehlungen</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur, Bewertung und Empfehlungsableitung durch Expertengremium</p> <p>Suchzeitraum: on June 10, 2008</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen mit Literaturstellen verknüpft • Starke Empfehlung basiert auf schwacher Evidenz (siehe Freitextangaben unten)

<p>the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review</p>	<ul style="list-style-type: none"> Für 8 von 11 Fragen keine Empfehlung formuliert, Grund schlechte oder fehlende Evidenz <p>LoE/GoR: siehe Anhang dieser Synopse</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Major funding for this study was provided by the National Marrow Donor Program. <p>Col not stated</p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Indication for SCT:</p> <p>Autologous SCT versus nontransplantation therapy as salvage treatment without rituximab as part of induction and/or salvage therapy</p> <p>Treatment Recommendation Grade: A</p> <p>Highest Level of Evidence: 1-</p> <p>Reference (represents highest LoE used to make recommendation, not inclusive of all evidence in the review):</p> <p>17. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2003;21:3918-3927.</p> <p>Treatment Recommendation:</p> <p>Comments: Based on pre-rituximab data, there is a statistically significant improvement in OS and PFS using autologous SCT as salvage therapy.</p>
<p>Imrie K, et al. 2009 [9]</p> <p>Cancer Care Ontario (CCO). Advisory Panel on Bone Marrow and Stem Cell Transplantation, Hematology Disease Site Group</p> <p>Stem cell transplantation in adults</p>	<p>Fragestellung</p> <p>1. What are the accepted indications for stem cell transplantation?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematic review and environmental scan, recommendations based on clinical trial evidence, if clinical trial evidence absent, recommendations developed through the consensus</p> <p>Suchzeitraum: bis Woche 5 in 2008</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> aggregierte Evidenz eingeschlossen Übersicht über eingeschlossene RCTs der gefundenen Übersichtsarbeiten liegt vor keine formalisierten Konsensusverfahren beschrieben Verknüpfung von Quellen mit Empfehlungen eindeutig <p>LoE/GoR: The Panel utilized the following factors in its deliberations: quality of available evidence, recency of publication, consistency in recommendations across published guidelines, and availability of alternative treatment options. Where existing evidence was weak or</p>

guidelines differed in their recommendations, a consensus process was utilized to develop recommendations.

Sonstige methodische Hinweise:

- *Funding: The PEBC is a provincial initiative of Cancer Care Ontario supported by the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care through Cancer Care Ontario. All work produced by the PEBC is editorially independent from its funding source.*
- *Col: None declared (by KI, BR).*

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Indications

The following recommendations address the role of stem cell transplantation for the following indications:

Follicular Lymphoma (FL)

Autologous or allogeneic transplantation are options for selected patients with poor prognosis FL that progresses after second-line therapy.

Outcomes – Systematic Review of the Literature - Follicular lymphoma

Two papers were identified that reported on follicular lymphoma (2,53). One reported on autologous SCT procedures (53) and the other reported on SCT with either PBSCT or CBSCT (2). One paper was a review with an expert panel consensus (53) and the other was a special report of the EBMT (2). These papers are summarized in Table 22.

Table 22. Summary of papers pertaining to non-Hodgkin's lymphomas.

<i>Follicular lymphoma</i>				
ESMO Guidelines Task Force, 2003 (53) Sponsor: European Society for Medical Oncology	SCT	Autologous	Under investigation: Following initial treatment or RT or CT, the role of autologous SCT in this setting is still under investigation.	Review + Expert panel consensus
Ljungman P et al, 2006 (2) Sponsor: European Group for Blood & Marrow Transplantation	BMT / PBSCT / CBSCT	Autologous	Accepted indications: Autologous SCT is the standard treatment for early relapsing patients. In late relapsing patients, the advantages are less clear.	Special Report

			<p>Under investigation: First-line therapy with autologous SCT remains investigational, but there may be a role for a subgroup of high-risk patients.</p>
<p>Both papers report that first-line treatment with autologous SCT remains investigational (2,53), with one stating that there may be a role for a limited subgroup of high-risk patients (2). One of the papers reported that autologous SCT is the standard treatment for patients in early relapse, but the same paper noted that the advantages, if any, for patients in late relapse were less clear (2).</p> <p><u>Discussion of evidence review</u></p> <p>The role of SCT in follicular lymphoma is not as clear. Allogeneic SCT offers the potential for cure in this disease, and autologous SCT has been reported to be associated with improved disease control when compared to conventional chemotherapy in a limited number of controlled trials. Many patients can be expected to do well with conventional chemotherapy, particularly when combined with rituximab. For this reason, the Panel recommends that SCT (autologous or allogeneic) be reserved as an option for selected patients who have failed second-line therapy. It would be reasonable to extrapolate this strategy to the other indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas.</p> <p><u>References</u></p> <p>2. Jungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. <i>Bone Marrow Transplant</i>. 2006 Mar;37(5):439-49.</p> <p>53. ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphadema. <i>Ann Oncol</i>. 2003;14:1163-4.</p>			

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Geiger-Gritsch S (LBIHTA). 2010 [10] Bendamustine (Ribomustin/Treanda/Levact) for indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL), chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and multiple myeloma</p>	<p>5 Current treatment</p> <p>The most common subtypes of indolent (slow growing) B-cell NHL include chronic lymphocytic leukaemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL), follicular lymphoma and Marginal Zone lymphoma. Different therapeutic approaches exist in the treatment of these types of lymphoma and the following substances are used in different chemotherapy regimes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fludarabine - Chlorambucil - Cyclophosphamide - Vincristine - Mitoxantrone
---	--

	<p>- Rituximab</p> <p>6.1 Efficacy and safety - Phase III studies</p> <p>[23] Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximabrefractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Results from a multicenter study. <i>Cancer</i>. 2010;116(1):106-14.</p> <p>6.2 Efficacy and safety - further studies - Indolent NHL</p> <p>In addition ... we identified six non-randomized phase II clinical trials investigating bendamustine either in monotherapy or in different combination therapy regimes for patients with pre-treated relapsed or refractory indolent (low-grade) NHL.</p> <p><u>Bendamustine Monotherapy</u></p> <p>[25] Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i>. 2002;128(11):603-9.</p> <p>[26] Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson KS, Forero-Torres A, La Casce AS, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: Results from a phase II multicenter, single-agent study. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2008;26(2):204-10.</p> <p><u>Bendamustine in combination with other cytotoxic agents or rituximab</u></p> <p>[27] Kahl R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Peters HD, Hoffken K. Bendamustine, vincristine, prednisolone in relapsed and refractory low grade non-Hodgkin's lymphoma. <i>Deutsche Medizinische Wochenschrift</i>. 2001;126(8):198-202.</p> <p>[28] Weide R, Hess G, Koppler H, Heymanns J, Thomalla J, Aidaoud 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). <i>Leukemia and Lymphoma</i>. 2007;48(7):1299-306.</p> <p>[29] 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. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2005;23(15):3383-9.</p> <p>[30] Robinson KS, Williams ME, Van Der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2008;26(27):4473-9.</p> <p>8 Ongoing research</p> <p>According to ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) ... several clinical trials of bendamustine are currently being conducted in patients with different cancer diseases.</p> <p><u>Indolent NHL</u></p> <p>Four phase III trials are investigating the efficacy of bendamustine in patients with indolent NHL. The trials either use bendamustine monotherapy or bendamustine in combination with different antibodies:</p> <ul style="list-style-type: none"> - One study (NCT00139841), sponsored by Cephalon, was completed only recently in May 2010. It is a multicenter phase III nonrandomized study which investigated the safety and efficacy of Treanda® (Bendamustine HCl) in patients with indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) who are refractory to rituximab. The study started in 2005; primary endpoint was overall response rate. The results have not been published yet. - One study (NCT01077518), sponsored by GlaxoSmithKline and starting June 2010 will evaluate the safety and efficacy of ofatumumab (Arzerra®) and bendamustine combination therapy in patients with indolent B-cell NHL that did not respond to rituximab or a rituximab-containing regimen during or within 6 months of the last rituximab treatment. The study will last until 2022. Ofatumumab is a monoclonal antibody targeting CD20. - One study (NCT01059630), sponsored by Genentech, is an openlabel, randomized phase III trial investigating the efficacy and safety of GA101 combined with bendamustine compared to bendamustine alone in patients with rituximab-refractory, indolent Non-Hodgkin's lymphoma (NHL).
--	--

	<p>RO5072759 (GA101) is the first humanized and glycoengineered monoclonal anti-CD20 antibody. The study lasts until 2015.</p> <p>9 Commentary - Bendamustine in Patients with Indolent Non-Hodgkin's lymphomas (NHL)</p> <p>Although several phase III as well as phase II studies which assessed bendamustine for the treatment of NHL were found, the heterogeneity of NHL and the differences in treatment regimens (i.e. first- vs. second-line therapy, differing dosing regimens, differing combinations) make it difficult to conclusively judge the potential clinical benefit associated with bendamustine therapy. Despite data indicating improvements in progression-free survival, overall response rate or overall remission rate, to date no trial has demonstrated increases in overall survival or quality of life (QoL).</p> <p>The NCCN guidelines 'Non-Hodgkin's Lymphomas' include bendamustine with or without rituximab as an option for second-line therapy for patients with relapsed or refractory NHL. This recommendation is only based on low-level evidence (2B recommendation) because only limited data are available for this indication.</p> <p>[35] Non-Hodgkin's lymphoma - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [cited May 29, 2010]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf</p> <p>Due to current reported data, its reasonable safety profile and its low costs, bendamustine can be seen as an additional therapeutic option for some patients with indolent NHL but further trials are needed. The results of these trials will help to better identify the role of bendamustine among treatment options for indolent NHL. In addition, the optimal dose and schedule have to be defined and toxicities (mainly grade 3/4 haematological adverse events) have to be monitored when bendamustine is used.</p>
<p>Boland A, et al. 2009 [11]</p> <p>Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma</p>	<p>Abstract</p> <p>... The submitted clinical evidence included two randomized controlled trials [European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and German Low Grade Lymphoma Study Group - Fludarabine, Cyclophosphamide and Mitoxantrone and (GLSG-FCM)] comparing the clinical effects of chemotherapy with or without rituximab in the induction of remission at first or second relapse and the clinical benefits of rituximab maintenance therapy versus the NHS' s current clinical practice of observation for follicular lymphoma (FL) patients. Both trials showed that in patients with relapsed FL the addition of rituximab to chemotherapy induction treatment increased overall response rates. Furthermore, rituximab maintenance therapy increased the median length of remission when compared with observation only.</p> <p>Safety data from the two trials showed that while the majority of patients reported some adverse events, the number of patients withdrawing from treatment in the EORTC trial was low, with rates not being reported for the GLSG-FCM trial. The most commonly reported adverse events were blood/bone marrow toxicity, skin rashes and allergies. ...</p> <p>Conclusions:</p> <p>... In summary, the ERG agrees that the use of rituximab for the treatment of FL is probably costeffective, but cannot confidently recommend either or both single-use strategies over the dual-use strategy, based on the available data.</p>
<p>NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). 2013 [12]</p> <p>Idelalisib for indolent</p>	<p>Target Group</p> <p>Indolent non-Hodgkin's lymphoma: patients relapsed or refractory to standard treatments.</p> <p>Innovation and/or advantages</p>

<p>non-Hodgkin's lymphoma</p>	<p>If licensed, idelalisib will offer an additional oral treatment option for patients with NHL that have relapsed or are refractory to standard treatments, including rituximab and an alkylating-agent containing chemotherapy regimen.</p> <p>Existing comparators and treatments</p> <p>Indolent lymphomas often grow slowly and there may be long periods where there is little or no change in the disease. For many people, regular check-ups are often the most appropriate option (known as active surveillance or watchful waiting), with appropriate interventions when symptoms develop. There may be multiple episodes of remission and relapse, and the nature of the disease can change at relapse, sometimes transforming to a more aggressive type. The aim of current management for people with NHL is to prolong survival, achieve the longest possible remission and improve quality of life. Treatment for localised indolent NHL usually consists of radiotherapy to the affected lymph nodes. However, expert opinion states that for patients who are refractory to standard treatment, therapeutic options are limited with little chance of disease control.</p> <p>For relapsed disease, options include rituximab in combination with chemotherapy followed by rituximab maintenance therapy (unless high dose therapy is considered a suitable option). Regimens commonly used include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-B. • R-CVP. • R-CHOP. • Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR). • Single agent rituximab or chlorambucil with rituximab can be given to older patients in whom the above regimens are not considered appropriate.
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2008 [13]</p> <p>Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (review of technology appraisal guidance 37)</p>	<p>...</p> <p>1.3 Rituximab monotherapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma, when all alternative treatment options have been exhausted (that is, if there is resistance to or intolerance of chemotherapy).</p>
<p>Ndegwa S, Spry C (CADTH). 2010 [14]</p> <p>Rituximab for non-hodgkin's lymphoma: a review of the clinical and cost-effectiveness and guidelines</p>	<p>Research Question:</p> <p>1. What is the clinical effectiveness and safety of rituximab for the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma?</p> <p>Systematic reviews and meta-analyses</p> <p>... Vidal et al. conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical effect of maintenance treatment with rituximab during remission in patients with follicular lymphoma. ... However, a subgroup analysis showed that overall survival was statistically significantly improved in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (maintenance after two or more inductions) but not in patients with previously untreated follicular lymphoma (maintenance after first induction). ... The authors concluded that rituximab maintenance therapy for up to two years should be used for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma following successful induction of remission while considering the higher risk of infections.</p> <p>10. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2009 [cited 2009 Dec</p>

	<p>1];(2). Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006552/frame.html 44. Vidal L, Gafer-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2009 Feb 18;101(4):248-55.</p> <p>Limitations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trials included in the systematic reviews were heterogeneous with respect to patient population (type of lymphoma), previous therapy (previously untreated patients or patients with relapsed/refractory disease), induction regimens, and maintenance therapy schedules. ... • Few trials evaluated the effectiveness of rituximab as second-line therapy in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma or for maintenance therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. ... <p>Conclusions and implications for decision and policy making In summary, there is clear evidence to support the addition of rituximab to chemotherapy in patients with ... relapsed/refractory follicular lymphoma. Although trials have indicated higher rates of leukocytopenia and neutropenia when rituximab is used for induction therapy, this does not appear to lead to higher rates of infection or treatment-related deaths when compared to chemotherapy alone. ... Based on the available evidence, current guidelines ... also recommend rituximab for second-line treatment in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. ... strengths and limitations of the available evidence, clinical experience, and institution-specific budgets should be considered when making policy decisions regarding the use of rituximab in patients with non-Hodgkin's lymphoma.</p>
<p>Ramos FG, et al (Andalusian Agency for Health Technology Assessment - AETSA). 2010 [15] Utility of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) in the treatment of adult patients with non-Hodgkin lymphoma (executive summary in english, full text in spanish)</p>	<p>Objectives To evaluate the utility of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan in the treatment of patients with NHL, in terms of clinical use (improvement of the prognosis, increase of the period free of disease or increase in the survival time) and quality of life, compared with the conventional treatment or the therapy with MoAb only, using the scientific literature available. The identification of clinical trials in phase III is pursued.</p> <p>Conclusions There are few phase III clinical trials, and publications derived from them, which evaluate the utility of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan as a therapeutic option in NHL patients. Radioimmunotherapy (RIT) with 90Y-Ibritumomab Tiuxetan prolongs the time to relapse and the global survival of patients with indolent NHL. However, the information available at the present time is insufficient to determine the risk/benefit ratio derived from the addition of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan to the present standard chemotherapy-rituximab treatment. It would be advisable to wait for the trials currently underway to be completed to confirm the preliminary results obtained.</p>
<p>Pohar R, et al (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH). 2009 [16] Radioimmunotherapies for non-hodgkin</p>	<p>Research Questions</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What is the clinical effectiveness of using radioimmunotherapies in the treatment of Non-Hodgkin lymphoma? <p>Conclusions and Implications for Decision- or Policy-Making Based on the evidence, the use of 131I-tositumomab and 90Y-ibritumomab may be treatment options for patients with refractory or relapsed NHL. The guidelines recommended the use of these drugs in patients with NHL that is</p>

lymphoma: systematic review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines (rapid review)	refractory to chemotherapy. ... The evidence* suggests that the use of 90Y-ibritumomab [is] reserved for individuals with follicular NHL whose initial treatment fails to produce a response. * 9. Barosi G, et al. Management of nodal indolent (non marginalzone) non-Hodgkin's lymphomas. Practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2005;90(9):1236-57. – LL (ausserhalb unseres Suchzeitraumes) 12. Cheung MC, et al (Members of the Hematology Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care). Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan in lymphoma. Leuk Lymphoma 2006;47(6):967-77. – SR (ausserhalb unseres Suchzeitraumes) 15. Witzig TE, et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. Cancer 2007;109(9):1804-10. – MA (ohne systematische Suche und Auswahl der Quellen) 16. Gordon LI, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. Clin Lymphoma 2004;5(2):98-101. – Langzeitdaten zu sekundären Endpunkten der Studie von Witzig et al. 2002 (siehe Abschnitt Primärstudien) 19. Cheung M, et al (Hematology Disease Site Group). Ibritumomab Tiuxetan in Lymphoma: A Clinical Practice Guideline [Evidence-based Series #6-17: Section 1]. Toronto: Cancer Care Ontario; 2006 Jul 17. Available: http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc6-17f.pdf (accessed 2009 Aug 13). – LL (ausserhalb unseres Suchzeitraumes)
--	---

Primärstudien

Zur Fragestellung der Wirksamkeit von Radioimmuntherapie im oben genannten Anwendungsgebiet wurde eine Studie extrahiert. Die Arbeit ist in der Leitlinie „Zinzani PL, et al. 2013“ sowie dem HTA-Bericht „Ramos FG, et al. 2010“ eingeschlossen.

Witzig TE, et al. 2002 [17] Randomized Controlled Trial of Yttrium-90 –Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Versus Rituximab Immunotherapy for Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	Methodik: Studientyp: RCT (offen) Fallzahlen: Ibritumomab = 73, Rituximab = 70 Endpunkte: primary – ORR; secondary – DR, TTP (in all patients and in responders); additional efficacy end points - CR CCR, Cru, PR, TTNT, quality of life (FACT-G) Beobachtungszeitraum: maximum of 4 years in patients with a clinical response (response duration assessed at 6,9 and 12 month) Dosierungszeitraum: 13 weeks Randomisierungsverfahren/Allocation Concealment: mentioned, but method not specified Vergleichbarkeit der Studiengruppen: no statistically significant differences between treatment groups at baseline Fallzahlplanung: not mentioned in the text Angaben zu potenziellen Interessenskonflikten: not mentioned Results (ITT-Daten): ORR <ul style="list-style-type: none"> • Ibritumomab group: 80% (95 % CI 68,1 – 87,7) • Rituximab group: 56% (95 % CI 43,4 – 67,4) • difference statistical significant (p = 0,002) • Ibritumomab group, patients with FL: 86% • Rituximab group, patients with FL: 55% • difference statistical significant (p = 0,001) CR <ul style="list-style-type: none"> • Ibritumomab group: 30% • Rituximab group: 16%
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • difference statistical significant (p = 0,040) <p>duration of response</p> <ul style="list-style-type: none"> • percentage differences in favour of the Ibritumomab group, with statistical significance only to 6 months (p = 0.046) • percentage differences in favour of the Ibritumomab group in patients with FL, with statistical significance to 6 and 9 months (p = 0,019 and 0,037 respectively) <p>FACT-G survey (81 patients completed at baseline and week 12)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibritumomab group (n = 45): mean FACT-G score improved significantly from 86,9 at baseline to 93,3 at week 12 (p = 0,001) • rituximab group (n = 36): mean FACT-G score also increased from 90,7 at baseline to 93,4 at week 12 (p = 0,185) <p>Anmerkungen FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Response“ als patientenrelevanter Endpunkt zu diskutieren • Hinweise auf Surrogatendpunkte fehlen im Text • etwa 79% haben FL • im Mittel/Median 2 Therapielinien vorausgegangen • Indiz für Bias: offenes Studiendesign
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Database of Systematic Reviews am 03.03.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	1195
2	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees	15
3	MeSH descriptor: [Leukemia, Hairy Cell] explode all trees	36
4	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphoid] explode all trees	1217
5	(waldenstrom* or waldenstroem*) and (macroglobulinemia* or macroglobulinaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
6	(lymphoplasmacytic or lymphoplasmacytoid or lymphoplasmocytic or lymphoplasmocytoid or lpl) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
7	((non next hodgkin*) or nonhodgkin* or nhl or inhl) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1966
8	follicular lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	413
9	((small next lymphocytic) or slil) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
10	(b-cell or chronic*) and (lymphocytic or lymphoid) and (leukemia* or leukaemia*) :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	546
11	chronic* and b-cell and (lymphom* or leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	278
12	(well next differentiated) and lymphocytic and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
13	cll:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	327
14	((marginal next zone) or "mucosa associated lymphoid tissue" or mall) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	52
15	burkitt* and (lymphom* or tumour* or leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	81
16	sezary* and (syndrome* or lymphom* or erythroderma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
17	(pagetoid next reticulos*) or (mycosis next fungoides) or (lymphomatoid next granulomatos*) or (lymphomatoid next papulos*) or "granulomatous slack skin" or (Woringer next Kolopp next disease*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56
18	(b-cell or t-cell or nk-cell or (natural next killer) or (mantle next cell) or (mantle next zone) or (cleaved next cell) or (noncleaved next cell) or (large next cell) or (mixed next cell) or histiocytic or (primary next effusion) or (primary next cutaneous) or lymphoblastic or dlbcl or mcl) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1808
19	((hairy next cell) and (leukemia* or leukaemia*)) or (leukemic next reticuloendothelios*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
20	adult-t and (leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40
21	(large next granular) and (leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3

22	prolymphocytic and (leukemia* or leukaemia*).ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
23	lymphoblastic and (leukemia* or leukaemia*).ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1509
24	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 from 2009 to 2014	851

Cochrane Database of Systematic Reviews am 27.02.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees	228
#2	b-cell:ti,ab,kw or chronic*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60578
#3	lymphocytic:ti,ab,kw or lymphoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1533
#4	leukaemia*.ti,ab,kw or leukemia*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6570
#5	#2 and #3 and #4	546
#6	lymphoma*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4893
#7	#4 or #6	10167
#8	chronic*.ti,ab,kw and b-cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	339
#9	#7 and #8	278
#10	CLL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	327
#11	small next cell:ti,ab,kw and lymphoma*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49
#12	small:ti,ab,kw and lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
#13	well next differentiated:ti,ab,kw and lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#14	SLL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#15	#1 or #5 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 from 2009 to 2014	46

MEDLINE (PubMed) nach SR, HTA am 03.03.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	("Lymphoma, Non-Hodgkin/drug therapy"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin/radiotherapy"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin/surgery"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin/therapy"[Mesh])	30050
2	("Waldenstrom Macroglobulinemia/drug therapy"[Mesh] OR "Waldenstrom Macroglobulinemia/radiotherapy"[Mesh] OR "Waldenstrom Macroglobulinemia/surgery"[Mesh] OR "Waldenstrom Macroglobulinemia/therapy"[Mesh])	900
3	("Leukemia, Hairy Cell/drug therapy"[Mesh] OR "Leukemia, Hairy Cell/radiotherapy"[Mesh] OR "Leukemia, Hairy Cell/surgery"[Mesh] OR "Leukemia, Hairy Cell/therapy"[Mesh])	1291
4	("Leukemia, Lymphoid/drug therapy"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid/radiotherapy"[Mesh] OR "Leukemia,	23313

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	Lymphoid/surgery"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid/therapy"[Mesh]	
5	((waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract])) AND ((macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract]))	2417
6	(((((lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract] OR lp[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]))	1045
7	(((((non hodgkin*[Title/Abstract] OR nonhodgkin*[Title/Abstract] OR nhl[Title/Abstract] OR inh[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]))	30445
8	(follicular[Title/Abstract] AND lymphom*[Title/Abstract])	7233
9	((small lymphocytic[Title/Abstract] OR slil[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]	1146
10	((((b cell[Title/Abstract] OR chronic*[Title/Abstract])) AND ((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract])) AND ((leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))	18406
11	((chronic*[Title/Abstract] AND b cell[Title/Abstract] AND ((lymphom*[Title/Abstract] OR leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))	7129
12	((well-differentiated[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphom*[Title/Abstract])	200
13	cll[Title/Abstract]	10109
14	((((marginal zone[Title/Abstract] OR mucosa associated lymphoid tissue[Title/Abstract] OR malt[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract])	5658
15	(burkitt*[Title/Abstract] AND (((lymphom*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))	8102
16	(sezary*[Title/Abstract] AND ((syndrome*[Title/Abstract] OR lymphom*[Title/Abstract] OR erythroderma*[Title/Abstract]))	1739
17	(((((pagetoid reticulos*[Title/Abstract] OR mycosis fungoides[Title/Abstract] OR lymphomatoid granulomatos*[Title/Abstract] OR lymphomatoid papulos*[Title/Abstract] OR granulomatous slack skin[Title/Abstract] OR wroinger kolopp disease*[Title/Abstract]))	5833
18	((((((((((((((b cell[Title/Abstract] OR t cell[Title/Abstract] OR nk cell[Title/Abstract] OR natural killer[Title/Abstract] OR mantle cell[Title/Abstract] OR mantle zone[Title/Abstract] OR cleaved cell[Title/Abstract] OR noncleaved cell[Title/Abstract] OR large cell[Title/Abstract] OR mixed cell[Title/Abstract] OR histiocytic[Title/Abstract] OR primary effusion[Title/Abstract] OR primary cutaneous[Title/Abstract] OR lymphoblastic[Title/Abstract] OR dlbcl[Title/Abstract] OR mcl[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract])	54126
19	(((((hairy cell[Title/Abstract] AND ((leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])))) OR leukemic reticuloendothelios*[Title/Abstract]))	3508

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
20	(adult t[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	4472
21	(large granular[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	799
22	(polymphocytic[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	1027
23	(lymphoblastic[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	24615
24	((((((((#5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23	128666
25	((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract])	8007711
26	(#24) AND #25	64516
27	((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #26	89007
28	(#27) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	980
29	(((((trials[Title/Abstract]) OR studies[Title/Abstract]) OR database*[Title/Abstract]) OR literature[Title/Abstract]) OR publication*[Title/Abstract]) OR Medline[Title/Abstract]) OR Embase[Title/Abstract]) OR Cochrane[Title/Abstract]) OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))	167459
30	(#27) AND #29	704
31	(#28) OR #30	1241
32	(#31) AND ("2009/03/01"[PDAT] : "2014/03/03"[PDAT])	600

MEDLINE (PubMed) nach SR, HTA am 27.02.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "leukemia, b cell"[MeSH Terms]	12447
#2	Search (b-cell[Title/Abstract]) OR chronic*[Title/Abstract]	903047
#3	Search (lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid[Title/Abstract]	102041
#4	Search (leukaemia*[Title/Abstract]) OR leukemia*[Title/Abstract]	195005
#5	Search (#2 AND #3 AND #4)	18399

#6	Search lymphoma*[Title/Abstract]	128371
#7	Search (#4 OR #6)	301338
#8	Search (chronic*[Title/Abstract]) AND b-cell[Title/Abstract]	9737
#9	Search (#7 AND #8)	7123
#10	Search CLL[Title/Abstract]	10109
#11	Search (small-cell[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	1850
#12	Search ((small[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	1830
#13	Search ((well-differentiated[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	200
#14	Search SLL[Title/Abstract]	579
#16	Search (#1 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	27335
#22	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))	167284
#25	Search (#1 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	248
#26	Search (#16 AND #22)	158
#27	Search (#25 OR #26)	316
#28	Search (#25 OR #26) Filters: published in the last 5 years	142

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 03.03.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	lymphoma, non hodgkin[MeSH Terms]	81282
2	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]	4436
3	leukemia, hairy cell[MeSH Terms]	2990
4	leukemia, lymphoid[MeSH Terms]	59456
5	((((waldenstrom*[Title/Abstract]) OR waldenstroem*[Title/Abstract])) AND ((macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract]))	2417
6	(((((lymphoplasmacytic[Title/Abstract]) OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]) OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract]) AND	1045

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	lymphom*[Title/Abstract]	
7	(((((non hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract]) OR nhl[Title/Abstract]) OR inh[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]	30445
8	(follicular[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract]	7233
9	((((small lymphocytic[Title/Abstract]) OR slil[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]	1146
10	((((b cell[Title/Abstract]) OR chronic*[Title/Abstract])) AND ((lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid[Title/Abstract])) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	18406
11	((chronic*[Title/Abstract]) AND b cell[Title/Abstract]) AND (((lymphom*[Title/Abstract]) OR leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	7129
12	((well-differentiated[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract]	200
13	cll[Title/Abstract]	10109
14	((((marginal zone[Title/Abstract]) OR mucosa associated lymphoid tissue[Title/Abstract]) OR malt[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]	5658
15	(burkitt*[Title/Abstract]) AND (((lymphom*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	8102
16	(sezary*[Title/Abstract]) AND (((syndrome*[Title/Abstract]) OR lymphom*[Title/Abstract]) OR erythroderma*[Title/Abstract])	1739
17	(((((pagetoid reticulos*[Title/Abstract]) OR mycosis fungoides[Title/Abstract]) OR lymphomatoid granulomatos*[Title/Abstract]) OR lymphomatoid papulos*[Title/Abstract]) OR granulomatous slack skin[Title/Abstract]) OR wronger kolopp disease*[Title/Abstract]	5833
18	((((((((((((((b cell[Title/Abstract]) OR t cell[Title/Abstract]) OR nk cell[Title/Abstract]) OR natural killer[Title/Abstract]) OR mantle cell[Title/Abstract]) OR mantle zone[Title/Abstract]) OR cleaved cell[Title/Abstract]) OR noncleaved cell[Title/Abstract]) OR large cell[Title/Abstract]) OR mixed cell[Title/Abstract]) OR histiocytic[Title/Abstract]) OR primary effusion[Title/Abstract]) OR primary cutaneous[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract]) OR dlbcl[Title/Abstract]) OR mcl[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]	54126
19	(((((hairy cell[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])) OR leukemic reticuloendothelios*[Title/Abstract])	3508
20	(adult t[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	4472
21	(large granular[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	799
22	(polymphocytic[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	1027
23	(lymphoblastic[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])	24615
24	((((((((((((((((#5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR	128666

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	#18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23	
25	(((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #24	180186
26	(((cutaneous[Title] OR malignant[Title])) AND lymphom*[Title]	11363
27	(#25) OR #26	183093
28	(((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]	69961
29	(#27) AND #28	333
30	(#29) AND ("2009/03/01"[PDAT] : "2014/03/03"[PDAT])	120

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.02.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "leukemia, b cell"[MeSH Terms]	12447
#2	Search (b-cell[Title/Abstract]) OR chronic*[Title/Abstract]	903047
#3	Search (lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid[Title/Abstract]	102041
#4	Search (leukaemia*[Title/Abstract]) OR leukemia*[Title/Abstract]	195005
#5	Search (#2 AND #3 AND #4)	18399
#6	Search lymphoma*[Title/Abstract]	128371
#7	Search (#4 OR #6)	301338
#8	Search (chronic*[Title/Abstract]) AND b-cell[Title/Abstract]	9737
#9	Search (#7 AND #8)	7123
#10	Search CLL[Title/Abstract]	10109
#11	Search (small-cell[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	1850
#12	Search ((small[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	1830
#13	Search ((well-differentiated[Title/Abstract]) AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphoma*[Title/Abstract]	200
#14	Search SLL[Title/Abstract]	579
#16	Search (#1 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	27335
#17	Search (non-hodgkin*[Title]) AND lymphoma*[Title]	13590
#18	Search (#16 OR #17)	39854
#19	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]	69915
#20	Search (#18 AND #19)	110
#21	Search (#18 AND #19) Filters: published in the last 5 years	34

Literatur:

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use: Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL, 17.2.2011. Berlin: G-BA, 2011 http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1597/2011-02-17_AM-RL-VI_Fludarabin_TrG.pdf, Zugriff am 27.2.2014.
2. **Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N**. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (1): CD007678.
3. **Itchaki G, Gaffer GA, Lahav M, Vidal L, Raanani P, Shpilberg O, Paul M**. Anthracycline-containing regimens for treatment of follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (7): CD008909.
4. **Keating GM**. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs* 2010; 70 (11): 1445-76.
5. **Zinzani PL, Marchetti M, Billio A, Barosi G, Carella AM, Lazzarino M, Martelli M, Rambaldi A, Rigacci L, Tarella C, Vitolo U, Tura S**. SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma. *Am J Hematol* 2013; 88 (3): 185-92.
6. **Kouroukis T, Rumble R, Kuruvilla J, Crump M, Herst J, Hamm C**. Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Recommendation Report SCT-4. Toronto (ON): Cancer Care Ontario, 2012 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=258893>, Zugriff am 27.2.2014.
7. **Cancer Care Ontario**. Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Evidenced-based Series 6-8 Version 2.2005 (in review). Toronto (ON): Cancer Care Ontario, 2012 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34317>, Zugriff am 27.2.2014.
8. **Oliansky DM, Gordon LI, King J, Laport G, Leonard JP, McLaughlin P, Soiffer RJ, van Besien KW, Werner M, Jones RB, McCarthy PL, Jr., Hahn T**. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16 (4): 443-68.
9. **Imrie K, Rumble RB, Crump M, Advisory Panel on Bone Marrow and Stem Cell Transplantation, Hematology Disease Site Group**. Stem cell transplantation in adults: recommendations. Toronto (ON): Cancer Care Ontario, 2009 http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc_stemcell.pdf, Zugriff am 22.08.2012.
10. **Geiger-Gritsch S**. Bendamustine (Ribomustin/Treanda/ Levact) for indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL), chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and multiple myeloma. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) 2010; (1):
11. **Boland A, Bagust A, Hockenfull J, Davis H, Chu P, Dickson R**. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Health Technol Assess* 2009; 13 Suppl 2 41-8.

12. **NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC).** Idelalisib for indolent non-Hodgkin's lymphoma, Stand: Juli 2013. Birmingham: NHSC, 2013
www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2116/2438.fe5f0a85.Idelalisib_indolentnonhodgkinslymphoma_July13.pdf, Zugriff am 25.2.2014.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (review of technology appraisal guidance 37). London: NICE, 2008
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11923/39618/39618.pdf>, Zugriff am 29.08.2012.
14. **Ndegwa S, Spry C.** Rituximab for non-hodgkin's lymphoma: a review of the clinical and cost- effectiveness and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010;
15. **Ramos FC, Rebollo Aguirre AC, Villegas PR.** Utility of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) in the treatment of adult patients with non-Hodgkin lymphoma (Structured abstract). Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA) 2010; (1):
16. **Pohar R, Clark M, Nkansah E.** Radioimmunotherapies for non-hodgkin lymphoma: systematic review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines (Structured abstract). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2009; (1):
17. **Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, Grillo-Lopez AJ, Multani P, White CA.** Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20 (10): 2453-63.

Anhang:

Tabelle 1: "Table 2. Randomized controlled trials evaluating chemotherapy plus rituximab versus non-rituximab regimens in indolent histology lymphoma." aus Imrie K, et al. 2012
Cancer Care Ontario (CCO)

Second-line or later therapy								
Author, study	N rand	Patients	Treatment ^A	Follow-up time of study	RR ^B	Disease control ^B	OS ^B	Comment
Forstpointner (30), Full Dreyling (31), abst	147	Relapsed follicular and mantle cell lymphoma Maintenance as described below Dreyling (31)	FCM-R vs. FCM	Median 18 mo	79% vs. 58%; p=0.01 (CR+PR)	Median PFS, 16 vs. 10 mo; p=0.0381	Median, not reached vs. 24 mo (p=0.0030)	Eval: 128 pts; 10 pts had incomplete documentation, 9 pts withdrew after randomization prior to starting therapy Age 35-80 y
Van Oers (32), abst	461	Relapsed/Resistant Follicular NHL (stg III or IV) Maintenance randomization described below (Van Oers 32)	CHOP-R vs. CHOP	NR	CR after induction: 30.4% vs. 18.1%; p=0.0004	3 y PFS 67.7% vs. 31.2%; p<0.0001	NS	Eval: 369 pts for induction response; 252 pts for maintenance

Note: abst=abstract; CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CNOP=cyclophosphamide, mitoxantrone, vincristine, prednisone; CR=complete response; CVP=cyclophosphamide, vincristine, prednisone; EFS=event-free survival; DFS=disease-free survival; est=estimated; eval=evaluable; FCM=fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; IFN-alpha=interferon-alpha; ITT=intention to treat; maint=maintenance; max=maximum; MCP=mitoxantrone, chlorambucil, prednisone; mo=month; N=number; NHL=non-Hodgkin's lymphoma; NR=not reported; NS=not significant; obs=observation; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PR=partial response; prelim=preliminary; pts=patients; rand=randomized; R=rituximab; RR=response rate; SD=stable disease; SLL=small lymphocytic lymphoma; stg=stage; TTF=time-to-treatment failure; vs.=versus; y=year.

^ATreatment details are provided in Appendix 1.

^BData provided in order of intervention versus control.

Quellen:

30 Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel 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):3064-71.

31 Dreyling MH, Forstpointner R, Ludwig W, Gramatzki M, Boeck H, Haenel M, et al. Combined immuno-chemotherapy (R-FCM) results in superior remission rates and overall survival in recurrent follicular and mantle cell lymphoma – follow-up of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) [abstract]. *J Clin Oncol (ASCO Ann Meet Proc)* 2005;23(16 Suppl):Abstract #6528

32. Van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Klasa R, Marcus RE, et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab; Mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's Lymphoma: a phase III randomized intergroup clinical trial [abstract]. *Blood*. 2004;104(11):Abstract #586.

Table 1. Grading the Quality of Design and Strength of Evidence

Levels of evidence	
I++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
I+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
I-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-controlled or cohort studies. High-quality case-controlled or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance, and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case controlled or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance, and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-controlled or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance, and a significant risk that the relationship is not causal
3	Nonanalytic studies (eg, case reports, case series)
4	Expert opinion

Reprinted with permission from Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence-based guidelines. *Br Med J*. 2001;323:334-336.

Abbildung 1: aus Oliansky DM, et al. 2010

Table 2. Grading the Strength of the Treatment Recommendation

Grades of Recommendation	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or randomized controlled trial (RCT) rated as I++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as I+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as I++ or I+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+

Reprinted with permission from Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence-based guidelines. *Br Med J.* 2001;323:334-336.

Abbildung 2: aus Oliansky DM, et al. 2010