

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib

Vom 15. September 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Idelalisib (Zydelig®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21

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

Idelalisib wurde als Wirkstoff des Arzneimittels Zydelig[®] erstmals am 15. Oktober 2014 in den Verkehr gebracht. Die zu diesem Zeitpunkt zugelassenen Anwendungsgebiete lauteten:

„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.“

Über die Nutzenbewertung von Idelalisib hat der G-BA in seiner Sitzung am 19. März 2015 beschlossen. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 1. April 2016 befristet, die Befristungsgründe bezogen sich ausschließlich auf die Anwendungsgebiete der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL).

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Idelalisib (Zydelig[®]) wurde mit Beschluss der EU-Kommission vom 23. März 2016, basierend auf einer vorläufigen Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), geändert. Im Ergebnis dieser Zulassungsänderung ist Idelalisib zum gegenwärtigen Zeitpunkt für diese Teilpopulation nicht mehr als Erstlinientherapie zugelassen, sondern nur noch zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten angezeigt, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde. Zwischenzeitlich hat das PRAC mit Datum vom 8. Juli 2016 das Ergebnis des Reviews zu Idelalisib veröffentlicht, und seine vorläufige Empfehlung revidiert: sofern keine alternative Behandlungsmöglichkeit zur

Verfügung steht, und die empfohlenen Infektionsprophylaxe durchgeführt wird, soll Idelalisib wieder in der Erstlinientherapie von diesen Hochrisikopatienten eingesetzt werden können. Zudem wird explizit darauf verwiesen, dass die SUEs in Studien mit anderen als der derzeit zugelassenen Kombination von Idelalisib mit Rituximab aufgetreten sind. Die EMA hat auf Basis dieses Reviews die Empfehlung für eine entsprechende Änderung der Zulassung ausgesprochen, die bindende Entscheidung der EU-Kommission steht allerdings noch aus.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf hat der pharmazeutische Unternehmer am 8. März 2016 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers durchgeführt. Das abschließende Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer am 1. April 2016 gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2016 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.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des European public assessment reports (EPAR) der European Medicines Agency (EMA), der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2016):

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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), oder
- zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)]

2.1.2 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 oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Teilpopulation 1b

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care

Anwendungsgebiet 2:

Zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care (entsprechend der bereits initiierten Therapie)

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.

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

zu 1. Zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie sind neben Idelalisib grundsätzlich Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Ibrutinib, Obinutuzumab, Ofatumumab, Prednisolon, Prednison und Rituximab.

Da die chronische lymphatische Leukämie zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt wird, sind zusätzlich folgende Wirkstoffe ordnungsfähig: Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin.

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

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschluss vom 5. Februar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab

Beschluss vom 21. Juli 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, in zwei relevante Teilpopulationen in Abhängigkeit von deren Eignung für eine weitere Chemotherapie aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. Diese Aufteilung erfolgt insbesondere vor dem Hintergrund des relativ hohen Durchschnittsalters der Patienten im Anwendungsgebiet und des sich daraus ergebenden Risikos für Komorbiditäten sowie möglicher persistierender hämatotoxischer Effekte von Vortherapien.

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, verschiedene Kombinationen etabliert.

Patienten im Anwendungsgebiet zeigen Unterschiede hinsichtlich des Erfolgs der vorangegangenen Therapielinie. Bei Krankheitsprogression oder Therapieversagen 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 zudem vergleichbare Therapieempfehlungen vor.

Auf die Bildung von Teilpopulationen in Abhängigkeit des Erfolgs der Vortherapie wird deshalb verzichtet. Der G-BA hebt somit die bei der Erstbewertung zu Idelalisib durchgeführte Differenzierung zwischen refraktären und rezidivierenden Patienten auf und fasst diese in den neuen Teilpopulationen 1a und 1b zusammen.

Anwendungsgebiet 1

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

Die Therapie der rezidivierenden oder refraktären CLL ist geprägt von patientenindividuellen Entscheidungen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie. Die vorhandene Evidenz zeigt, dass auch Patienten in der zweiten Therapielinie von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist insbesondere nach längerer Remissionsdauer möglich. Patienten mit refraktärer CLL zeichnen sich durch eine schlechtere Prognose aus. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist für diese Teilpopulation in der Regel nicht angezeigt.

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

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes, von Kontraindikationen oder anderen klinischen Kriterien nicht angezeigt ist, wurde neben Ibrutinib auch Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Grundsätzlich ist Ibrutinib zwar ein zugelassener Wirkstoff im Anwendungsgebiet, der auch in aktuellen Leitlinien empfohlen wird, allerdings attestierte der G-BA Ibrutinib lediglich einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, um der hohen Ergebnisunsicherheit der vorhandenen Studiendaten Ausdruck zu verleihen. Nicht alle Patienten profitieren gleichermaßen von einer Therapie mit diesem Wirkstoff.

Die Anwendung Ofatumumab findet in der vorliegenden Behandlungssituation nur noch in Einzelfällen statt. Die laut Zulassung notwendige Vorbehandlung mit Alemtuzumab kann in der Versorgung nicht mehr regelhaft erbracht werden.

Rituximab ist nicht als Monotherapie zur Behandlung der CLL zugelassen.

Anwendungsgebiet 2

Zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde

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.

Zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde hat der G-BA, entsprechend der bereits initiierten Therapie, Ibrutinib oder Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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 oder refraktärer 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 oder refraktärer 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.

Anwendungsgebiet 2:

Zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

Für Patienten des Anwendungsgebietes 2 gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Begründung:

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

Begründung:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie GS-US-312-0116 unter Einbeziehung von Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117.

Bei der Studie GS-US-312-0116 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie untersuchte. Eingeschlossen wurden behandlungsbedürftige Patienten (gemäß IWCLL-Kriterien), die innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie eine Progression erlitten hatten oder auf diese nicht ansprachen. 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. 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 dahin wechselten 4 Patienten aus dem Verumarm und 42 Patienten aus dem Kontrollarm in die Extensionsstudie. Nach der Beendigung der Studie GS-US-312-0116 konnten alle Patienten in die Studie GS-US-312-0117 aufgenommen werden und erhielten dort einheitlich 300 mg Idelalisib als Monotherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Sofern verfügbar, wurden zur Ermittlung der Überlebensdauer von Patienten aus Studie GS-US-312-0116 auch Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117 genutzt. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Population).

Die zweite Interimsanalyse (Datenschnitt vom 9. Oktober 2013) zeigte einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (HR = 0,28; 95 % KI [0,11; 0,69]; $p = 0,003$), allerdings auf Basis einer geringen Anzahl von Todesfällen.

Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 20. April 2014 bestätigen die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse (HR = 0,34; 95 % KI [0,19; 0,60]; $p < 0,001$).

Aufgrund des Behandlungswechsels einer relevanten Anzahl von Patienten des Kontrollarms ist von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen, die zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes führen könnte. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes wurden sämtliche Patienten mit Idelalisib (in der Monotherapie) behandelt oder hatten die Studie abgebrochen.

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.

Daten von überlebenden Patienten ohne Progress wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem eine andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet wurde. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Analyse).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte beim PFS nicht nur symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Die zweite Interimsanalyse (Datenschnitt vom 9. Oktober 2013) zeigte einen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (HR = 0,18; 95 % KI [0,10; 0,32]; $p < 0,001$).

Auch die Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 20. April 2014 zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied (HR = 0,15; 95 % KI [0,09; 0,24]; $p < 0,001$).

Gesamtansprechrage (ORR)

Der sekundäre Endpunkt Gesamtansprechrage wurde definiert als Anteil der Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen zeigten. Als Baseline war in Studie GS-US-312-0116 der Zeitpunkt der Randomisierung definiert. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Population).

Die Erhebung erfolgte nicht nur symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Die Gesamtansprechrates wird deshalb nicht als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

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

Mit dem finalen Datenschnitt zeigt sich eine Gesamtansprechrates von 83,6 % im Verumarm und 15,5 % im Kontrollarm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Odds Ratio = 27,76; 95 % KI [13,40; 57,49]; $p < 0,001$).

Gesamtbewertung

Anwendungsgebiet 1

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.

Grundlage der Erstbewertung von Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015) bildete die zweite Interimsanalyse (Datenschnitt vom 9. Oktober 2013) der Studie GS-US-312-0116.

Die Daten zum Gesamtüberleben, zum progressionsfreien Überleben und den Nebenwirkungen waren nach Auffassung des G-BA zu diesem Zeitpunkt aufgrund der relativ kurzen Studienlaufzeit noch als unreif anzusehen.

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet war, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Idelalisib im August 2015 zur Prüfung vorzulegen, wurde der Beschluss über die Nutzenbewertung bis zum 1. April 2016 befristet.

Für die erneute Nutzenbewertung von Idelalisib nach Fristablauf hat der pharmazeutische Unternehmer mit seinem Dossier Analysen zum finalen Datenschnitt der Studie GS-US-312-0116 eingereicht. Zusätzlich wurden unterstützende Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117 dargestellt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 9. Oktober 2013 weisen die Ergebnisse der Zulassungsstudie in Bezug auf das Gesamtüberleben auf einen signifikanten Vorteil der Therapie mit Idelalisib und Rituximab im Vergleich zum Komparator hin. Der tatsächliche Überlebenszeitgewinn konnte aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen nicht bestimmt werden, der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben ergibt sich aus dem Hazard Ratio der Kaplan-Meier Kurven. Zusätzlich sind die Unterschiede zwischen Verumarm und Kontrollarm für die Endpunkte PFS und Gesamtansprechrate 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 Subgruppenanalyse zeigte zudem insbesondere bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation deutliche Behandlungseffekte, die vom G-BA als besonders versorgungsrelevant angesehen werden.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes wurden alle Studienteilnehmer mit Idelalisib (in der Monotherapie) behandelt oder hatten die Studie abgebrochen. Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 20. April 2014 sind daher als verzerrter einzustufen, als die Ergebnisse des in der Erstbewertung berücksichtigten Datenschnittes vom 9. Oktober 2013.

Dessen ungeachtet, sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zum progressionsfreien Überleben der beiden Datenschnitte vergleichbar und bestätigen somit das Ergebnis der Erstbewertung von Idelalisib. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Idelalisib ist allerdings für Teilpopulation 1b aufgrund der fehlenden Umsetzung der Vergleichstherapie sowie der beschriebenen methodischen Limitationen abermals nicht möglich.

Hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes Nebenwirkungen kann in der vorliegenden Fallkonstellation, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeiträume in den beiden Studienarmen, 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, Colitis oder Pneumonitis auslösen. Diese unerwünschten Effekte waren allerdings reversibel, wenn die Anwendung unterbrochen und, im Falle einer Diarrhoe, Colitis oder Pneumonitis, zusätzlich symptomatisch mit Glucocorticoiden behandelt wurde. Die in der Fachinformation empfohlenen Maßnahmen zur Vorbeugung von schweren Infektionen wie der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) oder eine Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden.

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.

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.

Für die Gruppe der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, wurden keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen für Teilpopulation 1a ist somit nicht belegt.

Anwendungsgebiet 2:

Zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde, liegen keine relevanten Daten für einen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen für Anwendungsgebiet 2 ist somit nicht belegt.

Anwendungsgebiet 2 besitzt einen temporären Charakter und wird zeitnah durch eine noch ausstehende Entscheidung der EU-Kommission erneut geändert, eine entsprechende Empfehlung der EMA liegt bereits vor.

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer für Anwendungsgebiet 1 und Anwendungsgebiet 2 angenommenen Patientenzahlen sind dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Idelalisib vom 19. März 2015 entnommen. Die dort genannten Spannen für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, sowie für die Chemotherapie-ungeeigneten Erstlinien-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

Im Beschluss über die Nutzenbewertung von Ibrutinib vom 21. Juli 2016 wird ein Anteil von 75 % für Teilpopulation 1a und ein Anteil von 25 % für Teilpopulation 1b als Annäherung angesehen. Daraus ergeben sich ca. 1500 bis 5600 GKV-Patienten in Teilpopulation 1a und 500 bis 1900 GKV-Patienten in Teilpopulation 1b.

Die für Anwendungsgebiet 2 angenommene Patientenzahl stellt eine deutliche Überschätzung der Zielpopulation dar, da nur die seit 23. März 2016 (Zeitpunkt der Einschränkung des Anwendungsgebietes durch die EU-Kommission) tatsächlich in der Erstlinientherapie mit Idelalisib befindliche Patientengruppe relevant ist.

2.3 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: 25. August 2016):

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 soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene 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.

Es liegt ein Rote-Hand-Brief vom 22. August 2016 vor. Dieser enthält aktualisierte Empfehlungen zum Anwendungsgebiet und zur Vorbeugung von Infektionen (letzter Zugriff: 30. August 2016):

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-zydeliq2.pdf?__blob=publicationFile&v=3

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Kosten für zusätzlich 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.

Sonstige GKV-Leistungen:

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 (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können 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 nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Anwendungsgebiet 1:

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

Teilpopulation 1a: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer 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	365	365
Rituximab	Woche 1 375 mg/m ² ~ 708,8 mg Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 500 mg/m ² ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie ²				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ³				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m ² ~ 47,3 mg	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m ² ~ 472,5 mg	6 Zyklen	3	18
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 708,8 mg Zyklus 2 - 6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6

² Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

³ 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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Bendamustin + Rituximab (BR)⁴				
Bendamustin	alle 28 Tage Tag 1 und 2 70 mg/m ² ~ 132,3 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 708,8 mg Zyklus 2 - 6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)⁵				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg ~ 38,2 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 1 375 mg/m ² ~ 708,8 mg Zyklus 2 - 6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6

⁴ 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.

⁵ 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.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	15 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)			
Fludarabin	25 mg/ml	1 x 2 ml	18 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	1 x 500 mg	18 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen
Bendamustin + Rituximab (BR)			
Bendamustin	2,5 mg/ml	10 x 25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)			
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	228 Tabletten
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen

⁶ Jeweils größte Packung.

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib 150 mg	4 837,55 €	4 562,78 € [1,77 € ⁷ ; 273,00 € 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		
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)		
Fludarabin	118,20 €	111,34 € [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	793,00 €	754,12 € [1,77 € ⁷ ; 37,11 € 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. August 2016

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

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 Oberflächenantigenstatus: 5,50 € ⁹ Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ¹⁰		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol	14,46 € 10,07 € ¹¹	6 / 8 6 / 8	43,38 / 57,84 € 10,07 €

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

und Anwendungsgebiet 2:

Zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

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	365	365
Rituximab	Woche 1 375 mg/m ² ~ 708,8 mg Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 500 mg/m ² ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln 420 mg	kontinuierlich	365	365
Best-Supportive-Care (BSC)				
BSC	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

⁹ GOP-Ziffer 32781

¹⁰ GOP-Ziffer 32614

¹¹ Auf Basis eines Festbetrags.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	15 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ibrutinib			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Best-Supportive-Care (BSC)			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib 150 mg	4 837,55 €	4 562,78 € [1,77 € ¹² ; 273,00 € ¹³]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹² ; 63,10 € ¹³]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹² ; 155,98 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ibrutinib		
Ibrutinib	9 249,48 ¹⁴ €	9 247,71 € [1,77 € ¹²]
Best-Supportive-Care (BSC)		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016

¹² Rabatt nach § 130 SGB V.¹³ Rabatt nach § 130a SGB V.¹⁴ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

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 Oberflächenantigenstatus: 5,50 € ⁹ Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ¹⁰		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,46 €	8	57,84 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	10,07 € ¹¹	8	10,07 €

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 Schreiben vom 23. April 2015, eingegangen am 27. April 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Juni 2015 statt.

Nach Zulassungsänderung durch die EU-Kommission am 23. März 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 1. April 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Idelalisib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. April 2016 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. Juni 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2016 statt.

Mit Schreiben vom 8. August 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. August 2016 übermittelt.

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 6. September 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	29. März 2016	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	2. August 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. August 2016 30. August 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme- verfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken