



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 (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Rituximab als Erstlinientherapie bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind)

Vom 16. März 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1 Neues Anwendungsgebiet (Änderung der Zulassung vom 15. September 2016):	4
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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 war Idelalisib

zeitweise nicht mehr als Erstlinientherapie zugelassen, sondern nur noch zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation angezeigt, bei denen bereits eine Behandlung mit Idelalisib initiiert wurde.

Das PRAC hat 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 empfohlene Infektionsprophylaxe durchgeführt wird, kann Idelalisib wieder in der Erstlinientherapie von Hochrisikopatienten eingesetzt werden. Die EMA hat auf Basis dieses Reviews die Empfehlung für eine Änderung der Zulassung ausgesprochen. Die bindende Entscheidung der EU-Kommission stand allerdings zum Zeitpunkt der Beschlussfassung am 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Idelalisib nach Ablauf der Befristung des Erstbeschlusses noch aus.

Die entsprechende Änderung der Zulassung erfolgte mit Beschluss der EU-Kommission vom 15. September 2016 (Datum der Mitteilung durch die EU-Kommission: 19. September 2016). Hiermit hat Idelalisib (Zydelig®) für die Anwendung bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) das folgende neue Anwendungsgebiet erhalten (neuer Text **fett** hervorgehoben):

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), oder*
- *als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, **für die keine anderen Therapien geeignet sind** (siehe Abschnitt 4.4).*

Zudem erfolgte wenig später mit Beschluss der EU-Kommission vom 19. September 2016 (Datum der Mitteilung durch die EU-Kommission: 21. September 2016) eine weitere Änderung der Zulassung. Hiermit hat Idelalisib (Zydelig®) für die Anwendung bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) das folgende neue Anwendungsgebiet erhalten (neuer Text **fett** hervorgehoben):

*Idelalisib (Zydelig®) wird in Kombination mit **einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab)** zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:*

- *die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4), oder*
- *als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, **für die keine anderen Therapien geeignet sind** (siehe Abschnitt 4.4).*

Der G-BA beschließt über die vorliegende Nutzenbewertung von Idelalisib mit zwei Beschlüssen. Gegenstand des vorliegenden Beschlusses ist das neue Anwendungsgebiet:

Idelalisib 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 bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. September 2016, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Idelalisib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2017 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, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des European public assessment reports (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) 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:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Neues Anwendungsgebiet (Änderung der Zulassung vom 15. September 2016):

Idelalisib 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 bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Idelalisib 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 bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

– Best-Supportive-Care.

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 dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

Da die chronische lymphatische Leukämie zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt wird, sind zusätzlich folgende Wirkstoffe für die Erstlinientherapie verordnungsfähig: Doxorubicin, 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:

Ibrutinib (nicht vorbehandelte CLL) – Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Idelalisib (in Kombination mit Rituximab) – Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

- 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.

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, für die keine anderen Therapien geeignet sind, wurde 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.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Idelalisib in Kombination mit Rituximab wie folgt bewertet:

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Rituximab 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.

Begründung:

Es liegen keine relevanten Daten für einen Vergleich von Idelalisib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor.

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.

Grundlage der Zulassung sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen dieser Studie zu den Endpunkten PFS und ORR. Insbesondere für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation zeigten sich deutliche Behandlungseffekte. Die Ergebnisse zweier einarmiger Studien (101-07² und 101-08³) bezeichnet die EMA als konsistent und zieht diese unterstützend für die Evaluation heran.

² 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).

³ 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).

Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116 für die Subgruppe 17p-Deletion oder TP53-Mutation⁴:

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
Morbidität					
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					

Es liegen keine relevanten Daten für einen Vergleich von Idelalisib in Kombination mit Rituximab gegenüber 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. Zudem ist unklar, inwiefern in der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 Patienten untersucht wurden, für die laut vorliegendem Anwendungsgebiet keine anderen Therapien geeignet sind. 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

⁴ European public assessment report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) von Idelalisib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf

für gerechtfertigt, Feststellungen zum Vorliegen eines Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Rituximab zu treffen, auch wenn die Aussagekraft der verfügbaren Daten durch methodische Limitationen eingeschränkt ist.

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

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

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen-V 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 die keine anderen Therapien geeignet sind, einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, die Daten aus der Studie GS-US-312-0116 ausnahmsweise zur Bewertung des Nutzens von Idelalisib in Kombination mit Rituximab 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.

Fazit

Der G-BA stuft deshalb das Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Rituximab 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.

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Anzahl von 200 bis 300 Patienten stellt eine deutliche Überschätzung dar. Die Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation müssen in der Erstlinientherapie insbesondere für eine Behandlung mit Ibrutinib nicht geeignet sein. Dies trifft hauptsächlich für Patienten mit einem hohen Risiko für Blutungen oder Vorhofflimmern zu. Der G-BA schätzt unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen und entsprechender Aussagen in der mündlichen Anhörung die Größe der GKV-Zielpopulation auf etwa 10 - 30 Patienten.

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: 7. Februar 2017):

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.

Die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen zur Vorbeugung von schwerwiegenden Infektionen sind zu beachten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Februar 2017).

Behandlungsdauer:

Lässt sich aus der Fachinformation keine maximale Therapiedauer entnehmen, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

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	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 708,8 mg Zyklus 2 - 8, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)				
BSC	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

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).

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁵	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
	500 mg	1 x 500 mg	15 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care (BSC)			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

⁵ Jeweils größte Packung.

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.

Bezeichnung der Therapie	Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idelalisib	4 837,55 € 150 mg, 60 Tabletten	4 562,78 € [1,77 € ⁶ ; 273,00 € ⁷]
Rituximab	840,19 € 100 mg, 2 Durchstechflaschen	775,32 € [1,77 € ⁶ ; 63,10 € ⁷ Fehler! Textmarke nicht definiert.]
Rituximab	2 044,49 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	1 886,74 € [1,77 € ⁶ ; 155,98 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care (BSC)		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017

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.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,46 €	8	57,84 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol		8	10,07 €

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

		10,07 € ⁸		
--	--	----------------------	--	--

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

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.

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 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben 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.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. März 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Ein Beratungsgespräch fand nicht statt.

Nach Erteilung der Positive Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 20. September 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 29. September 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Idelalisib beim G-BA eingereicht.

⁸ Auf Basis eines Festbetrags.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Oktober 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. Dezember 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2017 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 7. März 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. März 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	20. September 2016	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion
AG § 35a	31. Januar 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2017 27. Februar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken