



**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
Ofatumumab)**

Vom 16. März 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.2 Neues Anwendungsgebiet (Änderung der Zulassung vom 19. September 2016):	4
2.1.3 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	10
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17

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 (Zydelig®) hat für die Anwendung bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) durch Änderung der bestehenden Zulassung mit Beschluss der EU-Kommission vom 15. September 2016 (Datum der Mitteilung durch die EU-Kommission: 19. September 2016) 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 Ofatumumab 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, 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 und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.2 Neues Anwendungsgebiet (Änderung der Zulassung vom 19. September 2016):

Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab 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, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

2.1.3 Zweckmäßige Vergleichstherapie

1) Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben

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.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Best-Supportive-Care

2) Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind:

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. 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, Rituximab und Venetoclax.

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

Ibrutinib (vorbehandelte CLL) – Beschluss vom 21. Juli 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.

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 einem anti-CD20-Antikörper stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie mit Ausnahme der Hochrisikopatienten 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.

1) Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben

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.

Idelalisib in Kombination mit Rituximab sowie Ibrutinib als Einzelsubstanz sind zugelassen zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie nach mindestens einer vorangehenden Therapie und wurden vom G-BA einer Nutzenbewertung nach § 35a unterzogen. Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, ist ein Zusatznutzen jedoch nicht belegt.

Mit Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) sowie Venetoclax stehen weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Der G-BA hat deshalb im geplanten Anwendungsgebiet „eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt“ bestimmt.

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 sowie Idelalisib in Kombination mit Rituximab auch Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Ibrutinib (Beschluss G-BA vom 21.07.2016) sowie für Idelalisib in Kombination mit Rituximab (Beschluss G-BA vom 15.09.2016) wurde vom G-BA jeweils ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die vorliegende Behandlungssituation festgestellt.

Der Stellenwert von Ofatumumab (als Monotherapie bei refraktärer CLL) ist in dieser Behandlungssituation gering, insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass die laut Anwendungsgebiet notwendige Vorbehandlung mit Alemtuzumab nicht mehr regelhaft erbracht werden kann und eine Zulassung nur für refraktäre CLL-Patienten vorliegt. In der Versorgung wird Ofatumumab in der vorliegenden Indikation nur in Einzelfällen eingesetzt.

Mit Venetoclax steht eine weitere, im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

2) Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind:

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.

Änderung gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Für Teilpopulation 1b) „Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist“ wird die zweckmäßige Vergleichstherapie um „Idelalisib in Kombination mit Rituximab“ als weitere alternative zweckmäßige Vergleichstherapie ergänzt, infolge dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Idelalisib in Kombination mit Rituximab vom 15.09.2016 sowie der im Beschluss über die Nutzenbewertung von Ibrutinib vom 21.07.2016 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation. Die genannten Beschlüsse wurden zeitlich nach der Bestimmung der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation gefasst.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

- 1) Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben
- 1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Begründung:

Im vorgelegten Dossier werden Ergebnisse der Zulassungsstudie GS-US-312-0119 (Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab versus Ofatumumab) dargestellt, ohne diese zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen. Die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation kann nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers weder vollständig der Teilpopulation 1a noch der Teilpopulation 1b zugeordnet werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier keine zusätzlichen Analysen durchgeführt um diesen Punkt zu adressieren. Dementsprechend liegen keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab vor.

- 2) Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind:

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es wurden keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab in dieser Teilpopulation vorgelegt.

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

- 1) Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben
- 1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

und

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen zugrunde.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angenommenen Patientenzahlen sind dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Idelalisib vom 15. September 2016 entnommen. Die dort genannten Spannen für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben 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.

2) Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer 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-Taxe (Stand: 15. Februar 2017).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Folgende Wirkstoffe sind in den jeweiligen Teilpopulationen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst:

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

Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Fludarabin, Ibrutinib (in Kombination mit Bendamustin und Rituximab), Ofatumumab, Obinutuzumab, Prednisolon, Prednison, Rituximab, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin.

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

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

Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Best-Supportive-Care

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
Ofatumumab	Zyklus 1: 300 mg an Tag 1 und 1 000 mg an Tag 8; Zyklus 2-12: 1 000 mg an Tag 1	12 Zyklen	1 ²	13

² Erster Behandlungszyklus abweichend 2 Behandlungstage.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Teilpopulation 1a</i>				
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
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

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.

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
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
<i>Teilpopulation 1b</i>				
<i>Ibrutinib</i>				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln 420 mg	kontinuierlich	365	365
Idelalisib + Rituximab				
Idelalisib	150 mg 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
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	8 Zyklen	1	8
Best-Supportive-Care (BSC)				
BSC	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
<i>Teilpopulation 2</i>				
Best-Supportive-Care (BSC)				
BSC	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

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:

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 ⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Ofatumumab	100 mg	3 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
	1000 mg	1 x 1000 mg	12 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Teilpopulation 1a</i>			
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ⁷			
Fludarabin	25 mg/ml	1 x 2 ml	3 x 1 Durchstechflasche
Fludarabin	25 mg/ml	5 x 2 ml	3 x 5 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	6 x 500 mg	3 x 6 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen
Bendamustin + Rituximab (BR)			
Bendamustin	25 mg	5 x 25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
	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
	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen

⁶ Jeweils größte Packung.

⁷ Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁸	Jahresdurchschnittsverbrauch
<i>Teilpopulation 1b</i>			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1095 Tabletten
Idelalisib + Rituximab			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
	500 mg	1 x 500 mg	15 Durchstechflaschen
Best-Supportive-Care (BSC)			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
<i>Teilpopulation 2</i>			
Best-Supportive-Care (BSC)			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

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 € ⁹ ; 273,00 € ¹⁰]
Ofatumumab	967,09 € 100 mg, 3 Durchstechflaschen	912,38 € [1,77 € ⁹ ; 52,94 € ¹⁰]
Ofatumumab	3 200,02 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche	3 018,77 € [1,77 € ⁹ ; 179,48 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ibrutinib	8 952,95 ¹¹ € 140 mg, 120 Tabletten	8 951,18 € [1,77 € ⁹]

⁸ Jeweils größte Packung.

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹¹ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

Bezeichnung der Therapie	Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Rituximab	840,19 € 100 mg, 2 Durchstechflaschen	775,32 € [1,77 € ⁹ ; 63,10 € ¹⁰]
Rituximab	2 044,49 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	1 886,74 € [1,77 € ⁹ ; 155,98 € ¹⁰]
Fludarabin	118,20 € 2 ml, 1 Durchstechflasche	111,34 € [1,77 € ⁹ ; 5,09 € ¹⁰]
Fludarabin	550,52 € 2 ml, 5 Durchstechflaschen	522,91 € [1,77 € ⁹ ; 25,84 € ¹⁰]
Cyclophosphamid	81,92 € 500 mg, 6 Durchstechflaschen	76,22 € [1,77 € ⁹ ; 3,93 € ¹⁰]
Bendamustin	374,48 € 25 mg, 5 Durchstechflaschen	355,46 € [1,77 € ⁹ ; 17,25 € ¹⁰]
Idelalisib	4 837,55 € 150 mg, 60 Tabletten	4 562,78 € [1,77 € ⁹ ; 273,00 € ¹⁰]
Chlorambucil	137,42 € 2 mg, 50 Tabletten	66,86 € [1,77 € ⁹ ; 68,79 € ¹⁰]
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 €	6 / 8	43,38 / 57,84 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	10,07 € ¹²	6 / 8	10,07 €
Ofatumumab	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,46 €	13	86,76 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	10,07 € ¹²	13	10,07 €
	Kortikosteroid z.B. Prednisolon i.v.	15,46 € - 20,77 € ¹²	13	36,23 € – 62,31 €

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 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.

¹² Auf Basis eines Festbetrags.

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 (hier: Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind).

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.

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