

IQWiG-Berichte – Nr. 267

**Idelalisib –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-35
Version: 1.0
Stand: 22.12.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.09.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-35

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Hintergrund

Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idelalisib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.09.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Der Wirkstoff Idelalisib ist für 2 verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Dokument enthält für jedes dieser Anwendungsgebiete ein Bewertungsmodul. In der nachfolgenden Tabelle werden die Anwendungsgebiete und das jeweils zugehörige Bewertungsmodul benannt.

Tabelle 1: Anwendungsgebiete und zugehörige Bewertungsmodule

Anwendungsgebiet	Bewertungsmodul
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	I
Refraktäres follikuläres Lymphom (FL)	II

Jedes Bewertungsmodul gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 jedes Bewertungsmoduls sind die wesentlichen Inhalte der Bewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt den Aufbau eines Bewertungsmoduls im Detail.

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau der Bewertungsmodule

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Bewertungsmodul I: Abschnitte 2.2 bis 2.9 Bewertungsmodul II Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Bewertungsmodul I Abschnitt 2.10 Bewertungsmodul II Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Bewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.

Idelalisib

Bewertungsmodul I

Chronische lymphatische Leukämie

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Angelika Böhme, Onkologikum Frankfurt am Museumsufer, Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette Minarzyk
- Christiane Balg
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Michaela Florina Kerekes
- Regine Potthast
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Idelalisib, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Idelalisib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	I.vi
Abkürzungsverzeichnis.....	I.vii
I 1 Hintergrund.....	I.1
I 2 Nutzenbewertung.....	I.2
I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	I.2
I 2.2 Fragestellung	I.9
I 2.3 Fragestellung 1a: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	I.12
I 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool – Fragestellung 1a	I.12
I 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen – Fragestellung 1a.....	I.12
I 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Fragestellung 1a.....	I.12
I 2.4 Fragestellung 1b: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.....	I.12
I 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool – Fragestellung 1b.....	I.12
I 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen – Fragestellung 1b.....	I.16
I 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Fragestellung 1b.....	I.16
I 2.5 Fragestellung 1c: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist.....	I.17
I 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool – Fragestellung 1c	I.17
I 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen – Fragestellung 1c.....	I.18
I 2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Fragestellung 1c.....	I.18
I 2.6 Fragestellung 1d: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	I.18
I 2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool – Fragestellung 1d.....	I.18
I 2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen – Fragestellung 1d.....	I.19
I 2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Fragestellung 1d.....	I.19
I 2.7 Fragestellung 2: Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist.....	I.19
I 2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool – Fragestellung 2.....	I.19
I 2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen – Fragestellung 2.....	I.20
I 2.7.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Fragestellung 2.....	I.20
I 2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	I.21
I 2.9 Liste der eingeschlossenen Studien.....	I.22

I 2.10 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	I.23
I 2.10.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)	I.23
I 2.10.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	I.25
I 2.10.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	I.25
I 2.10.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	I.25
I 2.10.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	I.25
I 2.10.2.3.1 Informationsbeschaffung	I.26
I 2.10.2.3.2 Studienpool	I.27
I 2.10.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	I.30
I 2.10.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	I.30
I 2.10.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	I.30
I 2.10.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	I.30
I 2.10.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	I.31
I 2.10.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	I.31
I 2.10.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	I.31
I 2.10.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	I.31
I 2.10.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	I.31
I 2.10.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	I.31
I 2.10.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	I.32
I 2.10.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	I.32
I 3 Kosten der Therapie	I.33
I 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)	I.33
I 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	I.33
I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf	I.34
I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.34
I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	I.36

I 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	I.37
I 3.2.1 Behandlungsdauer	I.39
I 3.2.2 Verbrauch	I.40
I 3.2.3 Kosten.....	I.40
I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	I.41
I 3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	I.41
I 3.2.6 Versorgungsanteile	I.43
I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	I.43
I 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	I.45
I 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	I.45
I 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	I.45
I 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4)	I.45
I 5 Zusammenfassung der Bewertung.....	I.46
I 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet.....	I.46
I 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.46
I 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	I.48
I 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	I.49
I 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.51
I 6 Literatur	I.53
I Anhang A – Teilpopulationen und Vergleichstherapien des G-BA und des pU.....	I.56
I Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	I.57

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Idelalisib in der Indikation CLL.....	I.3
Tabelle 2: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Idelalisib in der Indikation CLL.....	I.9
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab	I.14
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich / indirekter Vergleich – Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab.....	I.15
Tabelle 6: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.21
Tabelle 7: Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient neu berechnet vom Institut nach den Annahmen des pU in €.....	I.42
Tabelle 8: Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient neu berechnet vom Institut unter Berücksichtigung der Fach- und Gebrauchsinformationen in €.....	I.43
Tabelle 9: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.47
Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.48
Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	I.49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p	kurzer (p-)Arm von Chromosom 17
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
B-R	Bendamustin + Rituximab
BSC	best supportive care
CD20	Cluster of differentiation 20 (B-Zell-Oberflächenprotein)
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen)
Clb-R	Chlorambucil + Rituximab
CLL	chronische lymphatische Leukämie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FC-R	Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TP53	Tumor-Protein 53

I 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idelalisib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.09.2014 übermittelt.

Der Wirkstoff Idelalisib ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul I enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL).

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1bis 4A die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

I 2 Nutzenbewertung

I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idelalisib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.09.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene 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, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Der G-BA unterscheidet gemäß dieser Zulassung von Idelalisib 2 Teilanwendungsgebiete innerhalb der Indikation CLL: vorbehandelte Patienten und therapienaive Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation. Die vorbehandelten Patienten unterteilt der G-BA nochmals in 4 Teilpopulationen. Dementsprechend wird die Bewertung für insgesamt 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Fragestellungen sowie die zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Idelalisib in der Indikation CLL

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL		
Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer > 6 Monate)		
1a	Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus.
1b	Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	best supportive care ^a
Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)		
1c	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist ^b	patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
1d	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist ^b	best supportive care ^a
Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation		
2	Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	best supportive care ^a
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. b: Als „antineoplastische Therapie“ wird die Gesamtheit aller medikamentösen, gegen die CLL gerichteten Therapien verstanden CLL: chronische lymphatische Leukämie		

Für die Fragestellungen 1a bis 1d weicht der pU von der Unterteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA ab. Anders als der G-BA fasst der pU die Populationen der Patienten mit rezidivierender und refraktärer CLL zusammen. Diesem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt. Aufgrund der anderen Aufteilung der Zielpopulation durch den pU ergeben sich für die Fragestellung 1c folgende Abweichungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA:

- Für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie einschließlich Chemotherapie angezeigt ist, wird vom pU eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes und unter Beachtung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dieses Regime ist zwar als eine Option in der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten, es ist jedoch nicht bei allen chemotherapiefähigen Patienten in der Population von Fragestellung 1c angezeigt. Beispielsweise können Rituximab-refraktäre Patienten mit einer anderen, patientenindividuell optimierten Therapie behandelt werden.
- Für Patienten, für die zwar eine antineoplastische Therapie, aber keine Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU BSC als Vergleichstherapie fest. Es kommen jedoch für diese

Patienten andere antineoplastische Therapien (außer einer Chemotherapie) infrage, die patientenindividuell einzusetzen sind.

Ergebnisse

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

Für Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, lagen keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus) vor.

Der pU präsentiert für diese Teilpopulation Daten aus der nicht vergleichenden Studie 101-07. Diese Studie ermöglicht keinen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Studie. Der pU führt auch keinen adäquaten Vergleich der Ergebnisse zu Idelalisib aus der Studie 101-07 mit Ergebnissen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus anderen Studien durch.

Für die Behandlung von Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus).

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

Für Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, lagen keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (best supportive care) vor.

Der pU legt für diese Fragestellung Daten aus seiner direkt vergleichenden, randomisierten Zulassungsstudie GS-US-312-0116 vor.

In die Studie wurden vorbehandelte Patienten mit einer CLL eingeschlossen, die eine Progression innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie erlitten hatten. Die Patienten durften gegenüber der letzten Vortherapie refraktär gewesen sein, sofern die Refraktärität keine Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab, Ofatumumab) betraf. Es waren daher sowohl Patienten mit rezidivierender als auch mit refraktärer CLL in der Studienpopulation eingeschlossen. Für die Patienten war den Einschlusskriterien der Studie gemäß eine Chemotherapie aufgrund von Chemotherapie-induzierten Knochenmarksschäden, renaler Dysfunktion oder Komorbiditäten nicht geeignet. Es wurden 220 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Idelalisib + Rituximab und Placebo + Rituximab randomisiert. Die Patienten beider Behandlungsarme erhielten bei Bedarf Medikationen zur Linderung von Symptomen und gegen Begleiterkrankungen.

Die Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zwar waren in die Studie auch Patienten gemäß der Fragestellung 1b eingeschlossen (rezidivierende CLL, keine Chemotherapie angezeigt); die Studie erlaubt jedoch keinen Vergleich von Idelalisib mit der vom G-BA für diese Patientenpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (definiert als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität). Vielmehr erhielten die Patienten des Vergleichsarms der Studie ein einheitliches Regime mit Rituximab. Eine Begleitmedikation zur notwendigen Behandlung von Begleiterkrankungen und Symptomen war zwar erlaubt, dabei war jedoch zu berücksichtigen, ob die Gabe das Ergebnis oder die Integrität der Studie gefährdet. Dies ist mit einer patientenindividuell optimierten Therapie im Sinne einer BSC nicht vereinbar.

Zudem wurde Rituximab im Vergleichsarm der Studie GS-US-312-0116 als Monotherapie verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen. Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Teilpopulationen explizit auf die Beachtung des Zulassungsstatus hingewiesen (siehe Tabelle 1). Da eine Chemotherapie für die Patienten der Fragestellung 1b nicht angezeigt ist, stellt ein zulassungskonformer Einsatz von Rituximab für diese Patienten allerdings ebenfalls keine Behandlungsoption dar.

Für die Behandlung von Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (BSC).

Fragestellung 1c: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist

Für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, lagen keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus) vor.

Der pU legt für diese Fragestellung Daten aus seiner direkt vergleichenden, randomisierten Zulassungsstudie GS-US-312-0116 vor. Die Patienten dieser Studie hatten innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie eine Krankheitsprogression erlitten. Sie durften gegenüber der letzten Vortherapie refraktär gewesen sein, sofern die Refraktärität keine Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab; Ofatumumab) betraf. Es waren daher sowohl Patienten mit rezidivierender als auch mit refraktärer CLL in der Studienpopulation eingeschlossen. In der Studie wurden ausschließlich Patienten untersucht, für die eine Chemotherapie nicht geeignet war. Andere antineoplastische Therapien konnten die Patienten jedoch erhalten. Die Studie deckt somit nur eine Untergruppe der Patienten der Fragestellung 1c ab, nämlich die Patientenpopulation für die zwar keine Chemotherapie, wohl aber andere antineoplastische Therapien geeignet sind.

Die Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zwar war in der Studie auch eine Untergruppe der Patienten gemäß der Fragestellung 1c eingeschlossen (refraktär, antineoplastische Therapie außer einer Chemotherapie angezeigt); die Studie erlaubt jedoch keinen Vergleich von Idelalisib mit der vom G-BA für diese Patientenpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen, optimierten Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Beachtung des Zulassungsstatus. Vielmehr erhielten die Patienten des Vergleichsarms der Studie ein einheitliches Regime mit Rituximab. Eine Begleitmedikation zur notwendigen Behandlung von Begleiterkrankungen und Symptomen war zwar erlaubt, dabei war jedoch zu berücksichtigen, ob die Gabe das Ergebnis oder die Integrität der Studie gefährdet. Dies ist mit einer patientenindividuell optimierten Therapie nicht vereinbar.

Zudem wurde Rituximab im Vergleichsarm der Studie GS-US-312-0116 als Monotherapie verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen. Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung explizit auf die Beachtung des Zulassungsstatus hingewiesen (siehe Tabelle 1). Für die in der Studie untersuchten Patienten (eine Chemotherapie ist für die Patienten nicht geeignet) stellt ein zulassungskonformer Einsatz von Rituximab dabei keine Behandlungsoption dar. Für einen Teil der Patientenpopulation von Fragestellung 1c (diejenigen, für die als antineoplastische Therapie auch eine Chemotherapie infrage kommt) wäre ein zulassungskonformer Einsatz allerdings möglich.

Für die Behandlung von Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Beachtung des Zulassungsstatus).

Fragestellung 1d: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist

Für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, lagen keine Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) vor. Es ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Fragestellung 2: Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist

Für Patienten der Fragestellung 2 lagen keine relevanten Daten für einen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (best supportive care) vor.

Der pU zieht für diese Fragestellung die einarmige Phase-II-Studie 101-08 heran, in die therapienaive Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom eingeschlossen waren. Diese Studie ermöglicht keinen Vergleich von Idelalisib mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Studie. Der pU führt auch keinen adäquaten Vergleich der Ergebnisse zu Idelalisib aus der Studie 101-08 mit Ergebnissen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus anderen Studien durch.

Für die Behandlung der CLL in der Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation für Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (BSC).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Für keine der insgesamt 5 Fragestellungen der Nutzenbewertung in der Indikation CLL hat der pU in seinem Dossier geeignete Daten vorgelegt. Daher gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweiligen Teilpopulationen. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Idelalisib im Anwendungsgebiet CLL für die verschiedenen Fragestellungen.

Tabelle 2: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL		
Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer > 6 Monate)		
Fragestellung 1a ▫ Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 1b ▫ Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)		
Fragestellung 1c ▫ Patienten, für die eine antineoplastische Therapie ^b angezeigt ist	patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 1d ▫ Patienten, für die eine antineoplastische Therapie ^b nicht angezeigt ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation		
Erstlinientherapie bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. b: Als „antineoplastische Therapie“ wird die Gesamtheit aller medikamentösen, gegen die CLL gerichteten Therapien verstanden. CLL: chronische lymphatische Leukämie		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit CLL:

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

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Der G-BA unterscheidet gemäß der Zulassung von Idelalisib 2 Teilanwendungsgebiete innerhalb der Indikation CLL: vorbehandelte Patienten und therapienaive Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation. Die vorbehandelten Patienten unterteilt der G-BA nochmals in 4 Teilpopulationen. Dementsprechend wird die Bewertung für insgesamt 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Fragestellungen sowie die zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Idelalisib in der Indikation CLL

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL		
Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer > 6 Monate)		
1a	Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
1b	Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	best supportive care ^a
Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)		
1c	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist ^b	patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
1d	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist ^b	best supportive care ^a
Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation		
2	Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	best supportive care ^a
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. b: Als „antineoplastische Therapie“ wird die Gesamtheit aller medikamentösen, gegen die CLL gerichteten Therapien verstanden. CLL: chronische lymphatische Leukämie		

Für die Fragestellungen 1a bis 1d weicht der pU von der Unterteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA ab (siehe I Anhang B). Anders als der G-BA fasst der pU die Populationen der Patienten mit rezidivierender und refraktärer CLL zusammen. Als rezidivierend gilt eine CLL, wenn der Patient auf die Therapie angesprochen hat und mehr als 6 Monate danach eine Progression erleidet. Als refraktär gilt die Erkrankung, wenn der Patient entweder nicht auf die Therapie angesprochen hat, oder es innerhalb von 6 Monaten nach der Therapie zu einer Progression kommt [1]. Dem Vorgehen des pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Die sich aus der anderen Einteilung der Population durch den pU ergebenden Konsequenzen für die einzelnen Fragestellungen 1a bis 1d werden im Folgenden erläutert. Für die Fragestellung 2 ergibt sich keine Abweichung zur Festlegung des G-BA.

Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL

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

Die Nutzenbewertung für Patienten der Fragestellung 1a erfolgt gemäß der Festlegung des G-BA gegenüber der Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes und unter Beachtung des Zulassungsstatus.

Die vom pU für diese Patientenpopulation genannte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der Festlegung des G-BA.

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

Die Nutzenbewertung für Patienten der Fragestellung 1b erfolgt gemäß der Festlegung des G-BA gegenüber best supportive care.

Die vom pU für diese Patientenpopulation genannte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der Festlegung des G-BA.

Fragestellung 1c: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist

Die Nutzenbewertung für Patienten der Fragestellung 1c erfolgt gemäß der Festlegung des G-BA gegenüber der patientenindividuellen, optimierten Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus.

Aufgrund der anderen Aufteilung der Zielpopulation durch den pU ergeben sich folgende Abweichungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA:

- Für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie einschließlich Chemotherapie angezeigt ist, wird vom pU eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes und unter Beachtung des Zulassungsstatus als

zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dieses Regime ist zwar als eine Option in der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten, es ist jedoch nicht bei allen chemotherapiefähigen Patienten in der Population von Fragestellung 1c angezeigt. Es ist z. B. für Rituximab-refraktäre Patienten ungeeignet; diese können jedoch mit einer anderen, patientenindividuell optimierten Therapie behandelt werden.

- Für Patienten, für die zwar eine antineoplastische Therapie, aber keine Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU BSC als Vergleichstherapie fest. Es kommen jedoch für diese Patienten andere antineoplastische Therapien (außer einer Chemotherapie) infrage, die patientenindividuell einzusetzen sind.

Dem pU wird daher in seiner Festlegung der Vergleichstherapie für die Population von Fragestellung 1c nicht gefolgt.

Fragestellung 1d: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist

Die Nutzenbewertung für Patienten der Fragestellung 1d erfolgt gemäß der Festlegung des G-BA gegenüber best supportive care.

Die vom pU für diese Patientenpopulation genannte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der Festlegung des G-BA.

Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation

Die Nutzenbewertung für Patienten der Fragestellung 2, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, erfolgt gemäß der Festlegung des G-BA gegenüber best supportive care.

Die vom pU für diese Patientenpopulation genannte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der Festlegung des G-BA.

I 2.3 Fragestellung 1a: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

I 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool – Fragestellung 1a

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Idelalisib (bis zum 19.08.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Idelalisib (letzte Suche am 07.07.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 07.07.2014)

Der pU identifiziert die Phase-I-Studie 101-07, in der die Patienten aller Behandlungsarme Idelalisib erhielten, das in verschiedenen Dosierungen sowie in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln (darunter auch Rituximab) verabreicht wurde. Die Studie erlaubt keinen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Daher wird die Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib nicht herangezogen.

Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der die Ergebnisse dieser Studie nach seinen Angaben ausschließlich aus Gründen der Transparenz präsentiert. Er beansprucht auf Basis dieser Daten keinen Zusatznutzen.

I 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen – Fragestellung 1a

Für die Fragestellung 1a liegen keine relevanten Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bei Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, nicht belegt.

I 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Fragestellung 1a

Da für diese Fragestellung keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich in der Behandlung von Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung ebenfalls keinen Zusatznutzen.

I 2.4 Fragestellung 1b: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

I 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool – Fragestellung 1b

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Idelalisib (bis zum 19.08.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Idelalisib (letzte Suche am 07.07.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 07.07.2014)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.07.2014)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools hinsichtlich RCTs durch:

- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 21.10.2014)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 21.10.2014)

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie für die Fragestellung identifiziert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Studie GS-US-312-0116 [2] in seine Bewertung einschließt. Zudem nennt der pU die Extensionsstudie GS-US-312-0117, deren Daten teilweise in die Auswertungen der Studie GS-US-312-0116 einfließen. Beide Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Im Folgenden werden die Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117 beschrieben und die Ausschlussgründe erläutert.

Beschreibung und Begründung des Ausschlusses der Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117

Die Studie GS-US-312-0116 ist in Tabelle 4 und Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
GS-US-312-0116	RCT doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit vorbehandelter CLL; radiografisch messbare Lymphadenopathie; therapiebedürftige CLL; CLL-Progression innerhalb < 24 Monate nach der letzten Behandlung der CLL; bei vorheriger Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper: Verbesserung unter dieser Therapie oder Progression $\geq$ 6 Monate nach Beendigung; Eignung für eine nicht-zytotoxische Therapie (aufgrund Chemotherapie-assoziiierter Knochenmarksschäden, einer Kreatininclearance < 60 ml/min; oder einem CIRS-Score > 6; Karnofsky-Performance-Status $\geq$ 40	Idelalisib + Rituximab (N = 110) Placebo + Rituximab (N = 110)	Behandlungsdauer: Bis Progress oder Behandlungs- bzw. Studienabbruch Nachbeobachtung 5 Jahre für Überleben, 30 Tage nach Studienende für Nebenwirkungen Datenschnitt für Gesamtüberleben 09.10.2013	Länder: 58 Zentren in den USA und in Europa (Frankreich, Großbritannien, Italien, Deutschland) Zeitraum: 01.05.2012: Randomisierung des ersten Patienten 09.10.2013: Letzter Datenschnitt vor der Entblindung	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. CIRS: Cumulative Illness Rating Scale (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen); CLL: chronische lymphatische Leukämie; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich / indirekter Vergleich – Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
GS-US-312-0116	Idelalisib 150 mg, oral; 2-mal täglich; Dosisreduktion war erlaubt Rituximab, intravenös; 375 mg/m ² an Tag 1, 500 mg/m ² in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20; insgesamt 8 Infusionen	Placebo, oral 2-mal täglich; Rituximab, intravenös; 375 mg/m ² an Tag 1, 500 mg/m ² in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20; insgesamt 8 Infusionen	Nicht erlaubt: andere antineoplastisch wirksame Substanzen außer der Studienmedikation Erlaubt: im Bedarfsfall Medikation zur Linderung der Symptome und gegen Begleiterkrankungen
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Die Studie GS-US-312-0116 ist eine vom pU gesponserte, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie

Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten mit einer CLL, die eine Progression innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vorthherapie erlitten hatten. Für diese Patienten war den Einschlusskriterien gemäß eine Chemotherapie aufgrund von Chemotherapie-induzierten Knochenmarksschäden, renaler Dysfunktion oder Komorbiditäten nicht geeignet. Die Patienten durften gegenüber der letzten Vorthherapie refraktär gewesen sein, sofern die Refraktärität keine Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab; Ofatumumab) betraf. Es waren daher sowohl Patienten mit rezidivierender als auch mit refraktärer CLL in der Studienpopulation enthalten.

Es wurden 220 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Idelalisib + Rituximab und Placebo + Rituximab gemäß den in Tabelle 5 angegebenen Therapieregimen randomisiert. Die Patienten beider Behandlungsarme erhielten bei Bedarf Medikationen zur Linderung von Symptomen und gegen Begleiterkrankungen.

Die Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zwar waren in die Studie auch Patienten gemäß der Fragestellung 1b eingeschlossen (rezidivierende CLL, keine Chemotherapie angezeigt); die Studie erlaubt jedoch keinen Vergleich von Idelalisib mit der vom G-BA für diese Patientenpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (definiert als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität). Vielmehr erhielten die Patienten des Vergleichsarms der Studie ein einheitliches Regime mit Rituximab. Eine Begleitmedikation zur notwendigen Behandlung von Begleiterkrankungen und Symptomen war zwar erlaubt, dabei war jedoch zu berücksichtigen, ob die Gabe das Ergebnis oder die Integrität der Studie gefährdet. Dies ist mit einer patientenindividuell optimierten Therapie im Sinne einer BSC nicht vereinbar. Auch in den Leitlinien findet sich kein Hinweis darauf, dass Rituximab als zwingender Bestandteil einer palliativen / supportiven Behandlung von Patienten mit rezidivierender CLL einzusetzen ist [3-5]. Zudem war die Studie gemäß den

Angaben in den Studienunterlagen darauf ausgerichtet, dass alle Patienten in der Studie eine potenziell aktive Behandlung erhielten.

Darüber hinaus wurde Rituximab im Vergleichsarm der Studie GS-US-312-0116 als Monotherapie verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen [6]. Da eine Chemotherapie für die Patienten der Fragestellung 1b nicht angezeigt ist, stellt ein zulassungskonformer Einsatz von Rituximab für diese Patienten allerdings ebenfalls keine Behandlungsoption dar.

Die Studie GS-US-312-0117 ist eine vom pU gesponserte, zweiarmige Extensionsstudie der Studie GS-US-312-0116. In diese konnten auf Wunsch alle Patienten der Studie GS-US-312-0116 eintreten, die die Studienmedikation vertragen hatten, jedoch eine Krankheitsprogression erlitten. Dabei erhielten die Patienten des vorherigen Verumarms Idelalisib in einer Dosierung von 300 mg und die Patienten des vorherigen Kontrollarms 150 mg (jeweils 2-mal täglich). Diese Studie ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie keinen Vergleich von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erlaubt. Sie wurde jedoch vom pU erwähnt, da in die Auswertung von GS-US-312-0116 im Rahmen der Nachbeobachtung Daten von Patienten eingingen, die zum Analysezeitpunkt schon in die Extensionsstudie eingeschlossen waren

Beide Studien werden aus den genannten Gründen in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

I 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen – Fragestellung 1b

Für die Fragestellung 1b liegen keine relevanten Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bei Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, nicht belegt.

I 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Fragestellung 1b

Da für diese Fragestellung keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der Behandlung von Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht ab von der Einschätzung des pU, der für Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Weiterhin leitet der pU auf Basis einer Subgruppenanalyse für vorbehandelte CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

I 2.5 Fragestellung 1c: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist

I 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool – Fragestellung 1c

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Idelalisib (bis zum 19.08.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Idelalisib (letzte Suche am 07.07.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 07.07.2014)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.07.2014)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools hinsichtlich RCTs durch:

- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 21.10.2014)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 21.10.2014)

Für die vorliegende Fragestellung 1c wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der analog zur Fragestellung 1b die direkt vergleichende, randomisierte Zulassungsstudie GS-US-312-0116 heranzieht, in die sowohl Patienten mit rezidivierender als auch refraktärer CLL eingeschlossen waren. Zusätzlich nennt der pU die Extensionsstudie GS-US-312-0117. Diese ist wie unter I 2.4.1 ausgeführt für die Nutzenbewertung nicht relevant, da alle Patienten Idelalisib erhielten.

Weitere Angaben zum Studiendesign und den eingesetzten Interventionen der Studie GS-US-312-0116 sind Abschnitt I 2.4.1 zu entnehmen.

Die Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Da sie ausschließlich Patienten untersucht, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, deckt sie nur eine Untergruppe der Patienten der Fragestellung 1c ab, nämlich die Patientenpopulation für die zwar keine Chemotherapie, wohl aber andere antineoplastische Therapien geeignet sind. Weiterhin erlaubt sie keinen Vergleich von Idelalisib mit der vom G-BA für diese Patientenpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen, optimierten Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Beachtung des Zulassungsstatus. Vielmehr erhielten die Patienten des Vergleichsarms der Studie ein einheitliches Regime mit Rituximab. Eine Begleitmedikation zur notwendigen Behandlung von Begleiterkrankungen und Symptomen war zwar erlaubt, dabei war jedoch zu berücksichtigen,

ob die Gabe das Ergebnis oder die Integrität der Studie gefährdet. Dies ist mit einer patientenindividuell optimierten Therapie nicht vereinbar.

Zudem wurde Rituximab, wie in Abschnitt I 2.4.1 beschrieben, im Vergleichsarm der Studie GS-US-312-0116 als Monotherapie verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen [6]. Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung explizit auf die Beachtung des Zulassungsstatus hingewiesen (siehe Tabelle 3). Für die in der Studie untersuchten Patienten (eine Chemotherapie ist für die Patienten nicht geeignet) stellt ein zulassungskonformer Einsatz von Rituximab dabei keine Behandlungsoption dar. Für einen Teil der Patientenpopulation von Fragestellung 1c (diejenigen, für die als antineoplastische Therapie auch eine Chemotherapie infrage kommt) wäre ein zulassungskonformer Einsatz allerdings möglich.

Die Studie GS-US-312-0116, einschließlich ihrer Extension GS-US-312-0117, wird aus den genannten Gründen in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

I 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen – Fragestellung 1c

Für die Fragestellung 1c liegen keine relevanten Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, nicht belegt.

I 2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Fragestellung 1c

Da für diese Fragestellung keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der Behandlung von Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht ab von der Einschätzung des pU. Der pU leitet für die Teilpopulation der Patienten, für die zwar eine antineoplastische Therapie, aber keine Chemotherapie angezeigt ist, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Weiterhin leitet der pU auf Basis einer Subgruppenanalyse für vorbehandelte CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion und / oder einer TP53-Mutation einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

I 2.6 Fragestellung 1d: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist

I 2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool – Fragestellung 1d

Für die vorliegende Fragestellung 1d wurde vom pU keine Informationsbeschaffung durchgeführt.

I 2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen – Fragestellung 1d

Für die Fragestellung 1d legt der pU keine Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bei Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, nicht belegt.

I 2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Fragestellung 1d

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der Behandlung von Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung ebenfalls keinen Zusatznutzen.

I 2.7 Fragestellung 2: Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist

I 2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool – Fragestellung 2

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Idelalisib (bis zum 19.08.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Idelalisib (letzte Suche am 07.07.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 07.07.2014)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.07.2014)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools hinsichtlich RCTs durch:

- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 21.10.2014)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 21.10.2014)

Für die vorliegende Fragestellung 2 wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert.

Der pU zieht für die Fragestellung 2 die einarmige Phase-II-Studie 101-08 heran, in die therapienaive Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom eingeschlossen waren. Die Patienten erhielten in den ersten 8 Wochen Idelalisib in Kombination mit Rituximab, danach wurde Idelalisib bis zur Krankheitsprogression oder bis

zum Auftreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen bis zu maximal 48 Wochen verabreicht. Aus dieser Studie analysiert der pU die Daten von 9 therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation.

Die Studie an sich erlaubt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Damit ist die Studie für die verschiedenen Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Der pU stellt die Ergebnisse der Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation Ergebnissen anderer Studien mit therapienaiven Patienten mit CLL gegenüber. Er berücksichtigt dabei nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Darüber hinaus gibt der pU selber an, dass es sich bei den Studien um eine subjektive Auswahl handelt; eine systematische Recherche wurde von ihm nicht durchgeführt.

Der pU merkt zudem mit Verweis auf den vorläufigen Bewertungsbericht der EMA [7] an, dass von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation aus der Studie GS-US-312-0116 (vorbehandelte Patienten) auf die nicht vorbehandelten Patienten ausgegangen werden kann. Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse muss in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher oder plausibel nachgewiesen werden, dass die Effekte patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall die unterschiedliche Vorbehandlung) beeinflusst werden. Ein solcher Nachweis findet sich weder in dem genannten Dokument der EMA, noch legt der pU diesen vor. Hinzu kommt, dass die Studie GS-US-312-0116 aus den bereits beschriebenen Gründen (siehe I 2.4.1) für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

I 2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen – Fragestellung 2

Für die Fragestellung 2 liegen keine relevanten Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit CLL, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, nicht belegt.

I 2.7.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Fragestellung 2

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit CLL, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

Dies weicht ab von der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

I 2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für keine der insgesamt 5 Fragestellung der Nutzenbewertung in der Indikation CLL hat der pU in seinem Dossier geeignete Daten vorgelegt, weder für einen direkten Vergleich, noch aus weiteren Untersuchungen. Daher gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweiligen Teilpopulationen. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die verschiedenen Fragestellungen.

Tabelle 6: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL		
Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer > 6 Monate)		
Fragestellung 1a ▫ Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 1b ▫ Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)		
Fragestellung 1c ▫ Patienten, für die eine antineoplastische Therapie ^b angezeigt ist	patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 1d ▫ Patienten, für die eine antineoplastische Therapie ^b nicht angezeigt ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation		
Erstlinientherapie bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. b: Als „antineoplastische Therapie“ wird die Gesamtheit aller medikamentösen, gegen die CLL gerichteten Therapien verstanden CLL: chronische lymphatische Leukämie		

Dies weicht vom Ergebnis des pU ab, der aus den von ihm vorgelegten Daten einen Zusatznutzen von Idelalisib ableitet wie folgt:

Der pU betrachtet unter der Fragestellung 1c separat die Gruppe der Patienten, für die zwar eine antineoplastische Therapie, aber keine Chemotherapie angezeigt ist. Für diese Teilpopulation leitet der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Für die Untergruppe der Patienten dieser Teilpopulation mit einer 17p-Deletion und / oder einer TP53-Mutation dieser Teilpopulation leitet der pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab. Für die Patienten der Fragestellung 2 leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.9 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

I 2.10 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in Modul 4A in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers.

Der G-BA unterscheidet gemäß der Zulassung von Idelalisib 2 Teilanwendungsgebiete innerhalb der Indikation CLL: vorbehandelte Patienten und therapienaive Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation. Die vorbehandelten Patienten unterteilt der G-BA nochmals in 4 Teilpopulationen. Dementsprechend wird die Bewertung für insgesamt 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

- Vorbehandelte Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1a)
- Vorbehandelte Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Fragestellung 1b)
- Vorbehandelte Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist (Fragestellung 1c)
- Vorbehandelte Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist (Fragestellung 1d)
- Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist (Fragestellung 2)

I 2.10.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Vorbehandelte Patienten mit CLL (Fragestellung 1a bis 1d)

Der G-BA unterteilt die Population der Fragestellung 1 in Patienten mit rezidivierender CLL und Patienten mit refraktärer CLL.

Für Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (1a), legt der G-BA eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus fest. Ist eine Chemotherapie bei diesen Patienten nicht angezeigt (1b), stellt BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist (1c), legt der G-BA eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Ist eine antineoplastische Therapie bei diesen Patienten nicht angezeigt (1d), stellt BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Der pU weicht von der Unterteilung der Population für die Fragestellung 1 des G-BA ab. Anders als dieser unterscheidet er bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwischen Patienten mit rezidivierender und refraktärer CLL, sondern fasst diese beiden Populationen zusammen.

Für die Population der Fragestellung 1c (Patienten mit refraktärer CLL, antineoplastische Therapie angezeigt) ergeben sich aus der Einteilung des pU folgende Abweichungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA:

Für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie einschließlich Chemotherapie angezeigt ist, wird vom pU eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes und unter Beachtung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Diese Vergleichstherapie ist zwar als eine Option in der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten, sie ist jedoch nicht bei allen chemotherapiefähigen Patienten in der Population von Fragestellung 1c angezeigt. Sie ist z. B. für Rituximab-refraktäre Patienten ungeeignet; diese können jedoch mit einer anderen, patientenindividuell optimierten Therapie behandelt werden.

Für Patienten, für die zwar eine antineoplastische Therapie, aber keine Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU BSC als Vergleichstherapie fest. Es kommen jedoch für diese Patienten durchaus andere antineoplastische Therapien (außer einer Chemotherapie) infrage, die patientenindividuell einzusetzen sind.

Der Festlegung der Vergleichstherapie für Fragestellung 1c durch den pU kann daher nicht gefolgt werden.

Für die Fragestellungen 1b und 1d folgt der pU zwar hinsichtlich der Festlegung von BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie dem G-BA. Der pU erläutert jedoch, dass keine einheitliche und anerkannte BSC-Definition besteht. Es bestehe kein Konsens, ob unter einer BSC eine rein symptomatische Behandlung zu verstehen ist oder ob auch eine aktive antineoplastische Therapie ein Teil von BSC sein kann.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für beide Fragestellungen der Definition des G-BA gefolgt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation (Fragestellung 2)

Der pU benennt für diese Patientenpopulation in Übereinstimmung mit dem G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie für die Fragestellungen 1b und 1d beschrieben, weist der pU darauf hin, dass aus seiner Sicht keine einheitliche und anerkannte BSC-Definition besteht.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Definition des G-BA gefolgt. Danach wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

I 2.10.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)

I 2.10.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Untersuchung des Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind.

Die Bewertung des pU soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCT bzw. auf Basis der besten verfügbaren Evidenz ohne Vorgabe einer Mindestdauer erfolgen.

Der Fragestellung des pU wird weitgehend gefolgt. Die Abweichungen betreffen die Unterteilung der Populationen für die Fragestellung 1 sowie die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt I 2.2).

I 2.10.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitt I 2.10.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht weiter kommentiert.

I 2.10.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

I 2.10.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs für die Anwendungsgebiete 1a, 1b, 1c und 2 durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU hat die Suche lediglich in dem MEDLINE-Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE-Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs für die Anwendungsgebiete 1a, 1b, 1c und 2 durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Bei der Dokumentation der Strategien in ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen ergaben sich mehrere Inkonsistenzen. Es gibt Hinweise darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden. Beispielsweise ergab in ClinicalTrials.gov eine Überprüfung der Suchsyntax des pU 27 Treffer (also weniger Treffer), im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 31 Treffern. Im EU Clinical Trials Register ergab eine Überprüfung der Suchsyntax des pU 798 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 16 Treffern. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU im PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen war nicht zuverlässig möglich, da sie in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten der Studienregister unterstützt wird.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für das Anwendungsgebiet 1a wurde verzichtet, da keine relevante Studie vom pU identifiziert wurde.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools hinsichtlich RCTs für die Anwendungsgebiete 1b, 1c und 2 zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund –

Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Idelalisib identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs für die Anwendungsgebiete 1b und 1c durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Anwendungsgebiete 1b und 1c wird nicht weiter betrachtet, da keine relevante Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pU identifiziert wurde und der pU somit keinen indirekten Vergleich durchgeführt hat.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und weitere Untersuchungen für die Anwendungsgebiete 1a, 1b, 1c und 2 durchgeführt. Die Kommentierung dieser Recherchen ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für weitere Untersuchungen wurde verzichtet, da keine relevante Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pU identifiziert wurde und der pU daher auch keinen historischen Vergleich durchführte. Daher wird auch die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für die Anwendungsgebiete 1b, 1c und 2 nicht weiter betrachtet.

I 2.10.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert die direkt vergleichende Studie GS-US-312-0116 sowie deren Extensionsstudie GS-US-312-0117. Weitere nicht randomisierte Studien (Studie 101-07 und Studie 101-08) stellt der pU im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ (Abschnitt 4.3.2.3 des Moduls 4A) dar. Einen indirekten oder einen historischen Vergleich führt der pU nicht durch, da er keine Studie mit der von ihm benannten Vergleichstherapie BSC identifiziert.

Wie beschrieben ergibt sich durch die vom pU vorgenommene Zusammenfassung der Patientenpopulationen mit rezidivierender und refraktärer CLL eine vom G-BA abweichende Unterteilung der Fragestellungen. Für die vom pU identifizierten Studien wurde daher jeweils geprüft, ob diese für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung relevant sind.

Vorbehandelte Patienten mit CLL (Fragestellung 1a bis 1d)

Für vorbehandelte Patienten mit CLL zieht der pU die Studien GS-US-312-0116 heran. Neben der Studie GS-US-312-0116 stellt der pU ergänzend die Extensionsstudie GS-US-312-0117 sowie die Studie 101-07 dar.

In die Studie GS-US-312-0116 waren sowohl Patienten mit rezidivierender als auch mit refraktärer CLL eingeschlossen, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt war. Daher wurde die Relevanz dieser Studie für die Patientenpopulation der Fragestellung 1b geprüft. Darüber hinaus wurde auch die Relevanz für die Patientenpopulation der Fragestellung 1c (refraktär, antineoplastische Therapie geeignet) geprüft. Da in der Studie GS-US-312-0116 ausschließlich Patienten untersucht wurden, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, deckt diese nur eine Untergruppe der Patienten der Fragestellung 1c ab, nämlich die Patientenpopulation für die zwar keine Chemotherapie, wohl aber andere antineoplastische Therapien geeignet sind

Daher wurde die Relevanz dieser Studie für die Fragestellung 1b geprüft. Darüber hinaus wurde die Relevanz für die Fragestellung 1c geprüft, da auch die Population dieser Fragestellung Patienten umfasst, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt, aber andere antineoplastische Therapien geeignet sind. Neben der Studie GS-US-312-0116 stellt der pU ergänzend die Extensionsstudie GS-US-312-0117 sowie die Studie 101-07 dar.

Die Studie GS-US-312-0116 vergleicht die Gabe von Idelalisib + Rituximab mit einer Gabe von Placebo + Rituximab. In beiden Behandlungsarmen waren Begleittherapien erlaubt. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten mit einer CLL, die eine Progression innerhalb von 24 Monaten nach der zuletzt erhaltenen Vortherapie erlitten haben. Eine ausführliche Beschreibung des Studiendesigns ist Abschnitt I 2.4.1 zu entnehmen.

Die Studie ist für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Die Begründung ist Abschnitt I 2.4.1 zu entnehmen.

Der pU diskutiert darüber hinaus, dass die Studie GS-US-312-0116 für den Fall, dass Rituximab nicht als Teil der BSC verstanden wird, einen Vergleich von Idelalisib + Rituximab versus BSC plus Rituximab darstelle. Daraus ergibt sich aus Sicht des pU zumindest für die Wirksamkeitsparameter ein konservativer Vergleich. Er begründet dies – mit Verweis auf unterschiedliche Untersuchungen [5,8-12] – damit, dass Rituximab als Monotherapie in höheren Dosierungen ein gewisses Maß an antineoplastischer Wirkung (im Vergleichsarm) erziele. Diese Einschätzung des pU wird nicht weiter kommentiert, da die Studie aufgrund der nicht zulassungskonformen Gabe von Rituximab als Monotherapie nicht relevant ist.

Die Studie GS-US-312-0117 ist eine 2-armige, doppelblinde Extensionsstudie der Studie GS-US-312-0116. Auf Wunsch konnten Patienten, die die Studienmedikation der Studie GS-US-312-0116 vertragen, aber einen Progress erlitten hatten, in die Studie GS-US-312-0117

eingeschlossen werden. Dabei erhielten die Patienten des vorherigen Verumarms Idelalisib in einer Dosierung von 300 mg und die Patienten des vorherigen Kontrollarms 150 mg (jeweils 2-mal täglich). Der pU zieht diese Studie nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib heran. Er merkt jedoch an, dass in die Analysen der Studie GS-US-312-0116 auch Daten einbezogen wurden, die im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 gesammelt worden waren, beispielsweise zur Ermittlung des Endpunkts Gesamtüberleben.

Die Studie GS-US-312-0117 ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die Patienten beider Studienarme Idelalisib erhielten. Die Studie erlaubt somit keinen Vergleich von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA [13]. Zudem wurde Idelalisib in dieser Studie nicht in der zulassungskonformen Kombination mit Rituximab verabreicht. Da die Studie GS-US-312-0116 für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls nicht relevant ist, wird der Einbezug von Daten aus der Studie GS-US-312-0117 in die Auswertungen der Studie GS-US-312-0116 nicht weiter kommentiert.

Die Studie 101-07 ist eine Phase-I-Studie, in die Patienten mit indolentem Non-Hodgkin Lymphom, Patienten mit Mantelzell-Lymphom und Patienten mit CLL eingeschlossen waren. Die Patienten aller Behandlungsarme erhielten Idelalisib in verschiedenen Dosierungen und Kombinationen mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln (darunter auch Rituximab). Der pU legt in seinem Dossier Daten aus einer Zusatzanalyse vor, die sich auf die CLL-Patienten beschränkt. In der Auswertungspopulation wurden Patienten mit unterschiedlichen Behandlungsregimen (Idelalisib / Rituximab, Idelalisib / Bendamustin / Rituximab, Idelalisib / Chlorambucil / Rituximab) zusammengefasst. Der pU weist jedoch in Abschnitt 4.1 des Moduls 4A darauf hin, dass er die Ergebnisse ausschließlich aus Gründen der Transparenz präsentiert. Er beansprucht auf Basis dieser Daten keinen Zusatznutzen.

Die Studie erlaubt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Damit ist die Studie für die verschiedenen Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant.

Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation (Fragestellung 2)

Für therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation zieht der pU die einarmige Phase-II-Studie 101-08 heran. In diese waren nicht vorbehandelte Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom eingeschlossen. Die Patienten erhielten in den ersten 8 Wochen Idelalisib in Kombination mit Rituximab, danach wurde Idelalisib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen bis zu maximal 48 Wochen verabreicht. Der pU gibt an, für diese Studie nur die Ergebnisse derjenigen Patienten zu berichten, die Idelalisib entsprechend der Zulassung erhalten haben. In der Erstlinientherapie der CLL ist Idelalisib ausschließlich für Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation zugelassen. Entsprechend stellt der pU die Ergebnisse von 9 CLL-Patienten (14 % der Gesamtpopulation) mit der genannten Deletion / Mutation dar, die Idelalisib in Kombination mit Rituximab erhielten. Der pU merkt mit

Verweis auf den vorläufigen Bewertungsbericht der EMA [7] an, dass die EMA von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation aus der Studie GS-US-312-0116 (vorbehandelte Patienten) auf die nicht vorbehandelten Patienten ausgeht. Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse muss in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher oder plausibel nachgewiesen werden, dass die Effekte patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall die unterschiedliche Vorbehandlung) beeinflusst werden. Eine solche Darstellung findet sich weder in dem genannten Dokument der EMA, noch legt der pU diese vor.

Die Studie erlaubt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Damit ist die Studie für die verschiedenen Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Für den Nachweis einer Übertragbarkeit legt der pU keine geeigneten Daten vor. Die weitere Erläuterung ist Abschnitt I 2.7.1 zu entnehmen.

I 2.10.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

I 2.10.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Idelalisib herangezogen.

I 2.10.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Der pU nennt in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) die beiden nicht randomisierten Studien 101-07 und 101-08. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zur Begründung siehe Abschnitt I 2.10.2.3.2.

I 2.10.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU nennt die beiden nicht vergleichenden, nicht randomisierten Studien 101-07 und 101-08. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zur Begründung siehe Abschnitt I 2.10.2.3.2.

Weiterhin legt der pU in Abschnitt 4.4.2 Studien mit anderen (experimentellen) Therapieoptionen für die Indikation des rezidivierten / refraktären CLL sowie für die Indikation der Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation vor. Er stellt die Ergebnisse dieser Studien deskriptiv in Relation zu den Ergebnissen der von

ihm herangezogenen Studien mit Idelalisib. Nach Angaben des pU liegt der Identifikation dieser Studien keine systematische Recherche zugrunde. Vielmehr handelt es sich um eine subjektive Auswahl. Zudem ist aus Sicht des pU die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive untereinander sowie in Bezug auf die vom pU herangezogenen Idelalisib-Studien fraglich. Die Ausführungen des pU zu diesen Studien werden aus diesen Gründen nicht weiter kommentiert.

I 2.10.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

I 2.10.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4A auf die von ihm herangezogenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte I 2.4.1, I 2.5.1, I 2.7.1). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

I 2.10.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Beschreibung des Zusatznutzens auf die von ihm herangezogenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitt I 2.10.2.3.2). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

I 2.10.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

I 2.10.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Idelalisib eingesetzt.

I 2.10.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU gibt an, in seinem Dossier einarmige Studien einzuschließen. Er begründet dies damit, dass für vorbehandelte Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, und für therapienaive Patienten mit Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation derzeit

keine RCT vorliegt. Die einarmigen Studien stellen aus seiner Sicht die beste verfügbare Evidenz dar.

Die vom pU genannten nicht randomisierten bzw. einarmigen Studien (101-07, 101-08) erlauben keinen direkten Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU legt auch keine anderen systematisch recherchierten und bewerteten Daten zum Vergleich der Ergebnisse der einarmigen Studien mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Beide Studien sind somit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib geeignet. Die Ausführungen des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

I 2.10.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

I 2.10.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU macht in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers keine Angaben zur Verwendung von Surrogatendpunkten.

I 3 Kosten der Therapie

I 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

I 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische lymphatische Leukämie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation besteht laut Fach- und Gebrauchsinformation aus erwachsenen Patienten mit CLL [14]:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), oder
- mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind und bei denen Idelalisib als Erstlinientherapie angewendet wird (Population 2).

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), folgende Teilpopulationen (1a bis 1d):

- Teilpopulation 1a: Patienten mit rezidivierender CLL (*Remissionsdauer* > 6 Monate), für die eine Chemotherapie angezeigt ist
- Teilpopulation 1b: Patienten mit rezidivierender CLL (*Remissionsdauer* > 6 Monate), für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist
- Teilpopulation 1c: Patienten mit refraktärer CLL (*Remissionsdauer* ≤ 6 Monate), für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist
- Teilpopulation 1d: Patienten mit refraktärer CLL (*Remissionsdauer* ≤ 6 Monate), für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist

Der pU folgt dieser Einteilung nicht. Er fasst Patienten mit einem Rezidiv und Patienten, deren Erkrankung refraktär ist, zusammen und ordnet die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, in folgende Teilpopulationen:

- Teilpopulation A: Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist
- Teilpopulation B: Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist
- Teilpopulation C: Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, für die weder eine Chemotherapie noch eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist.

I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass Idelalisib Patienten mit verminderten Knochenmarksreserven, einer eingeschränkten Nierenfunktion und Begleiterkrankungen, die nicht für die Therapie mit einer Chemotherapie geeignet sind, die Möglichkeit einer Chemotherapie-freien Behandlung biete.

I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU bestimmt zunächst die geschlechtsspezifische 1- und 5-Jahres-Prävalenz der Leukämie im Jahr 2010 in Deutschland. Dazu dienen ihm die Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI [15]. Mithilfe der ebenfalls veröffentlichten geschlechtsspezifischen Anteile der CLL an allen neuerkrankten Patienten mit Leukämie (34 % für Frauen und 40 % für Männer) errechnet der pU die 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz der CLL im Jahr 2010 [16]. Dabei sieht der pU die 1-Jahresprävalenz als Untergrenze und die 5-Jahres-Prävalenz als Obergrenze zur Ermittlung der Zielpopulation an. Anschließend berechnet er 2864 bis 11 278 erwachsene Patienten mit CLL, die in der GKV versichert sind. Diese Patienten dienen als Basis für die Berechnung der Zielpopulation nach Fach- und Gebrauchsinformation.

Laut pU erhalten nach Befragungen von Experten 65 % der Patienten mit CLL eine Erstlinientherapie, davon wiederum 60 % eine Zweitlinientherapie, davon 50 % eine Drittlinientherapie und davon 40 % eine Viert- und Folgelinientherapie. Der pU liefert weder Daten zur Durchführung noch zu den Ergebnissen der Befragung.

Für die Ermittlung der Patienten mit CLL, die nach der Fach- und Gebrauchsinformation mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), überträgt der pU zunächst den Anteil der Patienten mit einer Erstlinientherapie auf die 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz der GKV-Patienten mit CLL. Davon berechnet er mithilfe der weiteren Anteile die Patienten, die in einer Zweit-, Dritt- und Viert- und Folgetherapie behandelt werden. Anschließend addiert der pU die Patienten aller Folgetherapielinien (1899 bzw. 7477 Patienten).

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), 4 Teilpopulationen (1a bis 1d). Der pU folgt dieser Einteilung nicht. Er fasst Patienten mit einem Rezidiv und Patienten, deren Erkrankung refraktär ist, zusammen und ordnet die Zielpopulation (Population 1) in 3 Teilpopulationen (A bis C).

Er ermittelt anschließend nur Patientenzahlen für Teilpopulation B (Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist). Dazu dienen die Daten einer Befragung verschiedener Behandlungszentren aus dem Jahr 2011. Darin wurde der Allgemeinzustand von Patienten mit CLL bewertet [17]. Laut pU sind 40 % aller Patienten mit CLL für eine Chemotherapie ungeeignet. Es resultieren somit 759 bis 2991

Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation B).

Für die Ermittlung der Patienten mit CLL, bei denen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt, für die Idelalisib als Erstlinientherapie indiziert ist und die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind (Population 2), bestimmt der pU einen Anteil von 8 % an allen Patienten mit CLL, die sich basierend auf der 1- bzw. 5-Jahres-Prävalenz in der GKV befinden. Dazu dienen ihm verschiedene Publikationen [9,18]. Der pU geht davon aus, dass alle Patienten aufgrund des schlechten Ansprechens nicht für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen. Es resultieren für diese GKV-Zielpopulation 229 bis 902 Patienten (Population 2).

Bewertung des Vorgehens des pU

Bei der Berechnung der Zielpopulation (Population 1 und 2) ist an mehreren Stellen von Unsicherheit auszugehen:

- Zur Ermittlung der 1- und 5-Jahres-Prävalenz der CLL im Jahr 2010 zieht der pU den Anteil der CLL an allen Neuerkrankungen der Leukämie heran. Die Prognose der Leukämie hängt jedoch von der Krankheitsform und vom Diagnosealter ab, sodass der Anteil, der bei den Neuerkrankungen der CLL ermittelt wird, nicht auf die Angaben zur Prävalenz übertragen werden kann.
- Die 1- und 5-Jahres-Prävalenz (als Unter- und Obergrenze) dienen dem pU als Basis zur Berechnung der Patienten mit CLL in einer Erstlinientherapie. Diese Werte bergen jedoch eine Unterschätzung, die der pU nicht diskutiert. Patienten, die länger als 5 Jahre an CLL erkrankt sind, werden nicht beachtet. Derzeit ist davon auszugehen, dass die mediane Überlebenszeit von Patienten mit CLL deutlich länger als 5 Jahre beträgt. Wie Eichhorst et al. [4] auf Grundlage von Daten aus den USA errechnet haben, ist ansteigend nach Binet-Stadium von einem medianen Überleben zwischen mehr als 10 und 6,5 Jahren auszugehen.
- Die Anteile der Patienten in Erst- und Folgetherapien basieren auf Befragungen von Experten, deren Daten der pU nicht mitgeliefert hat. Sie sind nicht nachprüfbar und damit nicht belastbar.
- Der Anteil der Patienten mit einer Erstlinienbehandlung beträgt laut pU 65 %. Diagnostizierte Patienten werden zum Teil jedoch abwartend beobachtet und erhalten erst später eine Erstlinientherapie. Daher kann dieser Anteil, den der pU auf die Prävalenz überträgt, auch niedriger liegen. Auch zwischen den anderen Therapielinien wird eine Zeit des abwartenden Beobachtens nicht berücksichtigt.
- Nach Fach- und Gebrauchsinformation kommen alle Patienten für Idelalisib infrage, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, d. h. in einer Erstlinientherapie behandelt wurden. Die Addition der Patienten in Zweit-, Dritt-, Viert- und Folgetherapien

zur Berechnung der Zielpopulation ist nicht nachvollziehbar, da damit dieselben Patienten nochmals gezählt werden.

- Die Ermittlung der Patienten mit CLL, bei denen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt, für die Idelalisib als Erstlinientherapie indiziert ist und die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind (Population 2), kann nicht bis ins Detail nachvollzogen werden. Die Übertragung auf die 1- bzw. 5-Jahres-Prävalenz der CLL in der GKV ist fraglich, da die Angaben nicht nur therapienaive Patienten einschließen.

Eine Abschätzung der Zielpopulation nach Fach- und Gebrauchsinformation gestaltet sich für beide Teilpopulationen schwierig. Dies ist einerseits in der Unsicherheit der herangezogenen Quellen als auch in den vom pU gewählten Ausgangswerten der Berechnungen begründet. Zudem ist der Behandlungsverlauf, der teils eine Zeit der abwartenden Beobachtung vor der Erstlinientherapie und vor den Folgetherapien einschließt, vom pU in seinen Berechnungen nicht angemessen berücksichtigt worden. Dies hat für die beiden Populationen zur Konsequenz:

- 1) Die Anzahl der Patienten mit CLL, die nach der Fach- und Gebrauchsinformation mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), liegt nach Aussage des pU zwischen 1899 und 7477 Patienten. Diese Anzahl ist mit Unsicherheit verbunden. Der untere Wert ist als deutliche Unterschätzung anzusehen, denn er beruht auf der 1-Jahres-Prävalenz. Die Anzahl der Zielpopulation ist wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten.
- 2) Die Anzahl der Patienten mit CLL, bei denen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt, für die Idelalisib als Erstlinientherapie indiziert ist und die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind (Population 2), liegt nach Aussage des pU zwischen 229 bis 902. Diese Anzahl ist mit Unsicherheit verbunden. Legt man die Anzahl der erstmalig im Jahr 2015 behandlungsbedürftigen Patienten aus der „Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG“ von Obinutuzumab (3561 Patienten) [19] und eine Häufigkeit der relevanten Mutationen von ca. 8 % bis 12 % [18,20] zugrunde, so ist die Anzahl der Zielpopulation im unteren Bereich dieser Spanne zu erwarten.

Der pU unterteilt die Patienten nach anderen Kriterien als sie sich aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben. Daher liegen zu den Subgruppen nach den Vorgaben des G-BA keine Daten vor.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet tendenziell einen Anstieg in den kommenden Jahren für die 5-Jahres-Prävalenz der Patienten mit CLL.

I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt I 2.8 zu entnehmen.

I 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Population 1), folgende Teilpopulationen (1a bis 1d), denen unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet sind:

- Teilpopulation 1a: Eine Chemoimmuntherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
- Teilpopulation 1b und 1d: best supportive care (BSC)
- Teilpopulation 1c: patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus

Der pU folgt dieser Einteilung nicht und ordnet folgende zweckmäßige Vergleichstherapien seinen Teilpopulationen (A bis C) zu:

- Teilpopulation A: Chemoimmuntherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
- Teilpopulation B: best supportive care (BSC)
- Teilpopulation C: best supportive care (BSC)

Der pU gibt nur Kosten für die Teilpopulationen A und B an. Die Kosten für Teilpopulation C stellt er nicht dar. Außerdem fehlt die Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation 1c nach Vorgabe des G-BA (patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus).

Für die „Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus“ (Teilpopulation 1a) wählt der pU 8 verschiedene Regime aus:

- 1) Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison und Rituximab (R-CHOP)
- 2) Chlorambucil und Rituximab (Clb-R)
- 3) Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab (R-CVP)
- 4) Fludarabin und Rituximab (F-R)
- 5) Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FC-R)
- 6) Bendamustin und Rituximab (B-R)
- 7) Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)

8) Pentostatin, Cyclophosphamid und Rituximab (PC-R)

Die Wirkstoffe Mitoxantron und Pentostatin sind laut Fach- und Gebrauchsinformation nicht für die CLL indiziert, die den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugerechnet wird. Daher werden die Regime, die diese Wirkstoffe beinhalten, nicht weiter betrachtet [21,22].

Somit kommen als zweckmäßige Vergleichstherapien die Regime 1) bis einschließlich 6) für die zu betrachtende Population infrage.

Der pU leitet die Behandlungsdauer und die Dosierung der verschiedenen Regime aus Studien ab. Der pU begründet weder die Auswahl der Regime noch die der berücksichtigten Studien. Dieses Vorgehen ist als kritisch anzusehen, da unter anderem: 1) Eine im Vergleich zur Zielpopulation abweichende Population untersucht wird [23]. 2) Die Studien älter als 10 Jahre sind [24,25]. 3) Die Studie noch läuft [26]. Damit stellt sich generell die Frage, ob und welche Bedeutung diese Therapieregime in Deutschland gegenwärtig haben. Es bleibt unklar, ob die jeweiligen Dosierungen derzeit angewendet werden. Der pU geht im Einzelnen nicht auf diese Frage ein.

Zudem gibt die Fach- und Gebrauchsinformationen von Rituximab eine eindeutige Dosierungsempfehlung von Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie vor: „Die empfohlene Dosierung von MabThera in Kombination mit einer Chemotherapie sowohl für nicht vorbehandelte als auch für rezidivierende/refraktäre Patienten beträgt 375 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht am Tag 0 des ersten Chemotherapiezyklus, gefolgt von einer Dosierung von 500 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht am Tag 1 jedes nachfolgenden Chemotherapiezyklus über insgesamt sechs Zyklen“ [6].

In der Fach- und Gebrauchsinformation von Bendamustin steht als Anwendungsgebiet: „Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.“ Weiter lautet es in der Dosierungsempfehlung: „Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen, die auf Rituximab nicht ansprechen: 120 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2 alle 3 Wochen“ [27]. Dabei lässt die Fachinformation offen, ob die Monotherapie als alleinige Gabe von Bendamustin und / oder als Gabe von Bendamustin mit Rituximab zu verstehen ist.

Diese Dosierungsempfehlungen hat der pU nicht bei allen von ihm gewählten Regimen beachtet. Für die Bewertung wurden exemplarisch 4 der vom pU angegebenen Regime bewertet, die eine unterschiedliche Anzahl von Wirkstoffen einschließen (R-CHOP, Clb-R und FC-R, B-R). Die Bewertung beruht zunächst auf den von dem pU gewählten Regimen, ohne die Dosierungsempfehlungen, wie oben beschrieben, zu berücksichtigen. Anschließend werden 2 Neuberechnungen durchgeführt, und zwar 1. unter Beibehaltung der vom pU gewählten Dosierungen und 2. unter Berücksichtigung der von den Fach- und Gebrauchs-

informationen empfohlenen Dosierungen. Für Bendamustin wird für die 2. Neuberechnung eine Rituximab-Gabe eingeschlossen, wie es die zweckmäßige Vergleichstherapie vorsieht.

Für die Population 2 legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC fest. Der pU gibt an, hier der Vorgabe des G-BA zu folgen.

Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

I 3.2.1 Behandlungsdauer

Idelalisib in Kombination mit Rituximab

Laut Fach- und Gebrauchsinformation soll die Behandlung mit Idelalisib solange fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht vertretbare Toxizität auftritt [14]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus, die auch über ein Jahr hinaus verlängert werden kann.

Idelalisib ist laut Fach- und Gebrauchsinformation in Kombination mit Rituximab anzuwenden [14]. Der pU gibt an, dass Rituximab im ersten Zyklus in einer Dosis von 375 mg/m^2 intravenös verabreicht wird. In den darauf folgenden 4 Zyklen werde Rituximab alle 2 Wochen in einer Dosis von 500 mg/m^2 verabreicht, gefolgt von 3 weiteren Zyklen mit 500 mg/m^2 alle 4 Wochen. Der pU verweist auf die Fach- und Gebrauchsinformation von Idelalisib [14]. Dort befinden sich unter 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ keine Angaben zur Behandlungsdauer von Rituximab. Lediglich im Kapitel 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ steht: „Die Studie 312-0116 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie an 220 Patienten mit behandlungsbedürftiger, vorbehandelter CLL, für die jedoch eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kam. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit 8 Zyklen Rituximab (erster Zyklus mit 375 mg/m^2 Körperoberfläche [BSA: body surface area], darauffolgende Zyklen mit 500 mg/m^2 BSA) in Kombination mit entweder Placebo (oral angewendet, zweimal täglich) oder mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder nicht vertretbaren Toxizität zugeteilt.“ [14]

Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison und Rituximab (R-CHOP)

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Studie von Czuczman et al. aus dem Jahr 1999 heran [24]. Die CHOP-Therapie besteht aus 6 Zyklen mit einer Zykluslänge von jeweils 3 Wochen. Eine intravenöse Verabreichung von Cyclophosphamid (750 mg/m^2), Doxorubicin (50 mg/m^2) und Vincristin ($1,4 \text{ mg/m}^2$, mit maximaler Dosis von $2,0 \text{ mg}$) erfolgt am 1. Tag eines Zyklus. Prednison wird an Tag 1 bis 5 eines Zyklus jeweils mit 100 mg/m^2 oral verabreicht. Rituximab mit jeweils 375 mg/m^2 wird insgesamt 6-mal appliziert, 2-mal vor dem 1. Zyklus, jeweils 1-mal vor dem 3. und 4. Zyklus und 2-mal nach dem 6. Zyklus.

Chlorambucil und Rituximab (Clb-R)

Der pU zieht für dieses Regime eine laufende Studie heran [26]. Die Therapie besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Patienten erhalten Chlorambucil oral (0,5 mg/kg) am 1. und 15. Tag eines Zyklus. Rituximab wird am Tag 1 eines Zyklus verabreicht (375 mg/m² im ersten Zyklus, 500 mg/m² ab dem 2. Zyklus).

Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FC-R)

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Studie von Robak et al. (2010) heran [28]. Die Therapie besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Fludarabin (25 mg/m²) und Cyclophosphamid (250 mg/m²) werden jeweils an Tag 1 bis 3 eines Zyklus intravenös verabreicht, Rituximab am Tag 0 des 1. Zyklus mit 375 mg/m², ab dem 2. Zyklus am Tag 1 mit 500 mg/m².

Bendamustin und Rituximab (B-R)

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Studie von Fischer heran [29]. Die Therapie besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Bendamustin (70 mg/m²) wird an den Tagen 1 und 2 eines Zyklus gegeben, Rituximab am Tag 0 des 1. Zyklus mit 375 mg/m², ab dem 2. Zyklus am Tag 1 mit 500 mg/m².

I 3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch für die Arzneimittel mit intravenöser Verabreichung (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Fludarabin) und für Prednison richten sich nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Dubois-Formel und den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2009 berechnet [30]. Der Verbrauch für Chloramphenicol richtet sich nach dem Körpergewicht. Die Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2009 dienen dem pU ebenfalls als Grundlage zur Berechnung des Verbrauchs [30].

Der pU geht bei Idelalisib von einer kontinuierlichen Verabreichung (2-mal 150 mg täglich) aus. Er berechnet die letzte Packung mit einem Verwurf. Verwurf wird jedoch bei der kontinuierlichen Gabe nicht berücksichtigt, da die Behandlung auch über ein Jahr hinaus verlängert werden kann.

Der pU berechnet den Verbrauch der Infusionslösungen systematisch ohne Verwurf. Der Verwurf hätte in jedem Zyklus berücksichtigt werden müssen.

I 3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.08.2014. Idelalisib wurde erstmals am 15.08.2014 gelistet.

Für Cyclophosphamid berücksichtigt der pU nicht Wirkstoffstärken mit 1000 mg, die für eine wirtschaftliche Berechnung erforderlich sind.

Der pU hat weder für Doxorubicin noch für Prednison den Festbetrag berücksichtigt. Für Prednison berücksichtigt er eine Wirkstoffstärke der Tabletten mit 100 mg, obwohl Tabletten mit niedrigeren Wirkstoffstärken zur Verfügung stehen, die für die Dosierung erforderlich sind.

Für Vincristin und Fludarabin hat der pU bei seiner Berechnung unwirtschaftliche Packungsgröße angesetzt, sodass ein erhöhter Verwurf mit unangebrochenen Einzelampullen entsteht (Packungen mit 10 Ampullen bzw. 5 Ampullen statt Einzelampullen).

I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen onkologische Grundpauschalen und Zusatzpauschalen.

Bei der Behandlung mit Rituximab ist eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum und einem Antihistaminikum erforderlich. Paracetamol als nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel ist von den erstattungsfähigen GKV-Leistungen ausgeschlossen [31], welches der pU aber berücksichtigt. Bei der Berechnung zu Diphenhydramin berücksichtigt der pU nicht den Verwurf. Für die erforderliche Testung auf das Hepatitis-B-Virus vor der Therapie mit Rituximab berechnet der pU nicht die Kosten für die Feststellung des HBcAb-Status, sondern nur für den HbsAg-Status.

Bei der Ermittlung der Anzahl der angefallenen EBM-Ziffern für die praxisklinische Betreuung orientiert sich der pU an der Anzahl der Zyklen. Es müssten jedoch die Anzahl der Tage, an denen eine Infusion verabreicht und damit eine praxisklinische Betreuung notwendig wird, berücksichtigt werden.

Sowohl für die Behandlung des Regimes R-CHOP als auch FC-R führt der pU EBM-Ziffern an, die sich nicht regelhaft als Leistungen aus der Fach- und Gebrauchsinformationen ableiten lassen.

Es fallen bei allen Therapien zusätzlich Kosten nach Hilfstaxe für die Herstellung einer parenteralen Lösung sowohl mit monoklonalen Antikörpern (67 €) als auch mit Zytostatika (79 €) nach Hilfstaxe an. Diese führt der pU nicht auf.

I 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Aufgrund der oben aufgeführten Punkte werden neue Berechnungen für die zu bewertende Therapie und die ausgewählten Regime der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden solche berücksichtigt, die regelhaft für alle Patienten mit CLL anfallen. Die Anzahl der GKV-Leistung „praxisklinische Betreuung > 2h“ (EBM-Ziffer 01510) innerhalb eines Therapieregimes richtet sich nach der Anzahl der Behandlungstage, an denen eine Infusion verabreicht wird. Grund- und Zusatzpauschalen bleiben unberücksichtigt.

Die so ermittelten Jahrestherapiekosten werden in den folgenden Tabellen den aufgeführten Kosten des pU gegenübergestellt. Es werden 2 Neuberechnungen durchgeführt, und zwar 1. unter Beibehaltung der vom pU gewählten Dosierungen (siehe Tabelle 7) und 2. unter Berücksichtigung der von den Fach- und Gebrauchsinformationen empfohlenen Dosierungen. Für Bendamustin wird für die 2. Neuberechnung eine Rituximab-Gabe einbezogen, wie es die zweckmäßige Vergleichstherapie vorsieht (siehe Tabelle 8).

Tabelle 7: Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient neu berechnet vom Institut nach den Annahmen des pU in €

Bezeichnung der Therapie	Arzneimittelkosten pro Patient laut pU in €	Arzneimittelkosten pro Patient laut Institut in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient laut pU in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient laut Institut in €
Idelalisib + Rituximab	96 630,86	93 800,92	634,46 bis 636,54 ^a	469,01 ^b zuzüglich 536,00 nach Hilfstaxe
R-CHOP	18 918,39	20 416,65	871,22 bis 873,20 ^a	656,08 ^b zuzüglich 1824,00 nach Hilfstaxe
Clb-R	21 087,96	22 638,16	418,70 bis 420,68 ^a	349,48 ^b zuzüglich 402,00 nach Hilfstaxe
FC-R	23 059,62	24 388,83	868,22 bis 870,20 ^a	1010,53 ^b zuzüglich 2772,00 nach Hilfstaxe
B-R	26 923,37	28 133,14	468,80 bis 470,36 ^a	705,43 ^b zuzüglich 1350,00 nach Hilfstaxe
a: Kosten mit Grund- und Zusatzpauschalen b: Kosten ohne Grund- und Zusatzpauschalen B-R: Bendamustin + Rituximab; Clb-R: Chlorambucil + Rituximab; FC-R: Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab; R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison				

Tabelle 8: Arzneimittelposten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient neu berechnet vom Institut unter Berücksichtigung der Fach- und Gebrauchsinformationen in €

Bezeichnung der Therapie	Arzneimittelkosten pro Patient laut pU in €	Arzneimittelkosten pro Patient laut Institut in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient laut pU in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient laut Institut in €
Idelalisib + Rituximab	96 630,86	93 800,92	634,6 bis 636,54 ^a	469,01 ^b zuzüglich 536,00 nach Hilfstaxe
R-CHOP	18 918,39	24 424,50	871,22 bis 873,20 ^a	394,43 ^b zuzüglich 1824,00 nach Hilfstaxe
Clb-R	21 087,96	22 638,16	418,70 bis 420,68 ^a	349,48 ^b zuzüglich 402,00 nach Hilfstaxe
FC-R	23 059,62	24 388,83	868,22 bis 870,20 ^a	1010,53 ^b zuzüglich 2772,00 nach Hilfstaxe
B-R	26 923,37	31 980,75	468,80 bis 470,36 ^a	705,43 ^b zuzüglich 1350,00 nach Hilfstaxe
a: Kosten mit Grund- und Zusatzpauschalen b: Kosten ohne Grund- und Zusatzpauschalen B-R: Bendamustin + Rituximab; Clb-R: Chlorambucil + Rituximab; FC-R: Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab; R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison				

I 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass 270 Patienten im Jahr 2014 und 730 Patienten im Jahr 2015 mit Idelalisib behandelt werden. Im Jahr 2017 erwartete der pU 1400 Patienten mit einer Idelalisib-Therapie.

I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU berechnete Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation nach Fach- und Gebrauchsinformation ist mit Unsicherheit behaftet. Die Anzahl der erwachsenen Patienten mit CLL, die nach der Fach- und Gebrauchsinformation mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, liegt nach Aussage des pU zwischen 1899 und 7477 Patienten. Diese Anzahl der Zielpopulation ist wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten. Die Anzahl der Patienten mit CLL, bei denen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt, für die Idelalisib als Erstlinientherapie indiziert ist und die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, liegt nach Aussage des pU zwischen 229 bis 902. Diese Anzahl ist ebenso mit Unsicherheit verbunden und ist im unteren Bereich dieser Spanne zu erwarten. Die sich aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geforderten Teilpopulationen deckt sich nicht mit den angegebenen Teilpopulationen des pU. Daher können dazu keine Aussagen getroffen werden.

Die ausgewiesenen Kosten zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus“ zu der vom pU definierten Teilpopulation A (vorbehandelte Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) können im weitesten Sinne auch für die Teilpopulation 1a) nach Vorgabe des G-BA gelten. Sowohl diese als auch die Kosten der zu bewertenden Therapie werden aufgrund verschiedener Kritikpunkte neu berechnet. Zusätzlich fallen Kosten für die Herstellung der parenteralen Lösungen nach Hilfstaxe an.

Da der pU bei den Berechnungen der Kosten der Therapien zum Teil fehlerhaft vorgegangen ist (inadäquate Berücksichtigung von Verwurf, Vernachlässigung von Festbeträgen, studiengestützte vs. fachinformationsbasierte Dosierung) wurden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für 4 der 6 Regime neu berechnet, die sich im Bereich der Zulassung für das Anwendungsgebiet bewegen. Daraus ergibt sich für Idelalisib eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten, für die anderen Regime eine Unterschätzung (im Detail siehe Tabelle 8).

I 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

I 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten I 2.10, I 3.1, I 3.2, I 4.2 und I 4.3 sowie in Kapitel I 5 dieses Dokuments.

I 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt auf nachvollziehbare Weise den Wirkmechanismus von Idelalisib sowie von anderen, im Anwendungsgebiet von Idelalisib zugelassenen Medikamenten, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

I 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die vom pU in Abschnitt 3.4 des Dossiers beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind im Abgleich mit den geforderten Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan [14,32]) vollständig.

I 5 Zusammenfassung der Bewertung

I 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet chronische lymphatische Leukämie.

Idelalisib 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.

I 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL		
Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer > 6 Monate)		
Fragestellung 1a ▫ Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 1b ▫ Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)		
Fragestellung 1c ▫ Patienten, für die eine antineoplastische Therapie ^b angezeigt ist	patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 1d ▫ Patienten, für die eine antineoplastische Therapie ^b nicht angezeigt ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation		
Erstlinientherapie bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. b: Als antineoplastische Therapie wird die Gesamtheit aller medikamentösen, gegen die CLL gerichteten Therapien verstanden. CLL: chronische lymphatische Leukämie		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Idelalisib in Kombination mit Rituximab	1. Vorbehandelte Patienten mit CLL, davon:	1899 bis 7477	Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Sie ist wahrscheinlich im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten.
	Patienten mit rezidivierender CLL <i>(Remissionsdauer > 6 Monate)</i> , davon:	keine Angaben im Dossier	entfällt
	Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1a)		
	Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b)		
	Patienten mit refraktärer CLL <i>(Remissionsdauer ≤ 6 Monate)</i> , davon:	keine Angaben im Dossier	entfällt
	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation 1c)		
	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1d)		
	2. Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Erstlinientherapie indiziert und eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	229 bis 902	Diese Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheit verbunden und ist im unteren Bereich dieser Spanne zu erwarten.
a: Angaben des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

I 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Idelalisib in Kombination mit Rituximab	Vorbehandelte Patienten mit CLL sowie Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Erstlinientherapie indiziert und eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	97 265,32 bis 97 267,40 ^a	Durch eine Neuberechnung werden Kosten in Höhe von 94 269,93 € ^b ermittelt. (zuzüglich 536,00 € nach Hilfstaxe)
Chemoimmuntherapie mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus ^c	R-CHOP	19 789,61 bis 19 791,59 ^a	Durch eine Neuberechnung werden Kosten in Höhe von 24 826,33 € ^b ermittelt. (zuzüglich 1824,00 € nach Hilfstaxe)
	Clb-R	21 506,66 bis 21 508,64 ^a	Durch eine Neuberechnung werden Kosten in Höhe von 22 987,64 € ^b ermittelt. (zuzüglich 402,00 € nach Hilfstaxe)
	FC-R	23 927,84 bis 23 929,82 ^a	Durch eine Neuberechnung werden Kosten in Höhe von 25 399,36 € ^b ermittelt. (zuzüglich 2772,00 € nach Hilfstaxe)
	B-R	27 392,17 bis 27 393,73 ^a	Durch eine Neuberechnung werden Kosten in Höhe von 32 686,18 € ^b ermittelt. (zuzüglich 1350,00 € nach Hilfstaxe)
best supportive care (BSC) ^d	Vorbehandelte Patienten mit rezidivierender CLL (<i>Remissionsdauer</i> > 6 Monate), Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b)	0 bis 493 546,17 ^a	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	Vorbehandelte Patienten mit refraktärer CLL (<i>Remissionsdauer</i> ≤ 6 Monate), für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation 1c)	keine Angaben im Dossier	entfällt
best supportive care (BSC)	Vorbehandelte Patienten mit refraktärer CLL (<i>Remissionsdauer</i> ≤ 6 Monate): Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1d)	keine Angaben im Dossier	entfällt
best supportive care (BSC)	Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Erstlinientherapie indiziert und eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	0 bis 474 448,03 ^a	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angaben des pU b: Grund und Zusatzpauschalen sind nicht berücksichtigt c: Die Kosten zu der vom pU definierten Teilpopulation A (vorbehandelte Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) können im weitesten Sinne auch für die Teilpopulation 1a) nach Vorgabe des G-BA gelten. d: Eine Bewertung, ob sich die ausgewiesenen Kosten zu der vom pU definierten Teilpopulation B (vorbehandelte Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist) auf die Teilpopulation 1b) nach Vorgabe des G-BA übertragen lassen, ist nicht möglich. Clb-R: Chlorambucil + Rituximab; FC-R: Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison			

I 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt I 4.3 zu entnehmen.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan beschrieben. Die Hinweise zur qualitätsgesicherten Anwendung sind für die Anwendungsgebiete Chronisch Lymphatische Leukämie (Modul A) und Follikuläre Lymphome (Modul B) identisch. Die Behandlung mit Idelalisib sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist. Die empfohlene Dosis Idelalisib beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden und kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

In bestimmten Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung oder eine Dosisanpassung notwendig sein. Bei einer Erhöhung der Lebertransaminase-Werte des Schweregrads 3 oder 4 bzw. bei Vorliegen einer Diarrhoe/Colitis oder eines Exanthems von Schweregrad 3 oder 4 muss die Therapie mit Idelalisib unterbrochen werden. Sobald die Werte bzw. die Ereignisse auf Schweregrad 1 zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit 100 mg Idelalisib zweimal täglich fortgesetzt werden. Auch bei Verdacht auf Pneumonitis sollte die Behandlung unterbrochen werden und erst nach dem Abklingen der Erkrankung kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Idelalisib führen und sollte deshalb vermieden werden. Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden (z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam), kann zu einer erhöhten Serumkonzentration dieser Arzneimittel führen und sollte vermieden werden. Wenn möglich sollten andere Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber einer CYP3A4-Hemmung sind.

Idelalisib wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit chronischer, aktiver Hepatitis, einschließlich viraler Hepatitis nicht untersucht. Bei der Anwendung in diesen Patientenpopulationen ist Vorsicht geboten.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Idelalisib während der

Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung mit Idelalisib unterbrochen werden, da ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden kann.“

I 6 Literatur

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12): 5446-5456.
2. Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukemia: study GS-US-312-0116; second interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Leitlinie [online]. 11.2014 [Zugriff: 18.12.2014]. URL: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll/chronische-lymphatische-leukemie-cll.pdf>.
4. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22(Suppl 6): vi50-vi54.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphomas; version 1.2014 [online]. 20.12.2013 [Zugriff: 20.11.2014]. URL: <http://www.nccn.org>.
6. Roche. MabThera i.v.: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 03.12.2014].
7. European Medicines Agency. Zydelig: European public assessment report [unveröffentlichte Vorversion]. 2014.
8. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2153-2164.
9. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88(9): 803-816.
10. Huhn D, Von Schilling C, Wilhelm M, Ho AD, Hallek M, Kuse R et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98(5): 1326-1331.
11. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2165-2170.
12. Wiernik PH, Adiga GU. Single-agent rituximab in treatment-refractory or poor prognosis patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(10): 1987-1993.

13. Gilead Sciences. A phase 3, double-blind extension study evaluating the efficacy and safety of two different dose levels of single-agent idelalisib (GS-1101) for previously treated chronic lymphocytic leukemia: study GS-US-312-0117; clinical study protokoll [unveröffentlicht]. 2013.
14. Gilead. Zydelig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Leukämien (C91-C95); Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; beide Geschlechter; Altersgruppen 0 - 75+; Intervall-Länge in Jahren 1 und 5; Jahre 2004-2010 [online]. 10.12.2013. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
16. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=0D53F6CE35598468ED3832E3B408D858.2_cid390?blob=publicationFile.
17. Zoellner AK, Höhler T, Fries S, Böhme AA, Kiewe P, Kellermann L et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany: results of a representative population-based survey in 2011 [online]. [Zugriff: 02.12.2014]. URL: https://www.oncologyinformationservice.com/fileadmin/pdf/Publikationen%20PDFs/Treatment%20of%20CLL%20in%20Germany%202011%20Zoellner_Dreyling.pdf.
18. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. Blood 2012; 119(18): 4101-4107.
19. Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-08 [online]. 24.10.2014 [Zugriff: 01.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 252). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-08_Obinutuzumab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
20. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Cancer 2010; 10(1): 37-50.
21. TEVA. Mitoxantron TEVA 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 01.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Hospira. Nipent: Fachinformation [online]. 08.2012 [Zugriff: 01.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005; 105(4): 1417-1423.
24. Czuczman MS. CHOP plus rituximab chemoimmunotherapy of indolent B-cell lymphoma. Semin Oncol 1999; 26(Suppl 14): 88-96.

25. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101(1): 6-14.
26. Hoffmann-La Roche. CLL11: a study of rituximab with chlorambucil or chlorambucil alone in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (stage 1b): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.02.2014 [Zugriff: 27.10.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998880>.
27. Mundipharma. Levact 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 10.2010 [Zugriff: 03.1.2.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J 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; 28(10): 1756-1765.
29. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD 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; 29(26): 3559-3566.
30. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen; Ergebnisse des Mikrozensus 2009 [online]. [Zugriff: 25.08.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht): Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie; gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen [online]. 05.06.2013 [Zugriff: 29.09.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>.
32. European Medicines Agency. Zydelig: European public assessment report [online]. 24.07.2014 [Zugriff: 12.11.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf.

I Anhang A – Teilpopulationen und Vergleichstherapien des G-BA und des pU

Patientengruppen und zweckmäßige Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA		Patientengruppen und Vergleichstherapie des pU
Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL		
Patienten mit <u>rezidivierender</u> CLL (Remissionsdauer > 6 Monate)	Patienten mit <u>refraktärer</u> CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)	Patienten mit <u>rezidivierter oder refraktärer</u> CLL
Teilpopulation 1a - Patienten, für die eine Chemotherapie <u>angezeigt</u> ist: <i>Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</i>	Teilpopulation 1c - Patienten, für die eine antineoplastische ^b Therapie <u>angezeigt</u> ist: <i>patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</i>	Teilpopulation A Patienten für die eine Chemotherapie <u>angezeigt</u> ist: <i>Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</i>
Teilpopulation 1b - Patienten, für die eine Chemotherapie <u>nicht angezeigt</u> ist: <i>best supportive care^a</i>		Teilpopulation B Patienten für die eine Chemotherapie <u>nicht angezeigt</u> ist: <i>best supportive care</i>
	Teilpopulation 1d - Patienten, für die eine antineoplastische ^b Therapie <u>nicht angezeigt</u> ist: <i>best supportive care^a</i>	Teilpopulation C Patienten für die <u>weder</u> eine Chemotherapie <u>noch</u> eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist: <i>best supportive care</i>
Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL		
Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53- Mutation für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist: <i>best supportive care^a</i>		Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53- Mutation für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist: <i>best supportive care</i>
a: Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. b: Als „antineoplastische Therapie“ wird vom G-BA die Gesamtheit aller medikamentösen, gegen die CLL gerichteten Therapien verstanden. CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

I Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Böhme, Angelika	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

Idelalisib

Bewertungsmodul II

Refraktäres follikuläres Lymphom

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Angelika Böhme, Onkologikum Frankfurt am Museumsufer, Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Bewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette Minarzyk
- Christiane Balg
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Michaela Florina Kerekes
- Regine Potthast
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Idelalisib, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung

Keywords: Idelalisib, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	II.vi
Abkürzungsverzeichnis.....	II.vii
II 1 Hintergrund.....	II.1
II 2 Nutzenbewertung.....	II.2
II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	II.2
II 2.2 Fragestellung	II.4
II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	II.4
II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	II.5
II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.5
II 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	II.5
II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	II.6
II 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1)	II.6
II 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B)	II.6
II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	II.6
II 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	II.7
II 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	II.7
II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	II.7
II 2.7.2.3.2 Studienpool.....	II.8
II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	II.10
II 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	II.10
II 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	II.10
II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	II.10
II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	II.10
II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	II.10
II 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	II.10

II 2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	II.11
II 2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	II.11
II 2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	II.11
II 2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	II.11
II 2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	II.11
II 3	Kosten der Therapie	II.12
II 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)	II.12
II 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.12
II 3.1.2	Therapeutischer Bedarf.....	II.12
II 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	II.12
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	II.14
II 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3).....	II.14
II 3.2.1	Behandlungsdauer	II.15
II 3.2.2	Verbrauch	II.15
II 3.2.3	Kosten.....	II.15
II 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 3.2.5	Jahrestherapiekosten	II.15
II 3.2.6	Versorgungsanteile	II.15
II 3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	II.15
II 4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	II.17
II 4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)	II.17
II 4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	II.17
II 4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3B, Abschnitt 3.4)	II.17
II 5	Zusammenfassung der Bewertung.....	II.18
II 5.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet	II.18
II 5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	II.18
II 5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	II.19

II 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	II.19
II 6 Literatur	II.21
II Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) ...	II.22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.3
Tabelle 2: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.5
Tabelle 3: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.18
Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	II.18
Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	II.19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	best supportive care
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

II 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idelalisib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.09.2014 übermittelt.

Der Wirkstoff Idelalisib ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul II enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets des refraktären follikulären Lymphoms.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1B bis 4B die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

II 2 Nutzenbewertung

II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idelalisib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.09.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib als Monotherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist.

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie best supportive care (BSC). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU folgt der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Ergebnisse

Für Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, lagen keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) vor.

Der pU zieht die einarmige Idelalisib-Studie 101-09 zur Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib heran. In diese Studie waren unter anderem Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen, die mindestens 2 vorangegangene chemo- oder immunotherapiebasierte Behandlungen erhalten haben. Alle Patienten dieser Studie erhielten 2-mal täglich 150 mg Idelalisib.

Die Studie 101-09 ermöglicht keinen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie G-BA (BSC) innerhalb der Studie. Der pU führt auch keinen adäquaten Vergleich der Ergebnisse zu Idelalisib aus der Studie 101-09 mit Ergebnissen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus anderen Studien durch. Daher wird die Studie 101-09 in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib nicht herangezogen.

Damit ist der Zusatznutzen von Idelalisib als Monotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) in der Behandlung von Patienten mit refraktärem follikulärem Lymphom nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich für die Behandlung von Patienten mit refraktärem follikulärem Lymphom kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Idelalisib im Anwendungsgebiet refraktäres follikuläres Lymphom.

Tabelle 1: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit follikulären Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib als Monotherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist.

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie best supportive care (BSC). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU folgt der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Idelalisib (bis zum 19.08.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 07.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 07.07.2014)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.07.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools hinsichtlich RCTs durch:

- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 21.10.2014)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 21.10.2014)

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie für die Fragestellung identifiziert.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU identifiziert zwar ebenfalls keine relevante direkt vergleichende Studie mit Idelalisib, zieht jedoch die einarmige Idelalisib-Studie 101-09 zur Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib heran. In diese Studie waren Patienten mit follikulärem Lymphom, kleinzelligem B-Zell-Lymphom, Waldenströms Makroglobulinämie und Mantelzell-Lymphom eingeschlossen, die mindestens 2 vorangegangene chemo- oder immunotherapiebasierte Behandlungen erhalten haben. Alle Patienten dieser Studie erhielten 2-mal tägliche 150 mg Idelalisib.

Die Studie 101-09 ermöglicht keinen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie G-BA (BSC) innerhalb der Studie. Der pU führt auch keinen adäquaten Vergleich der Ergebnisse zu Idelalisib aus der Studie 101-09 mit Ergebnissen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus anderen Studien durch. Daher wird die Studie 101-09 in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib nicht herangezogen.

II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung zum Zusatznutzen von Idelalisib als Monotherapie gegenüber BSC liegen keine relevanten Studien vor. Damit ist der Zusatznutzen von Idelalisib als Monotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) in der Behandlung von Patienten mit refraktärem follikulärem Lymphom nicht belegt.

II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit follikulären Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.		

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Idelalisib ableitet. Angaben dazu, ob sich dieser Zusatznutzen aus Sicht des pU auf die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie bezieht, macht der pU nicht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit primär der Festlegung des G-BA. Der pU weist dabei darauf hin, dass sich die Ziele von BSC (Linderung von Symptomen, Verbesserung der Lebensqualität) von denen einer antineoplastischen Therapie unterscheiden, die spezifisch gegen die bösartige Neubildung von Tumoren gerichtet ist. Der Einsatz sei patientenindividuell und im Krankheitsverlauf höchst variabel, wobei auch bei schwerkranken Patienten wieder therapeutische Maßnahmen zum Einsatz kommen könnten. In Ermangelung an Alternativen könnten auch intensivere und experimentelle Therapien angewendet werden

Der Auffassung des pU wird nur bedingt gefolgt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) durchgeführt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies kann auch eine antineoplastische Maßnahme umfassen, sofern diese mit dem Ziel einer Behandlung der Symptome vorgenommen und nicht als kurativer Ansatz mit der Intention der Krankheitskontrolle eingesetzt wird.

II 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B)

II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Untersuchung des Zusatznutzens von Idelalisib als Monotherapie im Vergleich zu BSC für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist. Die Bewertung des pU soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte durchgeführt werden. Da nach Angaben des pU Studien höchster Evidenzstufe (RCT) derzeit nicht vorliegen, soll die Bewertung anhand von Nachweisen der besten verfügbaren Evidenzstufe ohne Begrenzung der Studiendauer erfolgen.

Der Fragestellung des pU wird weitgehend gefolgt. Eine Abweichung betrifft die Definition von BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie (siehe Abschnitt II 2.7.1). Bezüglich der Verwendung der besten verfügbaren Evidenz ist darauf hinzuweisen, dass auch in diesem Fall ein adäquater Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig ist, um Aussagen zum Zusatznutzen zu machen.

II 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA keine relevanten Daten vorliegen, wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht weiter kommentiert.

II 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU hat die Suche lediglich in dem MEDLINE Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Bei der Dokumentation der Strategien in ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen ergaben sich mehrere Inkonsistenzen. Es gibt Hinweise darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden.

Beispielsweise ergab in ClinicalTrials.gov eine Überprüfung der Suchsyntax des pU 27 Treffer (also weniger Treffer), im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 31 Treffern. Im EU Clinical Trials Register ergab eine Überprüfung der Suchsyntax des pU 798 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 16 Treffern. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU im PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen war nicht zuverlässig möglich, da sie in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten der Studienregister unterstützt wird.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools auf Basis von RCTs zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Idelalisib identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht weiter betrachtet, da keine relevante Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pU identifiziert wurde und der pU somit keinen historischen Vergleich durchgeführt hat.

II 2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert keine relevante direkt vergleichende Studie zu Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet refraktäres follikuläres Lymphom.

Im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ (Modul 4B, Abschnitt 4.3.2.3.1.4) legt der pU eine einarmige Phase-II-Zulassungsstudie vor (Studie 101-09), die er zur Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib heranzieht.

In diese Studie waren Patienten mit follikulärem Lymphom, kleinzelligem B-Zell-Lymphom, Waldenström Makroglobulinämie und Mantelzell-Lymphom eingeschlossen, die mindestens 2 vorangegangene chemo- oder immunotherapiebasierte Behandlungen erhalten haben. Alle Patienten dieser Studie erhielten 2-mal tägliche 150 mg Idelalisib.

Der pU weist in Abschnitt 4.4.2 des Modul 4B (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) darauf hin, dass ein direkter oder indirekter (adjustierter) Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) auf Basis einer einarmigen Zulassungsstudie für Idelalisib aufgrund des fehlenden Vergleichsarms nicht möglich ist. Er weist zudem auf die Schwierigkeit hin, andere Studien mit einem der Studie 101-09 vergleichbaren Patientenkollektiv zu identifizieren. Zur Einordnung der klinischen Ergebnisse von Idelalisib stellt der pU daher die Daten zu Idelalisib mit Daten zu BSC aus der Literatur deskriptiv dar. Zudem betrachtet der pU innerhalb der Studie 101-09 intraindividuelle Vergleiche zu Vortherapien (für den Endpunkt progressionsfreies Überleben).

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Studie 101-09 erlaubt keine Aussagen zum Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Auch der vom pU für den Endpunkt progressionsfreies Überleben durchgeführte intraindividuelle Vergleich zu Vortherapien der Patienten in der Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Die vom pU deskriptiv dargestellte Literatur zu verschiedenen Therapien für die Behandlung des follikulären Lymphoms beruht auf einer orientierenden Handsuche in PubMed. Es handelt sich nach Angaben des pU um eine subjektive Auswahl an Studien, für die zudem die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive infrage gestellt werden muss. Da der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie 101-09 und der Ergebnisse der Studien mit anderen Therapien somit keine systematische Recherche zugrunde lag, werden die Ausführungen des pU hierzu nicht weiter kommentiert. Aufgrund eines fehlenden Vergleichs von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Studie 101-09 bzw. eines fehlenden adäquaten Vergleichs der Ergebnisse zu Idelalisib aus der Studie 101-09 mit Ergebnissen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus anderen Studien kann die Studie 101-09 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

II 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Idelalisib herangezogen.

II 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Idelalisib herangezogen.

II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU nennt in Modul 4B, Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) die offene, einarmige Studie 101-09. Aus Gründen, die in Abschnitt II 2.7.2.3.2 dargelegt sind, ist die Studie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4B auf die von ihm herangezogene Studie 101-09. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitt II 2.7.2.3.2). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

II 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Beschreibung des Zusatznutzens auf die von ihm herangezogene Studie 101-09, aus der er einen Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Angaben dazu, ob sich dieser Zusatznutzen aus Sicht des pU auf die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie bezieht, macht der pU nicht. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitt II 2.7.2.3.2). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

II 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

II 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Idelalisib eingesetzt.

II 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.5.2).

Der pU gibt an, dass für das Anwendungsgebiet des gegenüber 2 vorangegangenen Therapielinien refraktären follikulären Lymphoms zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine RCT vorliegen. Daher zieht der pU als beste verfügbare Evidenz eine einarmige Phase-II-Studie heran.

Die vom pU genannte einarmige Studie 101-09 allein erlaubt keinen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC). Über die Studie hinausgehende systematisch recherchierte und bewertete Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor. Die Studie ist somit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib geeignet. Der pU nennt keine Gründe, nach denen es unangemessen oder unmöglich ist, zu seiner Fragestellung Studien höchster Evidenzstufe (RCT) durchzuführen.

II 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

II 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU macht in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers keine Angaben zur Verwendung von Surrogatendpunkten.

II 3 Kosten der Therapie

II 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das follikuläre Lymphom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation besteht laut Fach- und Gebrauchsinformation aus erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist [1].

II 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU verweist darauf, dass Idelalisib Teil einer neuen Klasse von Wirkstoffen mit zielgerichtetem Wirkmechanismus sei, welcher Patienten eine zusätzliche Therapieoption ermögliche.

II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU bestimmt zunächst die geschlechtsspezifische 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) im Jahr 2010 in Deutschland. Dazu dienen ihm die Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts [2]. Mithilfe der ebenfalls veröffentlichten geschlechtsspezifischen Anteile des follikulären Lymphoms an allen neuerkrankten Patienten mit NHL (24 % für Frauen und 18 % für Männer) errechnet der pU die 1- und 5-Jahres-Prävalenz des follikulären Lymphoms im Jahr 2010 [3]. Dabei sieht der pU die 1-Jahres-Prävalenz als Untergrenze und die 5-Jahres-Prävalenz als Obergrenze zur Ermittlung der Zielpopulation an. Anschließend berechnet er 2403 bis 9532 erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, die in der GKV versichert sind. Diese Patienten dienen dem pU als Basis für die Berechnung der Zielpopulation nach Fach- und Gebrauchsinformation.

Laut pU erhalten nach Befragungen von Experten 75 % der Patienten mit follikulärem Lymphom eine Erstlinientherapie, davon wiederum 70 % eine Zweitlinientherapie, davon 50 % eine Drittlinientherapie und davon 32 % eine Viert- und Folgelinientherapie. Die Anteile der Erst- und Zweitlinientherapie basieren laut pU auf einer Befragung von Experten. Der pU liefert weder Daten zu der Durchführung noch zu den Ergebnissen der Befragung. Die Anteile der Dritt- und Folgetherapie beruhen auf Daten, die zwischen 1968 und 1997 erhoben wurden [4,5].

Für die Ermittlung der Patienten mit follikulärem Lymphom, das nach Fach- und Gebrauchsinformation refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, überträgt der pU zunächst den Anteil der Patienten mit einer Erstlinientherapie auf die 1- und 5-Jahres-Prävalenz der GKV-Patienten mit follikulärem Lymphom. Davon berechnet er mithilfe der

weiteren Anteile die Patienten, die in einer Zweit-, Dritt- und Viert- und Folgetherapie behandelt werden. Anschließend addiert er die Patienten in einer Dritt- und Folgetherapie (832 bzw. 3303 Patienten) und setzt diese mit der Zielpopulation laut Fach- und Gebrauchsinformation gleich.

Bewertung des Vorgehens des pU

Bei der Berechnung der Zielpopulation ist von Unsicherheit auszugehen:

- 1) Zur Ermittlung der 1- und 5-Jahres-Prävalenz des follikulären Lymphoms im Jahr 2010 zieht der pU den Anteil des follikulären Lymphoms an allen Neuerkrankungen des NHL heran. Die Prognose der NHL hängt jedoch von der Krankheitsform und vom Diagnosealter ab, sodass der Anteil, der bei den Neuerkrankungen des follikulären Lymphoms ermittelt wird, nicht auf die Angaben zur Prävalenz übertragen werden kann.
- 2) Die 1- und 5-Jahresprävalenz (als Unter- und Obergrenze) dienen dem pU als Basis zur Berechnung der Patienten mit follikulärem Lymphom in einer Erstlinientherapie. Diese Werte bergen jedoch eine Unterschätzung, die der pU nicht diskutiert. Patienten, die länger als 5 Jahre an follikulärem Lymphom erkrankt sind, werden nicht beachtet. Zur robusten Abschätzung der Zielpopulation wären Angaben zum medianen Überleben von Patienten mit follikulärem Lymphom relevant. Der pU zitiert dazu selbst eine Quelle [6], in der von 15 Jahren ausgegangen wird. Diese Quelle verweist aber nicht auf verlässliche Daten, da sie keine Angabe zur Herkunft dieser Aussage macht. Im Rahmen der Dossierbewertung konnten aber 2 anderen Quellen herangezogen werden, die zwar älter (2002 bzw. 1995) sind und nur Daten aus jeweils einem Behandlungszentrum berücksichtigen und daher auch nicht stark belastbar sind. Dennoch lässt sich daraus ableiten, dass das mediane Überleben für Patienten mit follikulärem Lymphom bei mindestens 9 Jahren liegt [4,5]. Daraus lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit ableiten, dass die vom pU angesetzten Schätzungen zu niedrig liegen.
- 3) Die Anteile der Patienten in einer Erst- und Zweittherapie basieren auf Befragungen von Experten, deren Daten der pU nicht mitgeliefert hat. Sie sind nicht nachprüfbar und damit nicht belastbar. Die Anteile der Patienten in einer Dritt-, Viert- und Folgetherapien basieren aus Publikationen mit Daten, die vor über 10 bzw. 20 Jahren erhoben wurden. Hier ist die Anwendbarkeit auf die heutige Versorgungssituation mit erweiterten Therapiemöglichkeiten infrage zu stellen. Außerdem sind die Ermittlungen der Anteile aus den Publikationen nicht nachvollziehbar.
- 4) Der Anteil der Patienten mit einer Erstlinienbehandlung beträgt laut pU 75 %. Diagnostizierte Patienten werden zum Teil jedoch abwartend beobachtet und erhalten erst im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Erstlinientherapie. Daher kann dieser Anteil, den der pU auf die Prävalenz überträgt, auch niedriger liegen.
- 5) Der pU differenziert in seinen Berechnungen nicht, ob die Patienten in den Therapielinien rezidivierend oder refraktär sind. Laut Fach- und Gebrauchsinformation ist Idelalisib nur für

Patienten mit follikulärem Lymphom anzuwenden, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist.

6) Nach Fach- und Gebrauchsinformation kommen für Idelalisib alle Patienten mit follikulärem Lymphom infrage, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist. Die Addition der Patienten in Dritt-, Viert- und Folgetherapien zur Berechnung der Zielpopulation ist nicht nachvollziehbar, da damit dieselben Patienten nochmals gezählt werden.

Eine Abschätzung der Zielpopulation nach Fach- und Gebrauchsinformation gestaltet sich schwierig. Dies ist einerseits in der Unsicherheit der herangezogenen Quellen als auch in den vom pU gewählten Ausgangswerten der Berechnungen begründet. Zudem ist der Behandlungsverlauf, der teils eine Zeit der abwartenden Beobachtung vor der Erstlinientherapie einschließt, vom pU in seinen Berechnungen nicht angemessen berücksichtigt worden. Insbesondere ist die Bedingung des Anwendungsgebiets, dass das follikuläre Lymphom refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, unzureichend berücksichtigt worden.

Die Anzahl der Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, liegt nach Aussage des pU zwischen 832 und 3303 Patienten. Die Herleitung der GKV-Zielpopulation durch den pU ist nicht nachvollziehbar und somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die ermittelte Größe plausibel ist.

Hinweise zu der Anzahl der Patienten mit einem Ansprechen bei follikulärem Lymphom in einer Erstlinientherapie gibt die Publikation von Dreyling et al. (2014) [7]. Dort wird von verschiedenen Studien und einer systematischen Meta-Analyse berichtet, die eine Ansprechrate von 81 % bis 96 % bei Patienten nach einer Chemoimmuntherapie in Erstlinie feststellten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet in den kommenden Jahren sowohl eine Zunahme der 1-Jahres-Prävalenz als auch der 5-Jahres-Prävalenz der Patienten mit follikulärem Lymphom.

II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt II 2.5 zu entnehmen.

II 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

II 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Idelalisib sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation. Laut Fach- und Gebrauchsinformation soll die Behandlung fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt [1]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus.

II 3.2.2 Verbrauch

Der pU geht bei Idelalisib von einer kontinuierlichen Verabreichung (2-mal 150 mg täglich) aus. Er berechnet die letzte Packung mit einem Verwurf. Der Verwurf wird jedoch bei der kontinuierlichen Gabe nicht berücksichtigt, da die Behandlung auch über ein Jahr hinaus verlängert werden kann.

II 3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Idelalisib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2014, der erstmaligen Listung, wieder.

II 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Idelalisib sind nachvollziehbar und plausibel. Er berücksichtigt Kosten für Grund- und Zusatzpauschalen.

II 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 68 546,29 € für Idelalisib. Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 63 959,07 €. Die Abweichung ergibt sich dadurch, dass kein Verwurf berücksichtigt wird.

Die Kosten der BSC-Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich und werden vom pU von 0 € bis 493 546,17 € beziffert.

II 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU rechnet damit, dass im Jahr 2014 80 Patienten, 160 Patienten im Jahr 2015, 220 Patienten im Jahr 2016 und 280 Patienten im Jahr 2017 mit Idelalisib behandelt werden.

II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Herleitung der GKV-Zielpopulation durch den pU ist nicht nachvollziehbar und somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die ermittelte Größe plausibel ist.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind um knapp 6,5 % zu hoch; der vom pU berücksichtigte Verwurf wird bei der Neuberechnung nicht übernommen, da Idelalisib kontinuierlich verabreicht wird.

II 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten II 2.7, II 3.1, II 3.2, II 4.2 und II 4.3 sowie in Kapitel II 5 dieses Dokuments.

II 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Idelalisib sowie anderer zur Behandlung des follikulären Lymphoms zugelassenen Medikamente, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

II 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3B, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die vom pU in Abschnitt 3.4 des Dossiers beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind im Abgleich mit den geforderten Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan [1,8]) vollständig.

II 5 Zusammenfassung der Bewertung

II 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet des refraktären follikulären Lymphoms.

Idelalisib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.

II 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 3: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit follikulären Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Idelalisib	Patienten mit follikulären Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist	832 bis 3303 ^a	Die Herleitung der GKV-Zielpopulation durch den pU ist nicht nachvollziehbar und somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die ermittelte Größe plausibel ist.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Idelalisib	Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist	68 546,29 ^a	Bei der Neuberechnung werden Kosten in Höhe von 63 959,07 ^b € ermittelt.
best supportive care (BSC)	Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist	0 bis 493 546,17 ^a	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angaben des pU b: Grund- und Zusatzpauschalen sind nicht berücksichtigt. BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt II 4.3 zu entnehmen.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan beschrieben. Die Hinweise zur qualitätsgesicherten Anwendung sind für die Anwendungsgebiete Chronisch Lymphatische Leukämie (Modul A) und Follikuläre Lymphome (Modul B) identisch. Die Behandlung mit Idelalisib sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist. Die empfohlene Dosis Idelalisib beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden und kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

In bestimmten Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung oder eine Dosisanpassung notwendig sein. Bei einer Erhöhung der Lebertransaminase-Werte des Schweregrads 3 oder 4 bzw. bei Vorliegen einer Diarrhoe/Colitis oder eines Exanthems von Schweregrad 3 oder 4 muss die Therapie mit Idelalisib unterbrochen werden. Sobald die Werte bzw. die Ereignisse auf Schweregrad 1 zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit 100 mg Idelalisib zweimal täglich fortgesetzt werden. Auch bei Verdacht

auf Pneumonitis sollte die Behandlung unterbrochen werden und erst nach dem Abklingen der Erkrankung kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Idelalisib führen und sollte deshalb vermieden werden. Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden (z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam), kann zu einer erhöhten Serumkonzentration dieser Arzneimittel führen und sollte vermieden werden. Wenn möglich sollten andere Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber einer CYP3A4-Hemmung sind.

Idelalisib wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit chronischer, aktiver Hepatitis, einschließlich viraler Hepatitis nicht untersucht. Bei der Anwendung in diesen Patientenpopulationen ist Vorsicht geboten.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Idelalisib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung mit Idelalisib unterbrochen werden, da ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden kann.“

II 6 Literatur

1. Gilead. Zydelig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C85); Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; beide Geschlechter; Altersgruppen 0 - 75+; Intervall-Länge in Jahren 1 und 5; Jahre 2004-2010 [online]. [Zugriff: 01.12.2013]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=0D53F6CE35598468ED3832E3B408D858.2_cid390?blob=publicationFile.
4. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. J Clin Oncol 1995; 13(1): 140-147.
5. Montoto S, López-Guillermo A, Ferrer A, Camós M, Álvarez-Larrán A, Bosch F et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. Ann Oncol 2002; 13(1): 523-530.
6. Zenhäusern R. Indolente Lymphome: Klassifikation, Klinik und Behandlung. Praxis 2013; 102(7): 399-406.
7. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(Suppl 3): iii76-iii82.
8. European Medicines Agency. Zydelig: European public assessment report [online]. 24.07.2014 [Zugriff: 12.11.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf.

II Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Böhme, Angelika	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?