

IQWiG-Berichte – Nr. 406

**Idelalisib
(chronische lymphatische
Leukämie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-18
Version: 1.0
Stand: 29.06.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.04.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-18

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Regine Potthast
- Christiane Balg
- Catharina Brockhaus
- Michaela Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Beate Wieseler

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellung 1a: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1a)	9
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1a)	9
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1a)	9
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1a).....	9
2.4 Fragestellung 1b: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	10
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1b)	10
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b).....	12
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1b)	12
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1b).....	12
2.5 Fragestellung 2: Fortsetzung der Therapie mit Idelalisib bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war	13
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	13
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	13
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)	13
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	13
2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	14
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	15
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	15
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	15
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	15

2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	17
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	18
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	18
2.7.2.3.2	Studienpool	20
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	21
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	21
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	21
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	21
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	21
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	21
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	22
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	22
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	22
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	23
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	23
3	Kosten der Therapie	24
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	24
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	24
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	26
3.2.1	Behandlungsdauer	27
3.2.2	Verbrauch	28
3.2.3	Kosten.....	28
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	28

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	29
3.2.6	Versorgungsanteile	29
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	29
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	31
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	31
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
4.3	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
5	Literatur	37
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idelalisib.....	3
Tabelle 3: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idelalisib.....	7
Tabelle 5: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
Tabelle 6: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	32
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen)
Clb-R	Chlorambucil + Rituximab
CLL	chronische lymphatische Leukämie
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FC-R	Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

1 Hintergrund

1.1 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.04.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 25.09.2014 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 19.03.2015 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2016 aus. Gemäß § 3 Nr. 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Idelalisib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Idelalisib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

1.2 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 gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
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
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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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 Dossiervorlagen 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.

2 Nutzenbewertung

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 05.04.2016 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
- zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

Der G-BA unterscheidet gemäß der Zulassung von Idelalisib die oben genannten 2 Teilanwendungsgebiete innerhalb des Anwendungsgebiets CLL (Fragestellungen 1 und 2). Die Patientenpopulation mit mindestens einer vorangegangenen Therapie unterteilt der G-BA nochmals in 2 Teilpopulationen (Fragestellungen 1a und 1b). Dementsprechend wird die Bewertung für insgesamt 3 Fragestellungen durchgeführt. Die Fragestellungen sowie die zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idelalisib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder Best supportive Care ^b
2	Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde	Ibrutinib oder Best supportive Care ^b (entsprechend der bereits initiierten Therapie)
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Für Fragestellung 1a weicht der pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und definiert eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus als Vergleichstherapie. Der pU schließt für die Fragestellung 1a in seine Bewertung aber selbst keine relevante Evidenz ein.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Anmerkung zu Fragestellung 2

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Idelalisib wurde mit Beschluss der EU-Kommission vom 23. März 2016 geändert. Daher weicht die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtete Fragestellung 2 von der in der Erstbewertung von Idelalisib [3] betrachteten Fragestellung 2 ab. Die Änderung basiert auf einer vorläufigen Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die im Rahmen eines europäischen Risikobewertungsverfahrens für Idelalisib ausgesprochen wurde. Damit ist Idelalisib nicht mehr in der Erstlinientherapie zugelassen, sondern nur noch zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

Der pU verzichtet aufgrund des laufenden Risikobewertungsverfahrens auf eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für die Patienten der Fragestellung 2.

Ergebnisse

Wie auch schon in der Dossierbewertung A14-35 von Idelalisib liegen für die Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1a) sowie für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Fragestellung 1b) keine relevanten Studien vor.

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

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist hat der pU keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib identifiziert. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Der pU hat – wie bereits in der Erstbewertung von Idelalisib (A14-35) – die Studien GS-US-312-0116 sowie die Extensionsstudie GS-US-312-0117, deren Daten teilweise in die Auswertungen der Studie GS-US-312-0116 eingeflossen sind, identifiziert. Diese sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Die Ausschlussgründe entsprechen den bereits bei der Erstbewertung von Idelalisib genannten Gründen und sind der Nutzenbewertung A14-35 zu entnehmen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse der Studie GS-US-312-0116 (letzter verblindeter Datenschnitt vom 23.11.2013) heran. Diese Daten hatte der pU bereits für die Erstbewertung von Idelalisib für die Ableitung des Zusatznutzens zugrunde gelegt.

Neu vorgelegte Daten zu den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117

Darüber hinaus präsentiert der pU für die Studie GS-US-312-0116 zusätzlich die neuen Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 20.04.2014. Der finale Datenschnitt bezieht nach Angaben des pU jeweils alle gesammelten Daten der Patienten bis zum Ende der Studie ein (d. h. bis zu ihrer Beendigung der Studie bzw. ihrer ersten unverblindeten Behandlung im Rahmen der Extensionsstudie GS-US-312-0117). Zudem legt der pU eine aktuelle Interimsanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18.09.2015) vor. Die Ergebnisse beider neu vorgelegten Analysen zieht der pU in seiner Bewertung jedoch zur Ableitung des Zusatznutzens von Idelalisib nicht heran, da im finalen Datenschnitt auch unverblindete Daten einbezogen und in der Extensionsstudie alle Patienten mit Idelalisib behandelt wurden. Somit können aus Sicht des pU aus der Extensionsstudie keine Behandlungseffekte im Sinne eines Vergleichs von Idelalisib mit der Vergleichstherapie entsprechend der Fragestellung abgeleitet werden. Die Ergebnisse beider Analysen stellt der pU aus diesem Grund lediglich ergänzend dar.

Insgesamt legt der pU somit zwar neue Daten zu den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117 vor, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die vom pU getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen von Idelalisib beruhen somit auf der gleichen Datenbasis wie für die Erstbewertung. Zudem führt der pU im vorliegenden Dossier keine zusätzlichen Argumente an, die einen Einschluss der Studien rechtfertigen würden.

Fragestellung 2: Fortsetzung der Therapie mit Idelalisib bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, hat der pU keine relevanten Daten identifiziert. Ein Zusatznutzen von Idelalisib ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Idelalisib.

Tabelle 3: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde ^c	Ibrutinib oder Best supportive Care (entsprechend der bereits initiierten Therapie) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Aufgrund des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens und des geänderten Zulassungsstatus verzichtet der pU auf eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für die Patienten der Fragestellung 2. CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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 chronischer lymphatischer Leukämie (CLL):

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

Der G-BA unterscheidet gemäß der Zulassung von Idelalisib die oben genannten 2 Teilanwendungsgebiete innerhalb des Anwendungsgebiets CLL (Fragestellungen 1 und 2). Die Patientenpopulation mit mindestens einer vorangegangenen Therapie unterteilt der G-BA nochmals in 2 Teilpopulationen (Fragestellungen 1a und 1b). Dementsprechend wird die Bewertung für insgesamt 3 Fragestellungen durchgeführt. Die Fragestellungen sowie die zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idelalisib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder Best supportive Care ^b
2	Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde	Ibrutinib oder Best supportive Care ^b (entsprechend der bereits initiierten Therapie)
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Für Fragestellung 1a weicht der pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und definiert eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus als Vergleichstherapie. Der pU schließt für die Fragestellung 1a in seine Bewertung selbst keine relevante Evidenz ein, daher wird auf eine Kommentierung dieser Abweichung verzichtet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Anmerkung zu Fragestellung 2

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Idelalisib wurde mit Beschluss der EU-Kommission vom 23. März 2016 geändert. Daher weicht die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtete Fragestellung 2 von der in der Erstbewertung von Idelalisib [3] betrachteten Fragestellung 2 ab. Die Änderung basiert auf einer vorläufigen Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die im Rahmen eines europäischen Risikobewertungsverfahrens für Idelalisib ausgesprochen wurde. Damit ist Idelalisib nicht mehr in der Erstlinientherapie zugelassen, sondern nur noch zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

Fragestellung 2 spiegelt den aufgrund des laufenden Risikobewertungsverfahrens aktuell gültigen Zulassungsstatus von Idelalisib wider [4]. Die Bewertung des Zusatznutzens für die durch das Risikobewertungsverfahren aktuell bestehende zugelassene Population, die ausschließlich aus den derzeitig mit Idelalisib behandelten Patienten besteht, erscheint nur begrenzt relevant.

Der pU verzichtet aufgrund des laufenden Risikobewertungsverfahrens auf eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für die Patienten der Fragestellung 2.

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

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 (Stand zum 18.03.2016)
- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 18.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 16.03.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 12.04.2016)

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der für die vorliegende Fragestellung 1a ebenfalls keine relevante Studie identifiziert.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1a)

Der pU hat für die Fragestellung 1a keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1a)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, hat der pU keine relevanten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Idelalisib ist für diese Patienten damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1a)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für die Fragestellung 1a keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

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

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 (Stand zum 18.03.2016)
- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 18.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 16.03.2016)
- bibliografische Recherche zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 18.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 16.03.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 12.04.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Studien GS-US-312-0116 sowie die Extensionsstudie GS-US-312-0117, deren Daten teilweise in die Auswertungen der Studie GS-US-312-0116 eingeflossen sind, identifiziert. Beide Studien hat der pU bereits für die Erstbewertung von Idelalisib vorgelegt [3]. Diese sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Beschreibung der Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117

GS-US-312-0116

Die Studie GS-US-312-0116 ist eine vom pU gesponserte, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie. 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. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten mit einer CLL, die eine Progression innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie erlitten hatten. Es waren sowohl Patienten mit rezidivierender als auch mit refraktärer CLL in der Studienpopulation enthalten. Weitere Angaben zum Studiendesign sind der Nutzenbewertung A14-35 [3] zu entnehmen.

GS-US-312-0117

Die Studie GS-US-312-0117 ist eine vom pU gesponserte, zweiarmige Extensionsstudie der Studie GS-US-312-0116. In diese konnten die Patienten der Studie GS-US-312-0116

eintreten, die die Studienmedikation vertragen hatten, jedoch eine Krankheitsprogression erlitten. Dabei erhielten die Patienten des vorherigen Verumarms (weiterhin verblindet) Idelalisib in der doppelten täglichen Dosierung (600 mg) und die Patienten des vorherigen Kontrollarms erhielten (weiterhin verblindet) 300 mg Idelalisib täglich. Nach der vorzeitigen Beendigung der Studie GS-US-312-0116 konnten alle Patienten in die Studie GS-US-312-0117 aufgenommen werden, die dann unverblindet weitergeführt wurde.

Neu vorgelegte Daten zu den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse der Studie GS-US-312-0116 (letzter verblindeter Datenschnitt vom 23.11.2013) vor und zieht diese zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese Daten hatte der pU bereits für die Erstbewertung von Idelalisib für die Ableitung des Zusatznutzens zugrunde gelegt [3].

Darüber hinaus präsentiert der pU für die Studie GS-US-312-0116 zusätzlich die neuen Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 20.04.2014. Der finale Datenschnitt bezieht nach Angaben des pU jeweils alle gesammelten Daten der Patienten bis zum Ende der Studie ein (d. h. bis zu ihrer Beendigung der Studie bzw. ihrer ersten unverblindeten Behandlung im Rahmen der Extensionsstudie GS-US-312-0117). Zudem legt der pU eine aktuelle Interimsanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015) vor.

Die Ergebnisse beider neu vorgelegten Analysen zieht der pU in seiner Bewertung jedoch zur Ableitung des Zusatznutzens von Idelalisib nicht heran, da im finalen Datenschnitt auch unverblindete Daten einbezogen und in der Extensionsstudie alle Patienten mit Idelalisib behandelt wurden. Somit können aus Sicht des pU aus der Extensionsstudie keine Behandlungseffekte im Sinne eines Vergleichs von Idelalisib mit der Vergleichstherapie entsprechend der Fragestellung abgeleitet werden. Die Ergebnisse beider Analysen stellt der pU aus diesem Grund lediglich ergänzend dar.

Insgesamt legt der pU somit zwar neue Daten zu den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117 vor, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die vom pU getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen von Idelalisib beruhen somit auf der gleichen Datenbasis wie für die Erstbewertung [3].

Relevanz der Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117

Die Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117 sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant. Die Ausschlussgründe entsprechen den bereits bei der Erstbewertung von Idelalisib genannten Gründen und sind der Nutzenbewertung A14-35 [3] zu entnehmen.

Der pU führt im vorliegenden Dossier keine zusätzlichen Argumente an, die einen Einschluss der Studien rechtfertigen würden. Die Studie GS-US-312-0116 erlaubt auch weiterhin keinen Vergleich von Idelalisib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe auch Tragende Gründe zum Beschluss der Idelalisib-Erstbewertung [5]).

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b)

Der pU hat für die Fragestellung 1b keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1b)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, hat der pU keine relevanten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Idelalisib ist für diese Patienten damit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen und für Patienten ohne 17p-Deletion und TP53-Mutation einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sieht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1b)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.5 Fragestellung 2: Fortsetzung der Therapie mit Idelalisib bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Idelalisib (Stand zum 18.03.2016)
- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 18.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 16.03.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 12.04.2016)

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der für die vorliegende Fragestellung 2 ebenfalls keine relevante Studie identifiziert.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU hat für die Fragestellung 2 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, hat der pU keine relevanten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Idelalisib ist für diese Patienten damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Idelalisib.

Tabelle 5: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde ^c	Ibrutinib oder Best supportive Care (entsprechend der bereits initiierten Therapie) ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

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

c: Aufgrund des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens und des geänderten Zulassungsstatus verzichtet der pU auf eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für die Patienten der Fragestellung 2.

CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ein Zusatznutzen von Idelalisib ist für keine der 3 Fragestellungen belegt, da der pU für keine der Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der CLL geeignete Daten vorgelegt hat.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Fragestellung 1b für Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen und für Patienten ohne 17p-Deletion und TP53-Mutation einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sieht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, Chemotherapie angezeigt (Fragestellung 1a)

Der pU benennt für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1a) eine patientenindividuelle, optimierte Therapie (nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies weicht von der Festlegung des G-BA ab, der eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt, als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat. Da der pU für die Fragestellung 1a keine relevante Evidenz identifiziert (weder für die vom G-BA noch die vom pU selbst definierte Vergleichstherapie), wird auf eine Kommentierung dieser Abweichung verzichtet.

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, Chemotherapie nicht angezeigt (Fragestellung 1b)

Der pU benennt für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Fragestellung 1b) BSC oder Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Fortsetzung der Therapie mit Idelalisib bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation (Fragestellung 2)

Der pU bezieht sich in Modul 3A ausschließlich auf die Erstlinientherapie der CLL (und nicht die Fortsetzung einer bereits begonnenen Idelalisib-Therapie) und benennt BSC oder Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation.

Gemäß des derzeit aktuellen Zulassungsstatus ist Idelalisib nicht mehr in der Erstlinientherapie, sondern nur noch als Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde, zugelassen [4]. Für diese Patientenpopulation benennt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Ibrutinib oder BSC (entsprechend der bereits initiierten Therapie).

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Als Fragestellung formuliert der pU in Abschnitt 4.2.1 des Moduls 4 A die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde. Die Bewertung des pU soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) sowie Lebensqualität und auf Basis von RCT beziehungsweise auf Basis der besten verfügbaren Evidenz ohne Vorgabe einer Minstdauer erfolgen.

Der pU weist darauf hin, dass Idelalisib (in Kombination mit Rituximab) in der Erstzulassung im September 2014 als Erstlinientherapie für Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist, zugelassen wurde. Aufgrund eines derzeit von der Europäischen Kommission eingeleiteten Risikobewertungsverfahrens sei Idelalisib derzeit nur zur Fortsetzung der Therapie von Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist, zugelassen. Vor diesem Hintergrund bewertet der pU daher den Zusatznutzen nur für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL (Fragestellungen 1a und 1 b). Für die Fortsetzung einer bereits begonnenen Idelalisib-Therapie (Fragestellung 2) nimmt der pU keine Bewertung vor.

Die vorliegende Nutzenbewertung von Idelalisib wird gemäß dem Auftrag des G-BA für die Indikation CLL entsprechend der aktuell gültigen Zulassung durchgeführt. Die Bewertung des Zusatznutzens für die durch das Risikobewertungsverfahren aktuell bestehende zugelassene Population, die ausschließlich aus den derzeit mit Idelalisib behandelten Patienten besteht (Fragestellung 2), erscheint nur begrenzt relevant.

Einschlusskriterien

Den vom pU festgelegten Einschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien wird weitgehend gefolgt. Abweichungen vom Vorgehen des pU werden im Folgenden beschrieben.

Population

Für die Teilpopulation der Fragestellung 1b (Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, Chemotherapie nicht angezeigt) schließt der pU nur Studien ein, in denen die Patienten eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten, die aus Sicht des pU gegen den Einsatz einer Chemotherapie sprechen:

- Anzeichen für Chemotherapie-induzierte Knochenmarksschäden, wie z. B. Grad ≥ 3 Neutropenie oder Thrombopenie mit Bestätigung durch eine Knochenmarkbiopsie
- eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance < 60 ml/min
- relevante Komorbidität, bewertet anhand der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS > 6)

Bereits in der Anhörung zur Erstbewertung von Idelalisib [6] wurde von verschiedenen Stellungnehmenden geäußert, dass diese Einschlusskriterien nicht sicherstellen, dass in der Studie nur Patienten eingeschlossen waren, für die eine Chemotherapie nicht geeignet war. Wie in den Tragenden Gründen zum Beschluss beschrieben, wurde kritisiert, „dass das alleinige Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung, Knochenmarksinsuffizienz oder anderer Komorbiditäten per se nicht als Ausschlusskriterium für eine Chemotherapie geeignet ist, sondern jeweils eine multifaktorielle, patientenindividuelle Entscheidung getroffen wird. Für einen Teil der Patienten wäre also eine Therapie mit einem der im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe möglich gewesen“ [5].

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Kriterien für den Studieneinschluss hinsichtlich der Population nicht auf die vom pU genannten Kriterien eingeschränkt.

Studientyp

Der pU gibt an, den Zusatznutzen von Idelalisib auf Basis von RCT zu bewerten. Sofern keine RCT identifiziert werden, sollen im Sinne der besten verfügbaren Evidenz auch Studien eines geringeren Evidenzlevels berücksichtigt werden. Aus den Angaben der tabellarischen Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (Modul 4 A, Tabelle 4-4) geht jedoch hervor, dass der pU für die Fragestellungen 1a und 1b ausschließlich RCT eingeschlossen hat.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich RCT zum Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant. Studien niedrigerer Evidenzstufe oder Analysen, die auf solchen basieren, werden daraufhin überprüft, ob sie die Voraussetzungen für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen erfüllen.

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 4 A (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 Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5 der vorliegenden Nutzenbewertung), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht weiter kommentiert.

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

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellungen 1a und 1b)

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird den Einschlusskriterien des pU und somit auch der Studienselektion des pU für die Fragestellung 1b nur eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen betreffen die Einschlusskriterien Population und Studientyp und sind in Abschnitt 2.7.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben. Es ist nicht davon auszugehen, dass die beschriebenen Mängel für die Fragestellung 1b zu einer eingeschränkten Studienselektion führen.

Zusammenfassung

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

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials

Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung 1b)

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 1b.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Rituximab (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Rituximab (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Die Selektion des pU erfolgte anhand der gleichen Einschlusskriterien wie für den oben beschriebenen direkten Vergleich. Die beschriebenen Mängel führen nicht zu einer eingeschränkten Studienselektion.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Idelalisib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine relevanten Studien.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Rituximab auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU selbst keine Studien für den indirekten Vergleich identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1a)

Der pU identifiziert für die Fragestellung 1a keine relevante Studie.

Der pU weist allerdings auf die randomisierte Studie GS-US-312-0119 hin, in die 261 Patienten mit einer vorbehandelten CLL eingeschlossen waren: 174 Patienten erhielten Idelalisib + Ofatumumab und 87 Patienten eine Ofatumumab-Monotherapie. Auch präsentiert der pU in Modul 4 A die Ergebnisse von 113 Patienten dieser Studie, die aus seiner Sicht die relevante Teilpopulation der Patienten darstellt, für die eine Chemotherapie angezeigt ist. Der pU verweist jedoch darauf, dass Idelalisib zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Kombination mit Ofatumumab nicht zugelassen ist und sämtliche im Dossier enthaltenen Darstellungen, die sich auf diese Kombination beziehen, für das vorliegende Bewertungsverfahren nicht relevant seien.

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

Der pU schließt die Studie GS-US-312-0116 sowie deren Extensionsstudie GS-US-312-0117 ein. Beide Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Ausschlussgründe entsprechen den bereits bei der Erstbewertung von Idelalisib genannten Gründen und sind der Nutzenbewertung A14-35 [3] zu entnehmen. Die weitere Kommentierung dieser Studien findet sich in Abschnitt 2.4.1.

Fortsetzung der Therapie mit Idelalisib bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation (Fragestellung 2)

Der pU sieht von der Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für die Fragestellung 2 ab, da derzeit ein europäisches Risikobewertungsverfahren läuft und sich dadurch eine Änderung der Zulassung von Idelalisib ergeben hat (nicht mehr Erstlinientherapie, sondern Fortführung einer bereits begonnenen Idelalisib-Therapie).

Der pU stellt dennoch die Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Studie 101-08 dar, in die therapienaive Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom eingeschlossen waren. Darüber hinaus werden auch aktuelle Ergebnisse aus einer Interimsanalyse der Extensionsstudie 101-99 präsentiert. Der pU zieht beide Studien für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht heran. Dem wird gefolgt. Die beiden Studien werden daher nicht weiter kommentiert.

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.

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.

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.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU nennt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) die nicht randomisierte Studie 101-08 sowie ergänzend die Extensionsstudie 101-99, zieht beide Studien für die Ableitung eines Zusatznutzens jedoch nicht heran. Beide Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Fragestellung 1a weist der pU darauf hin, dass keine geeigneten Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens vorliegen. Entsprechend trifft der pU keine Aussagen zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.

Für die Fragestellung 1b bezieht sich der pU in seinen Ausführungen auf die von ihm herangezogenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte 2.4 und 2.7.2.3.2). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

Die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet der pU in Modul 4 A nicht. Die vom pU betrachtete Erstlinientherapie mit Idelalisib bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, ist für die

vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

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 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für die Fragestellung 1a sieht der pU aufgrund fehlender geeigneter Nachweise den Zusatznutzen als nicht belegt an. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Für die Fragestellung 1b leitet der pU auf Grundlage der Studie GS-US-312-0116 sowie deren Extensionsstudie GS-US-312-0117 einen erheblichen Zusatznutzen von Idelalisib ab. Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation liegt aus Sicht des pU ein Beleg für einen Zusatznutzen und für Patienten ohne 17p-Deletion und TP53-Mutation ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vor.

Die vom pU für die Fragestellung 1b eingeschlossenen Studien sind nicht geeignet, den Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ist der Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.

Die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet der pU in Modul 4 A nicht. Die vom pU betrachtete Erstlinientherapie mit Idelalisib bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Für diese Patientenpopulation beansprucht der pU mit Verweis auf das derzeit laufende europäische Risikobewertungsverfahren zu Idelalisib auch keinen Zusatznutzen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

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.

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

Der pU beschreibt, dass zum derzeitigen Zeitpunkt für die von ihm betrachtete Population der therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation keine Daten aus RCT

vorliegen. Damit begründet der pU die Vorlage der einarmigen Studie 101-08 im Sinne der bestverfügbaren Evidenz. Der pU zieht diese jedoch zur Ableitung des Zusatznutzens nicht heran.

Die vom pU betrachtete Erstlinientherapie mit Idelalisib bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.2). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

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.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CLL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation besteht laut der aktuellen Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit CLL [4]:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Anwendungsgebiet 1), oder
- zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde (Anwendungsgebiet 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 (Anwendungsgebiet 1), folgende Teilpopulationen (1a und 1b):

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen innerhalb der Erkrankung CLL. Diese sollen langanhaltende Remission hervorrufen, zielgerichtet wirksam und gut verträglich sein und mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergehen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet 1 auf die Zahl im Beschluss des G-BA zu Idelalisib aus dem Jahr 2015 [7]. Demnach beziffert der pU die Zielpopulation der erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben mit 2000 bis 7500 GKV-Patienten.

Für die Ermittlung der Anteile der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1a) bzw. nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b) zieht der pU die Daten einer Befragung verschiedener Behandlungszentren aus dem Jahr 2011 heran [8]. Darin wurde der Allgemeinzustand von Patienten mit CLL unabhängig der Therapielinie vom behandelnden Arzt bewertet. Der pU ermittelt den Anteil der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, über den

Anteil der fitten („go go“) Patienten mit 58 bis 67 %. Den Anteil der Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ermittelt er über den Anteil der übrigen Patienten („slow go“ und „no go“) mit 33 bis 42 %. Somit ergeben sich 1160 bis 5025 GKV-Patienten in Teilpopulation 1a und 660 bis 3150 GKV-Patienten in Teilpopulation 1b.

Der pU zitiert für die Anzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet 2 ebenfalls den Beschluss des G-BA zu Idelalisib aus dem Jahr 2015 [7]. Diesem lag das Anwendungsgebiet der vorherigen Version der Fachinformation zugrunde (Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind). Laut pU ergeben sich 200 bis 300 GKV-Patienten im Anwendungsgebiet 2.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Spanne zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet 1 aus dem Beschluss des G-BA im Jahr 2015 ist nachvollziehbar, obwohl die damalige Bewertung des Dossiers auf Unsicherheiten hinweist.

In der vorliegenden Bewertung kann die Operationalisierung der Gruppe, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, in Form der Patienten mit dem Allgemeinzustand „slow go“ bzw. „no go“ nicht nachvollzogen werden. Denn die vom pU selbst zitierten Leitlinien [9] und Publikationen [10] empfehlen in der Zweitlinientherapie für Patienten mit einem Spätrezidiv und einem Allgemeinzustand „slow go“ unter anderem eine Chemotherapie. Außerdem ist aus den Daten der Befragung nicht ersichtlich, wie sich die Patienten bezogen auf die Erst- bzw. Folgetherapien zusammensetzen. Für die Zielpopulation sind jedoch ausschließlich die Patienten mit einer Folgetherapie zu berücksichtigen.

In der Bewertung aus dem Jahr 2016 zu dem Dossier von Ibrutinib, das unter anderem im selben Anwendungsgebiet 1 bei CLL indiziert ist, wird ein Anteil von 75 % für Teilpopulation 1a und ein Anteil von 25 % für Teilpopulation 1b der erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, als Annäherung angesehen [11]. Daraus würden sich ca. 1500 bis 5625 GKV-Patienten in Teilpopulation 1a und 500 bis 1875 GKV-Patienten in Teilpopulation 1b ergeben.

Die Anzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet 2 stellen hinsichtlich des aktuellen Anwendungsgebiets (Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde) tendenziell eine Überschätzung dar, da dafür nur die zurzeit tatsächlich in Erstlinientherapie mit Idelalisib befindliche Patientengruppe relevant ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

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

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

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

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

Für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Anwendungsgebiet 1), ergeben sich aus der Bestimmung des G-BA folgende Teilpopulationen (1a und 1b), denen unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet sind:

- Teilpopulation 1a (Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist): Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt
- Teilpopulation 1b (Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist): Ibrutinib oder Best supportive Care

Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilpopulation 1a ab. Er benennt eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus. Er weist Kosten für 20 verschiedene Regime aus.

Davon werden beispielhaft die Therapieschemata Fludarabin, Cyclophosphamid mit Rituximab (FC-R) und Chlorambucil mit Rituximab (Clb-R) bewertet. Diese entsprechen gleichzeitig den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet 2 (zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde) ist: Ibrutinib und Best supportive Care (entsprechend der bereits initiierten Therapie), deren Kosten der pU aufführt.

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Idelalisib in Kombination mit Rituximab

Laut Fachinformation soll die Behandlung mit Idelalisib „fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht vertretbare Toxizität auftritt [4]“. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus. Dies ist plausibel, da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist.

Idelalisib ist laut Fach- und Gebrauchsinformation in Kombination mit Rituximab anzuwenden [4]. Der pU gibt an, dass die Gabe von Rituximab in 8 Behandlungszyklen erfolgt, im ersten Zyklus in einer Dosierung von 375 mg/m^2 , ab dem 2. Zyklus von 500 mg/m^2 .

Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FC-R)

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Studie von Robak et al. 2010 heran [12]. Die Therapie besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Fludarabin (25 mg/m^2) und Cyclophosphamid (250 mg/m^2) werden jeweils an Tag 1 bis 3 eines Zyklus intravenös verabreicht, Rituximab im ersten Zyklus ein Tag vor (laut pU am selben Tag) der Chemotherapie mit 375 mg/m^2 , ab dem 2. Zyklus an Tag 1 (am selben Tag der Chemotherapie) mit 500 mg/m^2 .

Chlorambucil und Rituximab (Clb-R)

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas die Studie von Hillmen et al. 2014 [13] heran. Danach besteht die Therapie zunächst aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Patienten erhalten Chlorambucil oral (10 mg/m^2) an Tag 1 bis 7 Tag eines Zyklus. Rituximab wird an Tag 1 eines Zyklus verabreicht (375 mg/m^2 im ersten Zyklus, 500 mg/m^2 ab dem 2. Zyklus). Die Behandlung kann anschließend bis zu 6 Zyklen mit der alleinigen Gabe von Chlorambucil fortgesetzt werden.

Die Publikation von Goede et al. 2014 schlägt ein anderes Therapieschema vor [14]. Die Therapie besteht aus insgesamt 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Patienten erhalten Chlorambucil oral ($0,5 \text{ mg/kg}$) am 1. und 15. Tag eines Zyklus. Rituximab wird an Tag 1 eines Zyklus verabreicht (375 mg/m^2 im ersten Zyklus, 500 mg/m^2 ab dem 2. Zyklus).

Ibrutinib

Laut Fachinformation soll die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden“ [15]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus. Dies ist plausibel, da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Idelalisib und Ibrutinib entsprechen den Fachinformationen [4,15]. Die empfohlene Dosis von Idelalisib beträgt 2-mal 150 mg. Ibrutinib wird einmal täglich (420 mg entsprechen 3 Kapseln) verabreicht.

Der Verbrauch für die Arzneimittel mit intravenöser Verabreichung (Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid) richten sich nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Dubois-Formel und den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 korrekt berechnet [16]. Dies gilt ebenfalls für den Verbrauch von Chlorambucil (orale Applikation) bei dem vom pU zugrunde gelegten Therapieschema. Bei dem Therapieschema aus der Publikation von Goede et al. (2014) liegt der Verbrauch von Chlorambucil niedriger im Vergleich zu dem vom pU gewählten Therapieschema [14].

Aus den Angaben des pU ist nicht ersichtlich, ob bei den parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln ein Verwurf berücksichtigt wird und welche Anzahl Packungen pro Jahr zugrunde gelegt werden.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2016 wieder. Der pU berücksichtigt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Ibrutinib setzt der pU eine Packungsgröße mit 90 Hartkapseln an, obwohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 120 Stück zur Verfügung steht. Dennoch sind die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in der Größenordnung plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen für alle Therapieregime onkologische Grundpauschalen und Zusatzpauschalen.

Bei dem Therapieregime FC-R erhöht sich die Anzahl der Tage, an denen eine Infusion verabreicht und damit eine praxisklinische Betreuung notwendig wird, um einen Tag, wenn man berücksichtigt, dass Rituximab im ersten Zyklus ein Tag vor der Chemotherapie verabreicht wird.

Für das Therapieregime Clb-R berücksichtigt der pU Kosten für die praxisklinische Betreuung mittels des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM). Die Anzahl dieser Leistungen ermittelt der pU anhand der Applikationshäufigkeit von Chlorambucil (Tag 1 bis 7 eines Zyklus). Die herangezogene EBM-Ziffer ist jedoch nur für eine parenterale intravasale Behandlung und nicht für eine orale Behandlung wie mit Chlorambucil ansetzbar. Somit ist die praxisklinische Betreuung für das Therapieregime Clb-R nur für Rituximab, das einmal

pro Zyklus verabreicht wird, zu berechnen. Dadurch verringern sich die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des Regimes Clb-R wesentlich.

Die Kosten für einige Blutparameter sind nicht aufgeführt. Für Rituximab berücksichtigt der pU sowohl Kosten für eine empfohlene Hydratation und als auch für die Gabe eines Urikostatikums vor Behandlungsbeginn. Weiterhin werden bei fast allen Therapien die Kosten für eine Kontrazeption berücksichtigt.

Es fehlen die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Zusätzlich fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe an, die der pU nicht darstellt.

Der pU weist die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr nicht separat aus. Diese lassen sich nur indirekt über den Abzug der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (einschließlich der Prämedikation) von den Jahrestherapiekosten bestimmen. Es ergibt sich eine Unterschätzung der Arzneimittelkosten in Höhe von ca. 370 € für Idelalisib in Kombination mit Rituximab bzw. FC-R und eine Überschätzung in Höhe von ca. 360 € für Clb-R. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Clb-R wird dabei das Therapieschema von Goede et al. (2014) zugrunde gelegt [14], während die Berechnungen des pU auf dem Therapieschema von Hillmen et al. 2014 [13] basiert. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Ibrutinib sind in der Größenordnung plausibel.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar. Für Clb-R sind jedoch die Kosten für die praxisklinische Betreuung zu hoch angesetzt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 7.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass im Jahr 2016 1200 Patienten und in den Jahren 2017 und 2018 jeweils 1400 Patienten mit Idelalisib behandelt werden. Er begründet dies unter anderem mit Marktveränderungen und bisherige Marktzahlen, ohne weitere Details zu nennen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe zur Zielpopulation 1 (erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben) ist mit Unsicherheit verbunden. Die Anteilsberechnung der Teilpopulationen 1a (Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) und 1b (Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist) kann nicht nachvollzogen

werden. In der Bewertung zu dem Dossier von Ibrutinib aus dem Jahr 2016 wird ein Anteil von 75 % für Teilpopulation 1a und ein Anteil von 25 % für Teilpopulation 1b als Annäherung angesehen [11]. Daraus würden sich ca. 1500 bis 5625 GKV-Patienten in Teilpopulation 1a und 500 bis 1875 GKV-Patienten in Teilpopulation 1b ergeben.

Die Anzahl der GKV-Patienten zur Zielpopulation 2 (Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde, zur Fortsetzung der Therapie) stellt hinsichtlich des aktuellen Anwendungsgebiets eine Überschätzung dar, da dafür nur eine Teilpopulation der vom pU ermittelten Patientengruppe relevant ist.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Idelalisib in Kombination mit Rituximab bzw. FC-R sind in Höhe von ca. 370 € etwas unterschätzt und für Clb-R in Höhe von ca. 360 € etwas überschätzt. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ibrutinib sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar. Für Clb-R sind jedoch die Kosten für die praxisklinische Betreuung zu hoch angesetzt. Zusätzlich fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe an, die der pU nicht darstellt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Idelalisib ist zudem als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, zugelassen [4]. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich gemäß Auftrag des G-BA ausschließlich auf die Indikation CLL.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde ^c	Ibrutinib oder Best supportive Care (entsprechend der bereits initiierten Therapie) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Aufgrund des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens und des geänderten Zulassungsstatus verzichtet der pU auf eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für die Patienten der Fragestellung 2. CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: 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	1. Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, davon:	2000 bis 7500	Die vom pU angegebene Größe zur Zielpopulation 1 ist mit Unsicherheit verbunden. Die Anteilsberechnung der Teilpopulationen 1a und b kann nicht nachvollzogen werden. In der Bewertung zu dem Dossier von Ibrutinib aus dem Jahr 2016 wird ein Anteil von 75 % für Teilpopulation 1a und ein Anteil von 25 % für Teilpopulation 1b als Annäherung angesehen [11]. Daraus würden sich ca. 1500 bis 5625 GKV-Patienten in Teilpopulation 1a und 500 bis 1875 GKV-Patienten in Teilpopulation 1b ergeben.
	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1a)	1160 bis 5025	
	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b)	660 bis 3150	
	2. Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde, zur Fortsetzung der Therapie	200 bis 300	Die Anzahl der GKV-Patienten stellt hinsichtlich des aktuellen Anwendungsgebiets tendenziell eine Überschätzung der Zielpopulation dar, da dafür nur die zurzeit tatsächlich in Erstlinientherapie mit Idelalisib befindliche Patientengruppe relevant ist.
a: Angaben des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: 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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Idelalisib (in Kombination mit Rituximab)		Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde, zur Fortsetzung der Therapie	85 748,27	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Idelalisib in Kombination mit Rituximab bzw. FC-R sind in Höhe von ca. 370 € etwas unterschätzt und für Clb-R in Höhe von ca. 360 € etwas überschätzt. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ibrutinib sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar. Für Clb-R sind jedoch die Kosten für die praxisklinische Betreuung zu hoch angesetzt. Zusätzlich fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe an.
patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	FC-R	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	25 321,99	
	Clb-R		25 389,09 bis 27 712,69	
Ibrutinib		Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist und Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation in Erstlinientherapie, die für eine Chemotherapie ungeeignet waren	84 771,17	
Best supportive Care			0 bis 342 434,38	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Clb-R: Chlorambucil + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FC-R: Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

4.5 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.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der aktuellen deutschen Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan beschrieben. Vorläufige Vorsichtsmaßnahmen, welche die European Medicines Agency (EMA) im Zuge des laufenden Risikobewertungsverfahrens empfohlen hat, wurden am 23. März 2016 in der aktuell gültige Fachinformation zu Idelalisib implementiert. Diese bildet bis zum Abschluss des Risikobewertungsverfahrens die gültige Zulassung von Idelalisib.

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.

Bei mit Idelalisib behandelten Patienten sind behandlungsbedingte Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 einschließlich febriler Neutropenien aufgetreten. Bei allen Patienten sollte in den ersten sechs Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle zwei Wochen das Blutbild bestimmt werden, während die Bestimmung bei Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm³ mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte.

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.

Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der aktuellen Fachinformation von März 2016:

- Keine Therapieinitiierung bei Verdacht auf systemische Infektionen.*
- Antibiotikaprophylaxe gegen Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie für die Dauer der Behandlung mit Zydelig.*
- Überwachung der Patienten auf Anzeichen und Symptome von Atemwegsinfektionen über die gesamte Dauer der Behandlung.*
- Regelmäßige Durchführung klinischer und Laborwertuntersuchungen auf eine CMV-Infektion oder Virämie.*
- Regelmäßige Überwachung des Blutbilds und Bestimmung der absoluten Neutrophilenzahl und gegebenenfalls Dosisreduktion bzw. Therapieabbruch gemäß den Angaben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.“*

5 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]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 22.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 267). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Gilead. Zydelig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Idelalisib [online]. 19.03.2015 [Zugriff: 09.06.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Idelalisib [online]. 19.03.2015 [Zugriff: 09.06.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3242/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_ZD.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Idelalisib [online]. 19.03.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf.
8. 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 [Poster].
9. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf WU, Pritzkuleit R et al. Chronische lymphatische Leukämie (CLL) [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 11.2014. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/pdf/20160216-144758.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-cll.pdf>.

10. Seiler T, Wendtner CM. Moderne Therapiekonzepte bei chronischer lymphatischer Leukämie. Trillium Krebsmedizin 2015; 24(3): 163-168.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-04 [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 09.06.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 386). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-04_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
12. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny 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.
13. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: final analysis of an open-label phase II study. J Clin Oncol 2014; 32(12): 1236-1241.
14. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2014; 370(12): 1101-1110.
15. Janssen. Imbruvica 140 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
16. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)**Externe Sachverständige**

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.