

IQWiG-Berichte – Nr. 469

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

Dossierbewertung

Auftrag: A16-64
Version: 1.1
Stand: 05.01.2017

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:

04.10.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-64

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:

- Andreas Hüttmann, Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ana Liberman
- Christiane Balg
- Moritz Felsch
- Wolfram Groß
- Thomas Kaiser
- Regine Potthast
- Dorothea Sow

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

Keywords: Idelalisib, Rituximab, Ofatumumab, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, 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	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Fragestellung 1a: erwachsene vorbehandelte Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1a)	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1a)	10
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen (Fragestellung 1a)	11
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1a).....	11
2.4 Fragestellung 1b: erwachsene vorbehandelte Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	11
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1b)	11
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b).....	12
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b).....	12
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1b).....	12
2.5 Fragestellung 2: erwachsene nicht vorbehandelte Patienten mit CLL und Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind	13
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	13
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	14
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	15
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	15
2.5.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	15
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	17
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	17
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	18
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	18

2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	19
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	19
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	19
2.6.2.3.2	Studienpool	22
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	22
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	22
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	22
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	23
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	23
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	24
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	24
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	24
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	25
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	25
3	Kosten der Therapie	26
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	26
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	26
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	26
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	28
3.2.1	Behandlungsdauer	29
3.2.2	Verbrauch	31
3.2.3	Kosten.....	31
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	31

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	32
3.2.6	Versorgungsanteile	32
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	33
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	34
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	34
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	36
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
5	Literatur	40
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idelalisib.....	4
Tabelle 3: Idelalisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idelalisib.....	8
Tabelle 5: Idelalisib – vom pU vorgelegte Daten	9
Tabelle 6: Idelalisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 7: Idelalisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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 für das im September 2016 neu zugelassene Anwendungsgebiet gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2016 übermittelt.

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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

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 und ein 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idelalisib für das im September 2016 neu zugelassene Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem im September 2016 neu zugelassenen Anwendungsgebiet. Dabei handelt es sich um die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) in folgenden Indikationen:

- in Kombination mit Ofatumumab bei Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, sowie
- in Kombination mit Ofatumumab oder Rituximab als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

Gemäß der Zulassung von Idelalisib unterscheidet der G-BA 2 Teilanwendungsgebiete: vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1) und nicht vorbehandelte Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation (Fragestellung 2). Die Population der vorbehandelten Patienten unterteilt der G-BA nochmals in 2 Teilpopulationen (Fragestellungen 1a und 1b).

Die Fragestellungen sowie die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idelalisib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben		
1a	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab) ^b	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt
1b	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab) ^b	Ibrutinib oder Best supportive Care ^c
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL		
2	Erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab)	Best supportive Care ^c
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Die Kombination Idelalisib + Rituximab ist nicht von der Änderung des Anwendungsgebiets betroffen und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

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

Übergreifend für die Fragestellung 1 stellt der pU die Studie GS-US-312-0119 (Idelalisib + Ofatumumab vs. Ofatumumab) dar, ohne diese zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen. Nach Einschätzung des pU kann die Patientenpopulation der Studie GS-US-312-0119 weder vollständig der Fragestellung 1a noch der Fragestellung 1b zugeordnet werden. Entsprechend legt der pU keine zusätzlichen Analysen vor, die diesen Punkt adressieren. Davon unabhängig ist die Studie GS-US-312-0119 für Fragestellung 1a bereits deshalb nicht relevant, weil die Vergleichstherapie (Ofatumumab) nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

Insgesamt legt der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib bei erwachsenen vorbehandelten Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, vor.

Daraus ergibt sich für Fragestellung 1a kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Wie auch zur Fragestellung 1a stellt der pU die Studie GS-US-312-0119 (Idelalisib + Ofatumumab vs. Ofatumumab) übergreifend für beide Fragestellungen 1a und 1b dar, ohne diese zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen. Entsprechend legt der pU auch für Fragestellung 1b keine zusätzlichen Analysen vor, allerdings entspricht die in der Studie gewählte Vergleichstherapie auch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Insgesamt legt der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib bei erwachsenen vorbehandelten Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, vor.

Daraus ergibt sich für Fragestellung 1b kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Erwachsene nicht vorbehandelte Patienten mit CLL und Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind

Der pU identifiziert für die Fragestellung 2 keine randomisierten kontrollierten Studien und legt eine einarmige Studie 101-08 sowie die zugehörige Extensionsstudie vor.

Zusätzlich berücksichtigt der pU die Ergebnisse von Subgruppenanalysen der Patienten mit einer 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aus den beiden Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119, die jedoch nur bei vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden.

Studie 101-08

In die einarmige Phase-II-Studie 101-08 wurden therapienaive Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom eingeschlossen. Die Patienten erhielten in der Studie Idelalisib in Kombination mit Rituximab.

Die Studie 101-08 erlaubt als einarmige Studie isoliert keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (BSC). Davon unabhängig geht aus den Einschlusskriterien der Studie 101-08 nicht hervor, dass ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, für die keine andere Therapie als Idelalisib geeignet ist (Zulassungsvoraussetzung für Idelalisib). Die Studie ist somit für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant.

Subgruppenanalysen der Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119

Der pU zieht die Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation aus den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119 für die Ableitung des Zusatznutzens heran. In den beiden Studien wurden jedoch ausschließlich vorbehandelte Patienten untersucht. Da die Patienten zudem in den Vergleichsarmen der beiden Studien Rituximab (Studie GS-US-312-0116) bzw. Ofatumumab (Studie GS-US-312-0119) erhalten haben, kann davon ausgegangen werden, dass die eingeschlossenen Patienten für andere Therapien außer Idelalisib geeignet waren. Auch aus diesem Grund sind die beiden Studien für Fragestellung 2 nicht geeignet.

Insgesamt legt der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib bei erwachsenen nicht vorbehandelten Patienten mit CLL und Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind, vor.

Daraus ergibt sich für Fragestellung 2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Idelalisib werden im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der dargestellten Ergebnisse bewertet. Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib.

Tabelle 3: Idelalisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben			
1a	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab)	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab)	Ibrutinib oder Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL			
2	Erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab)	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem im September 2016 neu zugelassenen Anwendungsgebiet. Dabei handelt es sich um die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) in folgenden Indikationen:

- in Kombination mit Ofatumumab bei Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, sowie
- in Kombination mit Ofatumumab oder Rituximab als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

Gemäß der Zulassung von Idelalisib unterscheidet der G-BA 2 Teilanwendungsgebiete: vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1) und nicht vorbehandelte Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation (Fragestellung 2). Die Population der vorbehandelten Patienten unterteilt der G-BA nochmals in 2 Teilpopulationen (Fragestellungen 1a und 1b, siehe Tabelle 4).

Die Fragestellungen sowie die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idelalisib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben		
1a	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab) ^b	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt
1b	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab) ^b	Ibrutinib oder Best supportive Care ^c
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL		
2	Erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab)	Best supportive Care ^c
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Die Kombination Idelalisib + Rituximab ist nicht von der Änderung des Anwendungsgebiets betroffen und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung. c: 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</p>		

Der pU betrachtet für die Fragestellungen 1a und 1b neben der Kombination Idelalisib + Ofatumumab zusätzlich auch die Kombination Idelalisib + Rituximab. Letztere ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 1a weicht der pU von der Definition des G-BA ab und definiert eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus ohne weitere Konkretisierung als Vergleichstherapie. Dem wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1).

Für die Fragestellungen 1b und 2 schließt sich der pU den jeweiligen vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien an.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Der pU legt zu 2 der 3 Fragestellungen Daten vor. Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Idelalisib – vom pU vorgelegte Daten

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU	
Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben			
1a	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab)	keine Daten	Studie GS-US-312-0119 (Idelalisib + Ofatumumab vs. Ofatumumab) Vom pU übergreifend für Fragestellung 1 dargestellt, aber nach Angaben des pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens für Fragestellung 1a oder 1b geeignet
1b	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab)	keine Daten	
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL			
2	Erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab)	Studie 101-08 ^a (einarmlige Studie zur Therapie mit Idelalisib + Rituximab) Subgruppenanalysen der Studien GS-US-312-0116 (Idelalisib + Rituximab vs. Rituximab) und GS-US-312-0119 (Idelalisib + Ofatumumab vs. Ofatumumab)	
a: in die Analysen der Studie 101-08 wurden teilweise die Ergebnisse aus der Extensionsstudie 101-99 einbezogen CLL: chronische lymphatische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

2.3 Fragestellung 1a: erwachsene vorbehandelte 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:

- Studienliste zu Idelalisib (Stand zum 27.07.2016)
- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 26.07.2016)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 27.07.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 20.10.2016)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die Fragestellung 1a keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Idelalisib + Ofatumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert der pU zusätzlich die Studie GS-US-312-0119 [3]. Die Studie GS-US-312-0119 ist eine, randomisierte unverblindete Phase-3-Studie zum Vergleich von Idelalisib + Ofatumumab mit Ofatumumab. Eingeschlossen wurden erwachsene, vorbehandelte Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL, die eine Progression innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie erlitten hatten. Nach Einschätzung des pU kann die Patientenpopulation der Studie weder vollständig der Fragestellung 1a noch der Fragestellung 1b zugeordnet werden, da eine verlässliche Unterteilung der Studienpopulation in Patienten, für die eine Chemotherapie geeignet bzw. nicht geeignet ist, nicht möglich sei. Entsprechend legt der pU keine zusätzlichen Analysen vor, die diesen Punkt adressieren. Davon unabhängig ist die Studie GS-US-312-0119 für Fragestellung 1a bereits deshalb nicht relevant, weil die Vergleichstherapie (Ofatumumab) nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1a)

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib + Ofatumumab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idelalisib + Ofatumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen (Fragestellung 1a)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib + Ofatumumab für erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Idelalisib + Ofatumumab ist für diese Patienten daher 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 diese Fragestellung keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung 1b: erwachsene vorbehandelte 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:

- Studienliste zu Idelalisib (Stand zum 27.07.2016)
- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 26.07.2016)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 27.07.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 26.07.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.07.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 20.10.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU legt dem gegenüber die Studie GS-US-312-0116 [4] vor. In dieser Studie wurde die Kombination von Idelalisib und Rituximab untersucht. Diese Kombination ist jedoch bei vorbehandelten Patienten nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Wie auch zur Fragestellung 1a identifiziert der pU zusätzlich die Studie GS-US-312-0119 zum Vergleich von Idelalisib + Ofatumumab mit Ofatumumab. Nach Einschätzung des pU kann die Patientenpopulation der Studie weder vollständig der Fragestellung 1a noch der Fragestellung 1b zugeordnet werden. Entsprechend legt der pU auch für Fragestellung 1b

keine zusätzlichen Analysen vor, allerdings entspricht die in der Studie gewählte Vergleichstherapie auch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b)

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

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib + Ofatumumab 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 + Ofatumumab ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Grundlage der vorgelegten Evidenz zur Kombination von Idelalisib und Rituximab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1b)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Fragestellung 2: erwachsene nicht vorbehandelte Patienten mit CLL und Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Idelalisib (Stand zum 27.07.2016)
- bibliografische Recherche zu Idelalisib (letzte Suche am 26.07.2016)
- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 27.07.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Idelalisib (letzte Suche am 20.10.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Da der pU für die Fragestellung 2 keine RCT identifiziert hat, dehnt er die Suche auf nichtrandomisierte Studien aus. Mittels dieser erweiterten Suche identifiziert der pU die einarmige Studie 101-08 [5], die er bereits für die Erstbewertung von Idelalisib vorgelegt hat, sowie die zugehörige Extensionsstudie.

Zusätzlich berücksichtigt der pU die Ergebnisse von Subgruppenanalysen der Patienten mit einer 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aus den beiden Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119, die jedoch nur bei vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden.

Studie 101-08

In die einarmige Phase-II-Studie 101-08 wurden therapienaive Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom eingeschlossen. Die Patienten erhielten in den ersten 8 Wochen Idelalisib in Kombination mit Rituximab, danach wurde Idelalisib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen bis zu maximal 48 Wochen verabreicht. Um weiterhin Idelalisib zu erhalten, konnten diejenigen Patienten, die alle 12 Zyklen der Studie 101-08 abgeschlossen hatten, an der Extensionsstudie 101-99 teilnehmen.

Aus der Studie 101-08 analysiert der pU die Daten von 9 therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation (14 % der Gesamtpopulation). Dabei sind teilweise Daten aus der Extensionsstudie 101-99 eingegangen.

Die Studie 101-08 erlaubt als einarmige Studie isoliert keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (BSC). Daten zur Vergleichstherapie legt der pU nicht vor. Davon unabhängig geht aus den Einschlusskriterien der Studie 101-08 nicht hervor, dass

ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, für die außer Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab keine anderen Therapien geeignet sind (beispielsweise explizit Patienten mit Ibrutinib-Kontraindikation). Die Studie ist somit für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant.

Subgruppenanalysen der Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119

Der pU zieht die Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation aus den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119 für die Ableitung des Zusatznutzens heran. In den beiden Studien wurden vorbehandelte Patienten untersucht. Diese Studien sind daher für die vorliegende Fragestellung 2 (Erstlinientherapie) nicht relevant.

Mit Verweis auf den Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [6] zu Idelalisib sowie ein Konzeptpapier der EMA zur Extrapolation von Studienergebnissen [7] merkt der pU jedoch an, dass von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation aus den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119 (vorbehandelte Patienten) auf die nicht vorbehandelten Patienten ausgegangen werden kann. Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse muss in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher oder plausibel nachgewiesen werden, dass die Effekte patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall die unterschiedliche Vorbehandlung) beeinflusst werden. Eine solche Darstellung findet sich jedoch weder in den genannten Dokumenten der EMA, noch legt der pU diese vor.

Zudem beziehen sich die Aussagen der EMA auf einen Zeitpunkt, zu dem das Anwendungsgebiet noch breiter gefasst war (Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist) und somit nicht auf die Zielpopulation der Fragestellung 2 der vorliegenden Bewertung (Patienten, für die keine andere Therapie geeignet ist). Da die Patienten in den Vergleichsarmen der beiden Studien Rituximab (Studie GS-US-312-0116) bzw. Ofatumumab (Studie GS-US-312-0119) erhalten haben, kann jedoch im Gegenteil davon ausgegangen werden, dass die eingeschlossenen Patienten für andere Therapien außer Idelalisib geeignet waren.

Insgesamt ist die vom pU für die Fragestellung 2 vorgelegte Evidenz für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht relevant.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU hat für die Fragestellung 2 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib + Rituximab oder Idelalisib + Ofatumumab vorgelegt.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idelalisib + Rituximab oder Idelalisib + Ofatumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib + Rituximab oder Idelalisib + Ofatumumab für unvorbehandelte Patienten mit CLL mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind, hat der pU keine relevanten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Idelalisib + Rituximab oder Idelalisib + Ofatumumab ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Idelalisib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 6 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Idelalisib.

Tabelle 6: Idelalisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben			
1a	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab)	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab)	Ibrutinib oder Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL			
2	Erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab)	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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</p>			

Ein Zusatznutzen von Idelalisib ist für keine der 3 Fragestellungen belegt, da der pU für keine der Fragestellungen geeignete Daten vorgelegt hat.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Fragestellungen 1b und 2 jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 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.

Fragestellung 1a

Für Patienten mit vorbehandelter rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1a), benennt der pU 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 festgelegt hat.

Der pU begründet diese Abweichung damit, dass gerade bei mehrfach vortherafierten Patienten, die zumeist ein höheres Alter, Komorbiditäten und vermehrt genetische Veränderungen aufweisen, der individualisierte Charakter einer Therapie nicht vernachlässigt werden darf. Somit seien Chemoimmuntherapien, Immuntherapien, Chemotherapien und Therapien mit neuen zielgerichteten Substanzen einzuschließen. Es ist richtig, dass aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes der CLL eine Therapie patientenindividuell eingesetzt werden soll. Dies ist in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch berücksichtigt worden. Bei der Patientenpopulation der Fragestellung 1a handelt es sich – in Abgrenzung zu Fragestellung 1b – jedoch explizit um die Patientengruppe, für die eine Chemotherapie angezeigt ist. Diese Komponente ist für die Vergleichstherapie für Fragestellung 1a daher zwingend erforderlich. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher der Festlegung des G-BA (patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie; bevorzugt in Kombination mit Rituximab) gefolgt.

Fragestellung 1b und Fragestellung 2

Für die Fragestellung 1b (Patienten mit vorbehandelter rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist) und die Fragestellung 2 (Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind) benennt der pU in Übereinstimmung mit dem G-BA BSC oder Ibrutinib (Fragestellung 1b) bzw. BSC (Fragestellung 2) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Idelalisib in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) bei erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, zu bewerten. Gemäß den Angaben des pU soll die Bewertung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) und Lebensqualität vorgenommen.

Der Fragestellung des pU wird teilweise nicht gefolgt. Für vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1a und 1b) ist in der vorliegenden Bewertung nur die Kombination Idelalisib + Ofatumumab relevant. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.

Für unvorbehandelte Patienten (Fragestellung 2) erfolgt die Bewertung entsprechend der Vorgehensweise des pU für beide Kombinationen: Idelalisib + Rituximab und Idelalisib + Ofatumumab.

Einschlusskriterien

Den vom pU festgelegten Einschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien wird bis auf folgende Punkte gefolgt.

Intervention

Der pU gibt an, für die 3 Fragestellungen Studien mit der Intervention Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab einzuschließen. Wie oben beschrieben, sind für die Fragestellungen 1a und 1b ausschließlich Studien mit der Intervention Idelalisib + Ofatumumab für die vorliegende Bewertung relevant (siehe Abschnitt 2.2).

Vergleichstherapie

In den Einschlusskriterien für Fragestellung 1a definiert der pU eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus als Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der pU schließt für die Fragestellung 1a in seine Bewertung selbst keine relevante Evidenz ein, daher wird auf eine Kommentierung dieser Abweichung verzichtet (vgl. Abschnitt 2.6.1).

Studientyp

Der pU erläutert, dass RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, sofern diese methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden.

Er weist darauf hin, dass für die frühe Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe grundsätzlich die Zulassungsstudien anzuführen sind. Somit sollen RCT sowie im Sinne der besten verfügbaren Evidenz auch Studien eines geringeren Evidenzlevels berücksichtigt werden, insbesondere dann, wenn RCT nicht zur Verfügung stehen. Der tabellarischen Übersicht der prädefinierten Einschlusskriterien des pU (Modul 4 A; Tabellen 4-3 und 4-4) ist zu entnehmen, dass der pU für die Fragestellungen 1a und 1b ausschließlich RCT und für die Fragestellung 2 Studien der bestverfügbaren Evidenz einschließt. Dieses unterschiedliche Vorgehen je nach Fragestellung wird vom pU nicht begründet.

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.

2.6.2.2 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 + Ofatumumab für die Fragestellungen 1a und 1b bzw. für Idelalisib + Rituximab und Idelalisib + Ofatumumab für die Fragestellung 2 jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.2 bis 2.5 der vorliegenden Nutzenbewertung), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht weiter kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 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.

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.

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.

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.

Weitere Untersuchungen (Fragestellung 2)

Der pU führt zu Fragestellung 2 eine separate bibliografische Recherche nach nicht randomisierten Studien zu Idelalisib durch.

Für die Suche in Studienregistern wurde eine gemeinsame Suche für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen zu Idelalisib durchgeführt. Die Überprüfung dieser Suche in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU keine Informationsbeschaffung durchgeführt.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zum zu bewertenden Arzneimittel unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zu den weiteren Untersuchungen durch, allerdings nur für das zu bewertende Arzneimittel.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses zum zu bewertenden Arzneimittel sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu Idelalisib 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.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU keine Informationsbeschaffung durchgeführt. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit wurde deshalb verzichtet.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Insgesamt liegen keine geeigneten Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abschnitte 2.3 bis 2.5 der vorliegenden Nutzenbewertung).

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib + Ofatumumab für die Fragestellungen 1a und 1b bzw. von Idelalisib + Rituximab oder Idelalisib + Ofatumumab für die Fragestellung 2 jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Angaben des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.6.2.5 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.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden im Abschnitt „Weitere Unterlagen“ keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Idelalisib herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU präsentiert im Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) die einarmige Studie 101-08 in deren Analysen teilweise Ergebnisse der Extensionsstudie 101-99 eingingen. Diese Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.5. Daher werden die Angaben des pU nicht kommentiert.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 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 Angaben auf die von ihm herangezogenen Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117 zum Vergleich von Idelalisib + Rituximab vs. Rituximab. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib + Ofatumumab nicht relevant (siehe Abschnitt 2.4).

Für die Fragestellung 2 bezieht sich der pU auf die von ihm herangezogene einarmige Studie 101-08 und die Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation aus den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119. Die vom pU genannte Evidenz ist nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib + Rituximab oder Idelalisib + Ofatumumab (siehe Abschnitt 2.4).

2.6.2.8.2 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.

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

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

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

Für die Fragestellung 1b leitet der pU auf Grundlage der Studien GS-US-312-0116 sowie deren Extensionsstudie GS-US-312-0117 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Idelalisib ab, ohne nach den Kombinationspartnern Rituximab und Ofatumumab zu differenzieren. Aus seiner Sicht hat der Beschluss des G-BA vom 15. September 2016 [8] weiterhin Bestand. Inwieweit die Ergebnisse dieser Studien, in denen die Kombination Idelalisib + Rituximab untersucht wird, auf Idelalisib + Ofatumumab übertragbar sind, thematisiert der pU dabei nicht.

Der vom pU genannte gültige Beschluss des G-BA [9] betrifft allein die Kombination Idelalisib + Rituximab. Diese Kombination ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung (siehe Abschnitt 2.2). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich die Kombination Idelalisib + Ofatumumab relevant. Für diese Kombination legt der pU jedoch keine geeignete Evidenz vor, um den Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Aus diesem Grund wird dem Vorgehen des pU bei der Bestimmung des Zusatznutzens für die Fragestellung 1b nicht gefolgt. Für Patienten mit vorbehandelter rezidivierender oder refraktärer CLL, für die keine Chemotherapie angezeigt ist, ist der Zusatznutzen von Idelalisib + Ofatumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und Vorliegen einer 17-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind

Für die Fragestellung 2 leitet der pU auf Grundlage der Studie 101-08, deren Extensionsstudie 101-99 sowie den Ergebnissen für die Subgruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation aus den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Idelalisib ab. Auch für diese Fragestellung differenziert der pU weder die Evidenz noch den Zusatznutzen nach Kombinationspartnern.

Die vom pU genannte Evidenz ist für die Bestimmung des Zusatznutzens von Idelalisib + Rituximab oder Idelalisib + Ofatumumab nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.5.1). Somit ist der Zusatznutzen von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bei Vorliegen einer 17-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind (Fragestellung 2), nicht belegt.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

2.6.2.9.2 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. Die Studie 101-08 ist für die vorliegende Bewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.5). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

2.6.2.9.3 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.

2.6.2.9.4 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 chronische lymphatische Leukämie (CLL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der aktuellen Fachinformation von Idelalisib [10]. Laut Fachinformation ist Idelalisib in Kombination mit Rituximab und nun auch in Kombination mit Ofatumumab zugelassen. Die Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit CLL:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (Anwendungsgebiet 1), oder
- bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind und bei denen Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab als Erstlinientherapie angewendet wird (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:

- 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

Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung ist in Anwendungsgebiet 1 lediglich die Kombination von Idelalisib mit Ofatumumab, da diese neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Für das neu definierte Anwendungsgebiet 2 hingegen bezieht sich die Bewertung auf Idelalisib sowohl in Kombination mit Rituximab als auch in Kombination mit Ofatumumab.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen innerhalb der Erkrankung der CLL. Diese sollen zu langanhaltenden Remissionen führen, zielgerichtet wirksam und gut verträglich sein sowie mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergehen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet 1 auf die Zahlen im Beschluss des G-BA zu Idelalisib aus dem Jahr 2015

[11]. Demnach beziffert er die Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, mit 2000 bis 7500 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 zunächst Daten aus einer Befragung verschiedener Behandlungszentren aus dem Jahr 2011 von Zoellner et al. heran [12]. Darin wurde der Allgemeinzustand von Patienten mit CLL vom behandelnden Arzt bewertet. Der pU ermittelt einen Anteil der fitten Patienten („go go“) von 58 % bis 67 % und geht davon aus, dass bei diesen eine Chemotherapie angezeigt ist. Dementsprechend ergibt sich für den pU ein Anteil der übrigen Patienten („slow go“ und „no go“) von 33 % bis 42 %, für die er annimmt, dass keine Chemotherapie angezeigt ist. Zusätzlich zu dieser ersten Quelle bezieht der pU bei der Anteilsbestimmung Angaben aus dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 mit ein [13,14]. Demnach ergibt sich für vorbehandelte Patienten mit CLL ein Anteil von 75 % in Teilpopulation 1a und ein Anteil von 25 % in Teilpopulation 1b.

Der pU leitet aus den beiden genannten Quellen Spannen der Anteile von 58 % bis 75 % für Teilpopulation 1a und von 25 % bis 42 % für Teilpopulation 1b ab. So ergeben sich in der vorbehandelten Population (Anwendungsgebiet 1) 1160 bis 5625 Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1a) und 500 bis 3150 Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b).

Der pU verweist bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation in Anwendungsgebiet 2 (Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind) unter anderem auf den Beschluss des G-BA zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 [13]. Diesem lag das Anwendungsgebiet der damaligen Fachinformation zugrunde (Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind). Basierend auf dem Beschluss geht der pU von einer Anzahl von 200 bis 300 Patienten in Anwendungsgebiet 2 aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Spanne zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet 1 aus dem Beschluss des G-BA im Jahr 2015 ist nachvollziehbar. Die Zahlen sind jedoch weiterhin mit Unsicherheit behaftet.

Zur Berechnung der Anteile der Patienten in Teilpopulation 1a (Chemotherapie angezeigt) und Teilpopulation 1b (Chemotherapie nicht angezeigt) greift der pU auf 2 verschiedene Quellen zurück.

Die aus der Publikation Zoellner et al. 2011 [12] entnommenen Anteile (58 % für Teilpopulation 1a bzw. 42 % für Teilpopulation 1b) sind mit Unsicherheit in nicht

quantifizierbarem Ausmaß behaftet. Zum einen ist die Operationalisierung der Gruppe, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, in Form der Patienten mit dem Allgemeinzustand „slow go“ oder „no go“ nicht nachzuvollziehen. Denn die vom pU selbst zitierten Leitlinien [15] und Publikationen [16] empfehlen in der Zweitlinientherapie für Patienten mit einem Spätrezidiv und einem Allgemeinzustand „slow go“ unter anderem eine Chemotherapie. Zum anderen liegt eine aktuelle Publikation von Zoellner et al. aus dem Jahr 2016 [17] vor, aus der nun ersichtlich ist, dass die Bewertung des Gesundheitszustandes und somit die Anteilsermittlung der Patienten mit einem bestimmten Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfolgte. Im betrachteten Anwendungsgebiet 1 sind jedoch vorbehandelte Patienten zu betrachten.

Die im abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 [13,14] verwendeten Anteile (75 % für Teilpopulation 1a bzw. 25 % für Teilpopulation 1b) werden nach wie vor als Annäherung angesehen. Daraus ergibt sich in Anwendungsgebiet 1 eine ungefähre Anzahl von 1500 bis 5625 Patienten in Teilpopulation 1a und von 500 bis 1875 Patienten in Teilpopulation 1b.

Für die Bestimmung der Patientenzahl in Anwendungsgebiet 2 verweist der pU auf den Beschluss zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 [13]. Darin wurde die Patientenzahl für unvorbehandelte Patienten angegeben, die eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist. Gemäß dem Beschluss kommt für diese Population Ibrutinib als mögliche Therapieoption infrage. Für die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes 2 ist von einer wesentlich geringeren Patientenzahl als 200 bis 300 Patienten auszugehen, da dieses Anwendungsgebiet sich auf Patienten bezieht, für die in der Erstlinie keine andere Therapie (auch nicht Ibrutinib) angezeigt ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

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

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.5 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.

Laut Fachinformation ist Idelalisib in Kombination mit Rituximab und nun auch in Kombination mit Ofatumumab zugelassen [10]. Gegenstand der vorliegenden

Dossierbewertung ist in Anwendungsgebiet 1 (erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben) lediglich die Kombination von Idelalisib mit Ofatumumab, da diese neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Für das neu definierte Anwendungsgebiet 2 (Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind) bezieht sich die Bewertung hingegen auf Idelalisib sowohl in Kombination mit Rituximab als auch in Kombination mit Ofatumumab.

Für Anwendungsgebiet 1 ergeben sich aus der Bestimmung des G-BA die folgenden Teilpopulationen, denen unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zuzuordnen 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 für Teilpopulation 1a von der Festlegung des G-BA ab, indem er eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Er weist Kosten für 20 verschiedene Regime aus. Davon werden beispielhaft die Therapieschemata Bendamustin mit Rituximab² sowie Fludarabin, Cyclophosphamid mit Rituximab und Chlorambucil mit Rituximab bewertet. Diese entsprechen gleichzeitig den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet 2 ist Best supportive Care.

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 Ofatumumab oder Rituximab

Laut aktueller Fachinformation soll die Behandlung mit Idelalisib „fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt“ [10]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus. Dies ist plausibel, da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist.

² Analog zur Dossierbewertung von A16-60 Ibrutinib im gleichen Anwendungsgebiet erfolgt die Bewertung der Kosten der Kombination von Bendamustin mit Rituximab unter dem Vorbehalt des fraglichen Zulassungsstatus der genannten Kombination in der Zweitlinientherapie.

Idelalisib ist laut Fachinformation in Kombination mit Ofatumumab oder Rituximab anzuwenden [10].

Der pU gibt an, dass die Behandlung mit Ofatumumab in 12 Infusionen erfolgt. Bei der ersten Infusion werden 300 mg verabreicht, ab der 2. Infusion erfolgt eine Gabe von 1000 mg. Ofatumumab wird anfänglich wöchentlich, die letzten 4 Dosen mit einem 4-wöchentlichen Abstand appliziert (vergleiche Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften [10]).

Laut pU wird Rituximab in 8 Behandlungszyklen verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) und beträgt im ersten Zyklus 375 mg/m² KOF und ab dem 2. Zyklus 500 mg/m² KOF (vergleiche Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften [10]).

Bendamustin und Rituximab

Der pU verwendet die Behandlungsdauer und das Therapieschema aus der Studie von Fischer et al. 2011 [18]. Die Therapie umfasst 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Jeweils an den Tagen 1 und 2 wird Bendamustin in einer Dosierung von 70 mg/m² KOF intravenös appliziert. Die Gabe von Rituximab erfolgt an Tag 0 des ersten Zyklus in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF und jeweils an Tag 1 der folgenden Zyklen in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF.

Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab

Der pU zieht zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Therapieschemas die Studie von Robak et al. 2010 heran [19]. Die Behandlung besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Fludarabin (25 mg/m² KOF) und Cyclophosphamid (250 mg/m² KOF) werden jeweils an Tag 1 bis 3 eines Zyklus intravenös verabreicht. Die Gabe von Rituximab erfolgt im ersten Zyklus an Tag 0 mit einer Dosierung von 375 mg/m² KOF und ab dem 2. Zyklus jeweils an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF.

Chlorambucil und Rituximab

Die Behandlungsdauer und das Behandlungsschema entnimmt der pU der Studie von Goede et al. 2014 [20]. Die Therapie besteht aus 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Patienten erhalten Chlorambucil oral (0,5 mg/kg Körpergewicht) an den Tagen 1 und 15 eines Zyklus. Rituximab wird an Tag 1 eines Zyklus verabreicht (375 mg/m² KOF im ersten Zyklus, 500 mg/m² KOF ab dem 2. Zyklus).

Ibrutinib

Laut Fachinformation soll die Behandlung mit Ibrutinib „bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden“ [21]. Der pU nimmt eine kontinuierliche Behandlungsdauer an. Dies ist plausibel, weil 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 [10,21]. Die empfohlene tägliche Dosis für Idelalisib beträgt 300 mg (entspricht 2 Filmtabletten mit jeweils 150 mg). Für Ibrutinib empfiehlt sich eine tägliche Dosis von 420 mg (entspricht 3 Kapseln mit jeweils 140 mg).

Für die intravenöse Gabe von Ofatumumab und Rituximab (jeweils in der Kombination mit Idelalisib) entnimmt der pU den Verbrauch der Fachinformation von Idelalisib [10].

Der Verbrauch der intravenös verabreichten Arzneimittel Bendamustin, Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab richtet sich nach der Körperoberfläche, die der pU anhand der Dubois-Formel und den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 korrekt berechnet [22].

Die Dosis der oralen Applikation von Chlorambucil richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU berechnet den Verbrauch korrekt mithilfe des durchschnittlichen Körpergewichts gemäß der Daten des Mikrozensus aus dem Jahr 2013 [22].

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 von den Jahrestherapiekosten bestimmen. Deswegen ist anhand der Angaben des pU nicht ersichtlich, ob bei den parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln ein Verwurf Berücksichtigung findet. Ebenso lässt sich für diese nicht feststellen, welche Anzahl an Packungen pro Jahr zugrunde gelegt wird.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2016 wieder. Der pU berücksichtigt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

Der pU setzt zur Ermittlung der Arzneimittelkosten von Bendamustin eine Packungsgröße mit 5 Flaschen zu je 25 mg Wirkstoff an. Dabei berücksichtigt er nicht das wirtschaftlichste Präparat.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Ibrutinib setzt der pU eine Packungsgröße mit 90 Hartkapseln an, obwohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 120 Hartkapseln zur Verfügung steht. Dennoch sind die Arzneimittelkosten für Ibrutinib 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 Grund- und Zusatzpauschalen und für alle Therapieregime außer Ibrutinib die Kosten für eine Kontrazeption.

Der pU vernachlässigt die Kosten von einem Analgetikum / Antipyretikum bzw. Paracetamol und einem Antihistaminikum bei der Prämedikation von Rituximab bzw. Ofatumumab. Des Weiteren sind die Kosten für einige Blutparameter nicht mit aufgeführt.

Für Idelalisib setzt der pU sowohl in der Kombination mit Rituximab als auch mit Ofatumumab Kosten für die regelmäßige Überwachung auf eine Cytomegalievirus (CMV)-Infektion an, obwohl diese laut Fachinformation nur bei Patienten mit positiver CMV-Serologie zu Behandlungsbeginn oder anderen Hinweisen auf eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte empfohlen wird [10]. Der pU berücksichtigt hingegen nicht die für alle Patienten empfohlene Prophylaxe gegen eine Pneumocystis jirovecii Pneumonie.

Der pU setzt für Ofatumumab die Kosten der praxisklinischen Betreuung von mehr als 4 Stunden an, während er bei den anderen intravenösen Therapien von einer kürzeren Betreuung ausgeht.

Es fehlen die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß 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 gemäß 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 von den Jahrestherapiekosten bestimmen. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab, für Ibrutinib und für Bendamustin in Kombination mit Rituximab sind in der Größenordnung plausibel. Für Idelalisib in Kombination mit Rituximab sowie für die Regime Fludarabin, Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab und Chlorambucil in Kombination mit Rituximab ergibt sich nach eigenen Berechnungen jeweils eine geringe Unterschätzung der Arzneimittelkosten.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 9.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für das Jahr 2016 von 1200 Patienten aus, die Idelalisib erhalten. Für die Jahre 2017 und 2018 erwartet er jeweils 1400 Patienten. Er begründet dies unter anderem mit Marktveränderungen, ohne weitere Details zu nennen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl an GKV-Patienten in Anwendungsgebiet 1 (erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben) sind mit Unsicherheit verbunden. Bei der 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) werden die Anteile von 75 % bzw. 25 % aus dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 [13,14] weiterhin als Annäherung angesehen. Daraus ergibt sich eine ungefähre Anzahl von 1500 bis 5625 Patienten in Teilpopulation 1a und von 500 bis 1875 Patienten in Teilpopulation 1b. Für die weiteren vom pU angesetzten Anteile (58 % für Teilpopulation 1a bzw. 42 % für Teilpopulation 1b) liegt Unsicherheit in nicht quantifizierbarem Ausmaß vor.

Die vom pU angegebene Patientenzahl in Anwendungsgebiet 2 (Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind) ist als Überschätzung anzusehen, da sich diese auf ein breiteres Anwendungsgebiet bezieht (Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind).

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab, für Ibrutinib und für Bendamustin in Kombination mit Rituximab sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Idelalisib in Kombination mit Rituximab sowie für die Regime Fludarabin, Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab und Chlorambucil in Kombination mit Rituximab sind nach eigenen Berechnungen geringfügig unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar. Zusätzlich fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht darstellt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Für die vorbehandelten Patienten wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nur die Kombinationstherapie Idelalisib + Ofatumumab (Zulassungserweiterung) bewertet. Die Kombination Idelalisib + Rituximab ist von der Änderung des Anwendungsgebiets für vorbehandelte Patienten nicht betroffen und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU vorgelegten Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Idelalisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben			
1a	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab)	Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (in Kombination mit Ofatumumab)	Ibrutinib oder Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL			
2	Erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab)	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Idelalisib	1. erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, davon:	2000 bis 7500	Die vom pU angegebene Patientenzahl in Anwendungsgebiet 1 ist mit Unsicherheit behaftet. Eine Anzahl von 1500 bis 5625 Patienten für Teilpopulation 1a und von 500 bis 1875 Patienten für Teilpopulation 1b wird als Annäherung angesehen.
	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1a)	1160 bis 5625	
	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b)	500 bis 3150	
	2. erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind und bei denen Idelalisib als Erstlinientherapie angewendet wird	200 bis 300	Die vom pU angegebene Patientenzahl in Anwendungsgebiet 2 ist als Überschätzung anzusehen, da sich diese auf ein breiteres Anwendungsgebiet bezieht.
a: Angaben des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: 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 €	Kommentar
Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab		erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind und bei denen Idelalisib als Erstlinientherapie angewendet wird	91 401,22	Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten für Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab, für Ibrutinib und für B-R sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Idelalisib in Kombination mit Rituximab sowie für die Regime FC-R und Clb-R sind geringfügig unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, bis auf die angesetzten Pauschalen, überwiegend nachvollziehbar. Zusätzlich fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht darstellt.
Idelalisib in Kombination mit Rituximab		erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind und bei denen Idelalisib als Erstlinientherapie angewendet wird	85 929,49	
patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	B-R	erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	28 545,30	
	FC-R		25 374,60	
	Clb-R		22 767,81	
Ibrutinib		erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	84 771,17	
Best supportive Care		Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist und erwachsene Patienten bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind und bei denen Idelalisib als Erstlinientherapie angewendet wird	0 bis 342 634,36	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. B-R: Bendamustin und Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; Clb-R: Chlorambucil und Rituximab; FC-R: Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

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.

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:

- *Antibiotikaphylaxe gegen Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie für die Dauer der Behandlung mit Zydelig und über einen Zeitraum von zwei bis sechs Monaten nach Behandlungsende*
- *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]. 23.08.2016 [Zugriff: 31.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1243/VerfO_2016-03-17_iK-2016-08-23.pdf.
3. Gilead Sciences. Efficacy and safety of idelalisib (GS-1101; CAL-101) in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukemia: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.10.2016 [Zugriff: 21.11.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01659021>.
4. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014; 370(11): 997-1007.
5. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2015; 126(25): 2686-2694.
6. European Medicines Agency. Zydelig: European public assessment report [online]. 24.07.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf.
7. European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development [online]. 19.03.2013 [Zugriff: 25.11.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142358.pdf.
8. 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.
9. 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]. 21.04.2016 [Zugriff: 28.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2557/2016-04-21_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf.
10. Gilead. Zydelig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2016 [Zugriff: 21.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. 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. 2015.
12. 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]. LMU Klinikum der Universität München 2011.
13. 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; Ibrutinib [online]. 21.07.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212.pdf.
14. Janssen-Cilag. Ibrutinib (Imbruvica): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; chronische lymphatische Leukämie. 2016.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.
16. Seiler T, Wendtner CM. Moderne Therapiekonzepte bei chronischer lymphatischer Leukämie. Trillium Krebsmedizin 2015; 24(3): 163-168.
17. Zoellner AK, Höhler T, Fries S, Böhme A, Kiewe P, Kellermann L et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. Ann Hematol 2016; 95(6): 853-861.
18. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011; 29(26): 3559-3566.
19. 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.
20. 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.
21. Janssen. Imbruvica 140 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2016 [Zugriff: 21.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

22. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: 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

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Hüttmann, Andreas	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Leukämie- und Lymphomhilfe Metropolregion Rhein- Neckar	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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