

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

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. August 2016 (BAnz AT 29.09.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zur Nutzenbewertung von Idelalisib unter Fortgeltung der Angaben zu Anwendungsgebiet 3 in der Fassung des Beschlusses vom 19. März 2015 (BAnz AT 23.04.2015 B2) wie folgt gefasst:**

Idelalisib

Beschluss vom: 15. September 2016

In Kraft getreten am: 15. September 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2016):

Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), oder
- zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)]

| |
|--|
| 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|

Anwendungsgebiet 1:

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Teilpopulation 1a

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Teilpopulation 1b

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Anwendungsgebiet 2:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care (entsprechend der bereits initiierten Therapie)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Teilpopulation 1b

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

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie GS-US-312-0116 unter Einbeziehung von Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117):

| Endpunkt | Interventionsgruppe Idelalisib + Rituximab | | Kontrollgruppe Placebo + Rituximab | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|---|---|---------------------------------------|---|------------------------------------|
| | N | Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben (OS) | | | | | |
| Datenschnitt vom 9. Oktober 2013 ¹ | 110 | n.e. [n.e.; n.e.] 6 (5,5) | 110 | n.e. [12,8; n.e.] 20 (18,2) | 0,28 [0,11; 0,69] 0,003 |
| Datenschnitt vom 20. April 2014 ² | 110 | n.e. [n.e.; n.e.] 17 (15,5) | 110 | 20,8 [14,8; n.e.] 40 (36,4) | 0,34 [0,19; 0,60] < 0,001 |
| Gesamtüberleben (OS) der Subgruppe mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation | | | | | |
| Datenschnitt vom 9. Oktober 2013 ³ | 46 | n.e. [n.e.; n.e.] 2 (4,3) | 49 | n.e. [7,3; n.e.] 13 (26,5) | 0,14 [0,03; 0,64] k.A. |

¹ Daten aus: CHMP assessment report zu Idelalisib

² Daten aus: IQWiG-Addendum zum Auftrag A16-18

³ Daten aus: Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers

| Endpunkt | Interventionsgruppe Idelalisib + Rituximab | | Kontrollgruppe Placebo + Rituximab | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|---|---|---------------------------------------|---|------------------------------------|
| | N | Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert |
| Morbidität | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) | | | | | |
| Datenschnitt vom 9. Oktober 2013 ¹ | 110 | n.e. [10,7; n.e.] 16 (14,5) | 110 | 5,5 [3,8; 7,1] 59 (53,6) | 0,18 [0,10; 0,32] < 0,001 |
| Datenschnitt vom 20. April 2014 ³ | 110 | 19,4 [12,3; n.e.] 25 (22,7) | 110 | 6,5 [4,0; 7,3] 70 (63,6) | 0,15 [0,09; 0,24] < 0,001 |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) der Subgruppe mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation | | | | | |
| Datenschnitt vom 9. Oktober 2013 ¹ | 46 | n.e. [8,3; n.e.] 7 (15,2) | 49 | 4,0 [3,5; 5,7] 34 (69,4) | 0,16 [0,07; 0,37] k.A. |

| Endpunkt | Interventionsgruppe Idelalisib + Rituximab | | Kontrollgruppe Placebo + Rituximab | |
|---|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) |
| Nebenwirkungen¹ | | | | |
| Schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3 die bei ≥ 2% der Patienten auftraten | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z.B. Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie) | 110 | 34 (30,9) | 108 | 25 (23,1) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (z.B. Pneumonie, Pneumocystis-Pneumonie) | 110 | 31 (28,2) | 108 | 25 (23,1) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z.B. Dyspnoe, Pneumonitis) | 110 | 13 (11,8) | 108 | 11 (10,2) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Fatigue, Pyrexie) | 110 | 13 (11,8) | 108 | 12 (11,1) |
| Untersuchungen (z.B. Alaninaminotrans- ferase erhöht, Transaminasen erhöht) | 110 | 9 (8,2) | 108 | 5 (4,6) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe, Colitis) | 110 | 10 (9,1) | 108 | 2 (1,9) |
| Verletzungen, Vergiftungen, Komplikationen (z.B. Infusionsbedingte Reaktionen) | 110 | 0 | 108 | 5 (4,6) |
| Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.e.: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; vs.: versus | | | | |

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

Anwendungsgebiet 1:

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Teilpopulation 1a

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

ca. 1 500 bis 5 600 Patienten

Teilpopulation 1b

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

ca. 500 bis 1 900 Patienten

Anwendungsgebiet 2:

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

ca. 200 bis 300 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zydelig® (Wirkstoff: Idelalisib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Idelalisib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Der Hauptmetabolit von Idelalisib ist ein starker CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und CYP3A-Substraten kann deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärken oder verlängern. Die Begleitmedikation der Patienten ist entsprechend zu prüfen.

Es liegt ein Rote-Hand-Brief vom 22. August 2016 vor. Dieser enthält aktualisierte Empfehlungen zum Anwendungsgebiet und zur Vorbeugung von Infektionen (letzter Zugriff: 30. August 2016):

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-zydeliq2.pdf?__blob=publicationFile&v=3

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Anwendungsgebiet 1:

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Teilpopulation 1a

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Idelalisib | 55 513,82 € |
| Rituximab | 29 851,74 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 79,31 € |
| Gesamt | 85 444,87 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) | |
| Fludarabin | 2 004,12 € |
| Cyclophosphamid | 366,84 € |
| Rituximab | 22 304,78 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 64,85 € |
| Gesamt | 24 740,59 € |
| Bendamustin + Rituximab (BR) | |
| Bendamustin | 6 032,96 € |
| Rituximab | 22 304,78 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 64,85 € |
| Gesamt | 28 402,59 € |
| Chlorambucil + Rituximab (ClbR) | |
| Chlorambucil | 334,30 € |
| Rituximab | 22 304,78 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 64,85 € |
| Gesamt | 22 703,93 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

| Bezeichnung der Therapie | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|--|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | |
| Rituximab | 71 € | 1 | 8 | 568 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | |
| Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) | | | | |
| Fludarabin | 81 € | 3 | 18 | 1 458 € |
| Cyclophosphamid | 81 € | 3 | 18 | 1 458 € |
| Rituximab | 71 € | 1 | 6 | 426 € |
| Gesamt | | | | 3 342 € |
| Bendamustin + Rituximab (BR) | | | | |
| Bendamustin | 81 € | 2 | 12 | 972 € |
| Rituximab | 71 € | 1 | 6 | 426 € |
| Gesamt | | | | 1 398 € |
| Chlorambucil + Rituximab (ClbR) | | | | |
| Rituximab | 71 € | 1 | 6 | 426 € |

Teilpopulation 1b

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

und **Anwendungsgebiet 2:**

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Idelalisib | 55 513,82 € |
| Rituximab | 29 851,74 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 79,31 € |
| Gesamt | 85 444,87 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Ibrutinib | 84 385,35 € |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|---------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | |
| Rituximab | 71 € | 1 | 8 | 568 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | |
| | entfällt | | | |

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken