

# Anlage III

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	23. Januar 2015
Stellungnahme zu	Idelalisib, Nr. 267, A14-35, Version 1.0, 22.12.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie des Erwachsenen in der westlichen Welt mit einer Inzidenz von etwa 4 pro 100.000 (1). Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 72 Jahren (1). Laut Robert Koch-Institut (RKI) sind in Deutschland im Jahr 2010 etwa 11.500 Personen mit Leukämien diagnostiziert worden und mehr als ein Drittel davon waren Patienten mit CLL (2).</p> <p>Das follikuläre Lymphom (FL) ist eine Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und macht etwa 18 % der NHL bei Männern und etwa 24 % der NHL bei Frauen aus (2). Laut RKI gab es 2010 in Deutschland 16.000 NHL-Neuerkrankungen (2).</p> <p>Idelalisib ist ein oral einzunehmender Hemmstoff der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110<math>\delta</math> (PI3K <math>\delta</math>). Diese ist bei reifen B-Zell-Neoplasien wie der CLL und FL überaktiv und dient als wichtiges Enzym für die Synthese einer Reihe von „second messengers“. Hemmstoffe der PI3K <math>\delta</math> beeinflussen verschiedene Signaltransduktionswege, die Proliferation, Überleben, Homing und Retention maligner Zellen in Lymphknoten und Knochenmark vermitteln.</p> <p>Idelalisib wurde zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL in Kombination mit Rituximab. Die Patienten müssen zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben oder können Idelalisib bei Vorliegen der prognostisch ungünstigen genetischen Merkmale 17p-Deletion oder TP53-Mutation als Erstlinientherapie erhalten, wenn sie für eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet sind. Gleichzeitig wurde Idelalisib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit FL zugelassen, die bereits mit zwei vorausgegangenen Therapielinien behandelt wurden und deren Erkrankung refraktär ist (3).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewer- tung, S. I2–3, II2–3	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Es wurden die Indikationen für die beiden Entitäten CLL und FL getrennt betrachtet. Für die Indikation CLL wurde zwischen vorbehandelten Patienten und therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation unterschieden. Ferner wurde innerhalb der CLL-Gruppe zwischen rezidivierten und refraktären Patienten unterteilt (4). Diese wurden in vier Teilpopulationen unterteilt, je nachdem, ob eine antineoplastische Behandlung (Definition siehe Tabelle 1) bzw. Chemotherapie indiziert war oder nicht. So ergibt sich folgende Tabelle:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>Tabelle 1:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 571 450 635">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 571 817 635">Indikation</th> <th data-bbox="817 571 1182 635">ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 635 1182 667"><b>Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 667 1182 699"><b>Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer &gt; 6 Monate)</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 699 450 815">1a</td> <td data-bbox="450 699 817 815">Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="817 699 1182 815">Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 815 450 874">1b</td> <td data-bbox="450 815 817 874">Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="817 815 1182 874">best supportive care<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 874 1182 906"><b>Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 906 450 1023">1c</td> <td data-bbox="450 906 817 1023">Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist<sup>b</sup></td> <td data-bbox="817 906 1182 1023">patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1023 450 1110">1d</td> <td data-bbox="450 1023 817 1110">Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist<sup>b</sup></td> <td data-bbox="817 1023 1182 1110">best supportive care<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1110 1182 1169"><b>Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1169 450 1257">2</td> <td data-bbox="450 1169 817 1257">Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie ungeeignet ist</td> <td data-bbox="817 1169 1182 1257">best supportive care<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1257 1182 1329"><sup>a</sup> 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 data-bbox="315 1329 1182 1382"><sup>b</sup> Als „antineoplastische Therapie“ wird die Gesamtheit aller medikamentösen, gegen die CLL gerichteten Therapien verstanden.</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT	<b>Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL</b>			<b>Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer &gt; 6 Monate)</b>			1a	Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus.	1b	Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	best supportive care <sup>a</sup>	<b>Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)</b>			1c	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist <sup>b</sup>	patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	1d	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist <sup>b</sup>	best supportive care <sup>a</sup>	<b>Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation</b>			2	Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie ungeeignet ist	best supportive care <sup>a</sup>	
Fragestellung	Indikation	ZVT																														
<b>Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL</b>																																
<b>Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer &gt; 6 Monate)</b>																																
1a	Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus.																														
1b	Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	best supportive care <sup>a</sup>																														
<b>Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)</b>																																
1c	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist <sup>b</sup>	patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus																														
1d	Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist <sup>b</sup>	best supportive care <sup>a</sup>																														
<b>Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation</b>																																
2	Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie ungeeignet ist	best supportive care <sup>a</sup>																														

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ stimmt der Unterteilung von Gruppe 1 in vier Teilpopulationen nicht zu.</p> <p>Die Therapieoptionen, auch für ältere Patienten mit vorbehandelter CLL, sind vielfältig und orientieren sich an aktuellen Leitlinien (5;6) sowie individuellen Entscheidungen unter Berücksichtigung von beispielsweise Stadium der Erkrankung, (genetischen) Risikofaktoren, Allgemeinzustand (AZ) des Patienten, Verträglichkeit der medikamentösen Therapie bzw. Bestrahlung und natürlich dem Wunsch des Patienten. Die in Tabelle 1 genannten Gruppen, insbesondere Gruppe 1b und 1d, umfassen eine sehr heterogene Patientenpopulation, für die heute verschiedene zytotoxische, biologische (monoklonale Antikörper) und strahlentherapeutische Therapien zur Verfügung stehen. Dabei ist BSC immer Bestandteil der Behandlung.</p> <p>Deshalb stimmt die AkdÄ auch der ZVT in den Gruppen 1b, 1d und 2 nicht zu.</p> <p>Die vom G-BA gewählten Begriffe – „Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist“ bzw. „Erstlinientherapie bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist“ – sind ungenau und sollten präzisiert werden.</p> <p>Aus hämatologischer Sicht lautet die ZVT in den oben genannten drei Gruppen nicht BSC, sondern „patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsstatus“ und sollte sich an aktuellen Leitlinien orientieren. Die NCCN-Guidelines geben für die Gruppe 2 eindeutige Empfehlungen ab (NCCN-Guidelines NHL, S. 11–29, (6)). Auch für Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, existieren verschiedene medikamentöse Therapiealternativen. Bei Vorliegen einer ausgeprägten, subjektiv beeinträchtigenden Lymphadenopathie kommt auch die Strahlentherapie in Betracht. Eine BSC als alleinige Maßnahme ist nur für eine kleine Untergruppe der Patienten zu rechtfertigen – beispielweise für Patienten mit weit fortgeschrittener, gegenüber vorhandenen Therapieoptionen refraktärer CLL.</p> <p>In der Indikation FL stimmt die AkdÄ der ZVT zu.</p>	
IQWiG Dossier- bewer- tung, S. I12– 13, I17, I18–20, II2, I4–5	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Die AkdÄ folgt dem Vorgehen des IQWiG. Für die Indikation CLL ist nur die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 relevant (7).</p> <p>Für die Indikation FL konnten keine aussagekräftigen Studien eingeschlossen werden, da nur eine unkontrollierte klinische Prüfung der Phase II bei rezidiviertem indolentem NHL vorliegt, in der auch 75 Patienten mit FL mit Idelalisib behandelt wurden (8).</p> <p>Darüber hinaus existiert aber eine Vielzahl an klinischen Studien mit Idelalisib in Kombination mit Chemotherapie, deren Ergebnisse bisher (leider) nur als Abstract publiziert wurden (9) – mit Ausnahme einer Phase-I-Studie (10). Es ist unklar, weshalb diese</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daten nicht publiziert bzw. nicht in das Dossier des pU aufgenommen wurden.	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 114– 15	<p><b><u>Kritikpunkte am Studiendesign</u></b></p> <p>Bei der Studie GS-US-312-0116 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der Idelalisib plus Rituximab mit Rituximab plus Placebo verglichen wurde.</p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit vorbehandelter, erneut therapiebedürftiger CLL mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Behandlung der CLL, anhand bildgebender Verfahren (CT- bzw. MRT-Untersuchungen) messbarer Lymphadenopathie und Karnofsky-Index <math>\geq 40</math>. Die eingeschlossenen Patienten waren laut Studienprotokoll für eine zytotoxische Therapie nicht geeignet, und zwar aufgrund eines Cumulative-Illness-Rating-Score (CIRS) von <math>&gt; 6</math> und/oder einer Neutro-/Thrombopenie (meistens infolge der Myelotoxizität einer vorausgegangenen Chemotherapie) und/oder einer Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60</math> ml/min. Das alleinige Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion ist aus Sicht der AkdÄ kein Grund,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit CLL von einer (weiteren) zytotoxischen Therapie auszuschließen.</p> <p>Der CIRS wurde als ein Kriterium verwendet, um Patienten zu identifizieren, die nicht mehr mit zytotoxischen Therapien behandelt werden sollten. Da ein CIRS &gt; 6 aber bereits mit wenigen, für medikamentöse Therapieentscheidungen bei Patienten mit CLL irrelevanten Beeinträchtigungen zu erreichen ist, besteht aus Sicht der AkdÄ die Gefahr, dass Patienten ohne guten Grund eingeschlossen wurden.</p> <p>Dies soll im Folgenden kurz verdeutlicht werden. Der CIRS wurde 1968 entwickelt und umfasst eine Bewertung der Beeinträchtigung von 14 Organsystemen auf je einer Skala von 0–4. Es sind somit 56 Punkte möglich (7;11). Ein Score von &gt; 6 könnte beispielweise schon durch leichten Bluthochdruck (1 Punkt im System „Bluthochdruck und Gefäße“), substitutionspflichtige Hypothyreose (2 Punkte im System „Endokriniem, Stoffwechselstörungen und Brustdrüse“) und die CLL (4 Punkte im System „Blutbildendes und lymphatisches System“) erreicht werden. Einen solchen Patienten in gutem AZ mit Progress 23 Monate nach Ersttherapie in diese Studie einzuschließen und ggf. nur mit Rituximab zu behandeln, ist medizinisch nicht zu rechtfertigen. Die NCCN-Guidelines 4.2014 schlagen beispielweise auch für Patienten mit „short response“ zahlreiche alternative Therapiestrategien vor (6).</p> <p>Kritikwürdig ist auch das für die Zulassungsstudie GS-US-312-0116</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gewählte Design. Angesichts der Tatsache, dass 95,9 % der Patienten bereits eine gegen CD20 gerichtete Therapie erhalten hatten (EPAR S. 30, (1)), ist die Wahl des Kontrollarms unverständlich. Bereits bei Einschluss in die Studie konnte davon ausgegangen werden, dass Patienten mit CLL und Vorbehandlung mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern im Kontrollarm eine niedrige Ansprechrate zeigen würden.</p> <p>Darüber hinaus befanden sich viele Patienten in einem relativ guten AZ und wären deshalb für medikamentöse Zweitlinientherapien geeignet gewesen. Laut EPAR S. 59 (1) lag der Karnofsky-Index bei 91 % der Patienten <math>\geq 70</math>, bei 76 % <math>\geq 80</math>, bei 36 % <math>\geq 90</math> und bei 13 % bei 100.</p> <p>Die im Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 verabreichte Monotherapie mit Rituximab ist zudem in der Indikation CLL in Europa weder zugelassen noch wird sie in Leitlinien empfohlen (5). Ergebnisse aus aussagekräftigen klinischen Studien zur Wirksamkeit einer Monotherapie mit Rituximab bei Patienten mit refraktärer bzw. rezidivierter CLL liegen nach Kenntnis der AkdÄ nicht vor.</p> <p>Es bleibt anhand der vorliegenden Unterlagen auch unklar, wie viele Patienten der Zulassungsstudie in die vom G-BA festgelegten Subgruppen 1a–1d (Tabelle 1) fallen würden. Die Einschlusskriterien der Studie bedingen eine erhebliche Heterogenität der Studienpopulation, welche in der Analyse der Ergebnisse nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausreichend berücksichtigt wurde und die die Nutzenbewertung von Idelalisib zusätzlich erschwert.	
	<p><b><u>Eingeschlossene Endpunkte, Ergebnisse und Statistik</u></b></p> <p>Bei der Studie GS-US-312-0116 war der primäre Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS).</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte wie das Gesamtüberleben (OS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL, bewertet anhand der FACT-Leu- und EQ-5D-Fragebögen) waren lediglich sekundäre Endpunkte.</p> <p>Das mediane PFS ist im Idelalisib-Arm noch nicht erreicht und betrug im Vergleichsarm 5,5 Monate. Der Unterschied ist mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,18 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,10–0,32) signifikant (<math>p &lt; 0,0001</math>). Das in Subgruppenanalysen des PFS nachgewiesene gute Ansprechen von Patienten mit genetischen Risikofaktoren auf Idelalisib ist bemerkenswert und spricht für eine gute Wirksamkeit von Idelalisib bei Patienten mit prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen (s. Tabelle 2).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
Dossier Modul 4A, S. 95	Tabelle 2: <table border="1" data-bbox="309 571 1149 1217"> <thead> <tr> <th></th> <th>Idelalisib + Rituximab</th> <th>Placebo + Rituximab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>17p Deletion/ TP53-Mutation</b></td> <td><b>n = 46</b></td> <td><b>n = 49</b></td> </tr> <tr> <td>PFS Median (Monate) (95 % CI)</td> <td>nicht erreicht (NE) (8,3–NE)</td> <td>4,0 (3,5–5,7)</td> </tr> <tr> <td>HR (95 % CI)</td> <td></td> <td>0,16 (0,07–0,37)</td> </tr> <tr> <td>ORR* (95 % CI)</td> <td>78,3 % (63,6–89,1)</td> <td>12,2 % (4,6–24,8)</td> </tr> <tr> <td><b>nicht mutierte IGHV</b></td> <td><b>n = 91</b></td> <td><b>n = 93</b></td> </tr> <tr> <td>PFS Median (Monate) (95 % CI)</td> <td>NE (NE–NE)</td> <td>5,5 (3,8–6,9)</td> </tr> <tr> <td>HR (95 % CI)</td> <td></td> <td>0,14 (0,07–0,27)</td> </tr> <tr> <td>ORR* (95 % CI)</td> <td>73,6,% (63,3–82,3)</td> <td>15,1 % (8,5–24,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*ORR: overall response rate</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben ist in keinem der beiden Arme erreicht. Es findet sich jedoch ein Trend zugunsten von Idelalisib (s. Modul 4A, S. 95).</p>		Idelalisib + Rituximab	Placebo + Rituximab	<b>17p Deletion/ TP53-Mutation</b>	<b>n = 46</b>	<b>n = 49</b>	PFS Median (Monate) (95 % CI)	nicht erreicht (NE) (8,3–NE)	4,0 (3,5–5,7)	HR (95 % CI)		0,16 (0,07–0,37)	ORR* (95 % CI)	78,3 % (63,6–89,1)	12,2 % (4,6–24,8)	<b>nicht mutierte IGHV</b>	<b>n = 91</b>	<b>n = 93</b>	PFS Median (Monate) (95 % CI)	NE (NE–NE)	5,5 (3,8–6,9)	HR (95 % CI)		0,14 (0,07–0,27)	ORR* (95 % CI)	73,6,% (63,3–82,3)	15,1 % (8,5–24,0)	
	Idelalisib + Rituximab	Placebo + Rituximab																											
<b>17p Deletion/ TP53-Mutation</b>	<b>n = 46</b>	<b>n = 49</b>																											
PFS Median (Monate) (95 % CI)	nicht erreicht (NE) (8,3–NE)	4,0 (3,5–5,7)																											
HR (95 % CI)		0,16 (0,07–0,37)																											
ORR* (95 % CI)	78,3 % (63,6–89,1)	12,2 % (4,6–24,8)																											
<b>nicht mutierte IGHV</b>	<b>n = 91</b>	<b>n = 93</b>																											
PFS Median (Monate) (95 % CI)	NE (NE–NE)	5,5 (3,8–6,9)																											
HR (95 % CI)		0,14 (0,07–0,27)																											
ORR* (95 % CI)	73,6,% (63,3–82,3)	15,1 % (8,5–24,0)																											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4A, S. 152	<p>Bei Patienten, die mit Idelalisib behandelt wurden, fand sich eine verbesserte HRQoL, was vermutlich auf eine schnellere und länger andauernde Symptomkontrolle zurückzuführen ist (1).</p> <p>Schwere Nebenwirkungen (Grad <math>\geq 3</math> entsprechend CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) traten auf bei 40 % der mit Idelalisib plus Rituximab bzw. bei 35 % der Patienten im Kontrollarm. Sie führten bei neun mit Idelalisib behandelten Patienten (8 %) und bei elf Patienten (10 %) im Kontrollarm zum Abbruch der Studie. Im Therapiearm mit Idelalisib plus Rituximab traten Exantheme und Infektionen statistisch signifikant häufiger auf als im Kontrollarm (Modul 4A, S. 152). Schwere Nebenwirkungen waren vor allem Pneumonien, Fieber und febrile Neutropenien (3) In vorausgegangenen Phase-I-Studien führte Idelalisib auch häufiger zu einer Erhöhung der Transaminasen, Hautveränderungen und schwerer Diarrhö (10).</p> <p>Es wird im Modul 4A auf den Schaden eingegangen. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die unerwünschten Ereignisse (UE) unter Idelalisib nur teilweise erfasst wurden, da in der Zulassungsstudie aufgrund kleiner Patientenzahlen und kurzer Beobachtungsdauer manche der Ereignisse nicht aufgetreten sind. Warnhinweise der FDA aus 2014 weisen ausdrücklich auf schwerwiegende, teilweise sogar tödlich verlaufende Nebenwirkungen unter Therapie mit Idelalisib hin, wie Hepatotoxizität, Pneumonitis, Colitis und intestinale Perforation (12).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus können bei Gabe von Idelalisib eine Vielzahl von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln (CYP3A4-Induktoren bzw. -Substraten) auftreten, die vor allem bei älteren Patienten mit CLL und mehreren Komorbiditäten ein Schadenspotenzial besitzen und beachtet werden müssen (s. EPAR S. 42ff., (1)).</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Aus klinischer Sicht bedingen inadäquate Unterteilung der Gruppe 1 in vier Teilpopulationen, nicht geeignete ZVT für die Teilpopulationen 1b und 1c sowie Patienten der Gruppe 2 und Schwachpunkte im Design der Zulassungsstudie GS-US-312-0116, dass das Verzerrungspotenzial als sehr hoch und die Aussagekraft dieser Nutzenbewertung als gering angesehen werden muss.</p> <p>Es sind, wie auch im EPAR betont, weitere Ergebnisse aus laufenden bzw. bereits abgeschlossenen Studien erforderlich – sowohl zur Wirksamkeit als auch zur Sicherheit von Idelalisib –, um den Zusatznutzen von Idelalisib bei Patienten mit CLL in den oben genannten Indikationsgebieten zu bewerten. Nur für die Patienten der Gruppe 1b (siehe Tabelle 1) lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen der Studie GS-US-312-0116 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten, der aber aus Sicht der AkdÄ nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Für die Indikation FL konnten keine relevanten Studien in die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ sieht im vorliegenden Verfahren zur Nutzenbewertung lediglich für die Gruppe 1b der Fragestellung 1 der Indikation CLL die Möglichkeit, den Zusatznutzen zu bewerten. Es besteht für diese Patientengruppe mit CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der allerdings aufgrund der vorliegenden Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Für die Indikation FL kann bei fehlender Evidenz kein Zusatznutzen belegt werden.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt, den Beschluss des G-BA zu befristen, und zwar bis zum Vorliegen der von der EMA bis Ende 2017 geforderten Studienergebnisse. Aus Sicht der AkdÄ ist es darüber hinaus erforderlich, ein (unabhängig geführtes und ausgewertetes) Register einzurichten, in dem alle Ergebnisse zum Ansprechen auf die Therapie mit Idelalisib und die Nebenwirkungen gesammelt werden, um weitere, für die Versorgung relevante Erkenntnisse</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zum Nutzen von Idelalisib bei Patienten mit CLL und FL zu gewinnen.	

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Zydelig® - Idelalisib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003843/WC500175379.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/003843/0000, Doc.Ref.: EMEA/CHMP/324336/2014. London, 24. Juli 2014.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile). Berlin. 9. Ausgabe, 2013.
3. Anonym: Neues onkologisches Arzneimittel: Idelalisib (Zydelig®). Arzneimittelbrief 2015; 49: 2-4.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111: 5446-5456.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: November 2014.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphomas: <http://www.nccn.org>. Version 4, Stand. 22. August. 2014.
7. 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: 997-1007.
8. Gopal AK, Kahl BS, de VS, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ et al.: PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med 2014; 370: 1008-1018.
9. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 49 - Idelalisib (Zydelig®) in addition to rituximab for the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia. Wien; Stand November 2014.
10. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND et al.: Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 2014; 123: 3390-3397.

11. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L: Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998; 16: 1582-1587.
12. Food and drug administration (FDA): prescribing information: Zydelig® (Idelalisib) Tablets, for oral use. Stand, Juli 2014.