

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idelalisib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.04.2016 übermittelt.

Fragestellung

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

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idelalisib

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

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

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

Anmerkung zu Fragestellung 2

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

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

Ergebnisse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.