

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.