

## **I 2 Nutzenbewertung**

### **I 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 25.09.2014 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
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Der G-BA unterscheidet gemäß dieser Zulassung von Idelalisib 2 Teilanwendungsgebiete innerhalb der Indikation CLL: vorbehandelte Patienten und therapienaive Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation. Die vorbehandelten Patienten unterteilt der G-BA nochmals in 4 Teilpopulationen. Dementsprechend wird die Bewertung für insgesamt 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Fragestellungen sowie die zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Idelalisib in der Indikation CLL

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<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 Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	best supportive care <sup>a</sup>
<p>a: 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>b: Als „antineoplastische Therapie“ wird die Gesamtheit aller medikamentösen, gegen die CLL gerichteten Therapien verstanden</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie</p>		

Für die Fragestellungen 1a bis 1d weicht der pU von der Unterteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA ab. Anders als der G-BA fasst der pU die Populationen der Patienten mit rezidivierender und refraktärer CLL zusammen. Diesem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt. Aufgrund der anderen Aufteilung der Zielpopulation durch den pU ergeben sich für die Fragestellung 1c folgende Abweichungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA:

- Für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie einschließlich Chemotherapie angezeigt ist, wird vom pU eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes und unter Beachtung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dieses Regime ist zwar als eine Option in der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten, es ist jedoch nicht bei allen chemotherapiefähigen Patienten in der Population von Fragestellung 1c angezeigt. Beispielsweise können Rituximab-refraktäre Patienten mit einer anderen, patientenindividuell optimierten Therapie behandelt werden.
- Für Patienten, für die zwar eine antineoplastische Therapie, aber keine Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU BSC als Vergleichstherapie fest. Es kommen jedoch für diese

Patienten andere antineoplastische Therapien (außer einer Chemotherapie) infrage, die patientenindividuell einzusetzen sind.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung 1a: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist***

Für Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, lagen keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus) vor.

Der pU präsentiert für diese Teilpopulation Daten aus der nicht vergleichenden Studie 101-07. Diese Studie ermöglicht keinen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Studie. Der pU führt auch keinen adäquaten Vergleich der Ergebnisse zu Idelalisib aus der Studie 101-07 mit Ergebnissen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus anderen Studien durch.

Für die Behandlung von Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus).

### ***Fragestellung 1b: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist***

Für Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, lagen keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (best supportive care) vor.

Der pU legt für diese Fragestellung Daten aus seiner direkt vergleichenden, randomisierten Zulassungsstudie GS-US-312-0116 vor.

In die Studie wurden vorbehandelte Patienten mit einer CLL eingeschlossen, die eine Progression innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie erlitten hatten. Die Patienten durften gegenüber der letzten Vortherapie refraktär gewesen sein, sofern die Refraktärität keine Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab, Ofatumumab) betraf. Es waren daher sowohl Patienten mit rezidivierender als auch mit refraktärer CLL in der Studienpopulation eingeschlossen. Für die Patienten war den Einschlusskriterien der Studie gemäß eine Chemotherapie aufgrund von Chemotherapie-induzierten Knochenmarksschäden, renaler Dysfunktion oder Komorbiditäten nicht geeignet. Es wurden 220 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Idelalisib + Rituximab und Placebo + Rituximab randomisiert. Die Patienten beider Behandlungsarme erhielten bei Bedarf Medikationen zur Linderung von Symptomen und gegen Begleiterkrankungen.

Die Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zwar waren in die Studie auch Patienten gemäß der Fragestellung 1b eingeschlossen (rezidivierende CLL, keine Chemotherapie angezeigt); die Studie erlaubt jedoch keinen Vergleich von Idelalisib mit der vom G-BA für diese Patientenpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (definiert als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität). Vielmehr erhielten die Patienten des Vergleichsarms der Studie ein einheitliches Regime mit Rituximab. Eine Begleitmedikation zur notwendigen Behandlung von Begleiterkrankungen und Symptomen war zwar erlaubt, dabei war jedoch zu berücksichtigen, ob die Gabe das Ergebnis oder die Integrität der Studie gefährdet. Dies ist mit einer patientenindividuell optimierten Therapie im Sinne einer BSC nicht vereinbar.

Zudem wurde Rituximab im Vergleichsarm der Studie GS-US-312-0116 als Monotherapie verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen. Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Teilpopulationen explizit auf die Beachtung des Zulassungsstatus hingewiesen (siehe Tabelle 1). Da eine Chemotherapie für die Patienten der Fragestellung 1b nicht angezeigt ist, stellt ein zulassungskonformer Einsatz von Rituximab für diese Patienten allerdings ebenfalls keine Behandlungsoption dar.

Für die Behandlung von Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (BSC).

***Fragestellung 1c: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist***

Für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, lagen keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus) vor.

Der pU legt für diese Fragestellung Daten aus seiner direkt vergleichenden, randomisierten Zulassungsstudie GS-US-312-0116 vor. Die Patienten dieser Studie hatten innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie eine Krankheitsprogression erlitten. Sie durften gegenüber der letzten Vortherapie refraktär gewesen sein, sofern die Refraktärität keine Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab; Ofatumumab) betraf. Es waren daher sowohl Patienten mit rezidivierender als auch mit refraktärer CLL in der Studienpopulation eingeschlossen. In der Studie wurden ausschließlich Patienten untersucht, für die eine Chemotherapie nicht geeignet war. Andere antineoplastische Therapien konnten die Patienten jedoch erhalten. Die Studie deckt somit nur eine Untergruppe der Patienten der Fragestellung 1c ab, nämlich die Patientenpopulation für die zwar keine Chemotherapie, wohl aber andere antineoplastische Therapien geeignet sind.

Die Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zwar war in der Studie auch eine Untergruppe der Patienten gemäß der Fragestellung 1c eingeschlossen (refraktär, antineoplastische Therapie außer einer Chemotherapie angezeigt); die Studie erlaubt jedoch keinen Vergleich von Idelalisib mit der vom G-BA für diese Patientenpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen, optimierten Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Beachtung des Zulassungsstatus. Vielmehr erhielten die Patienten des Vergleichsarms der Studie ein einheitliches Regime mit Rituximab. Eine Begleitmedikation zur notwendigen Behandlung von Begleiterkrankungen und Symptomen war zwar erlaubt, dabei war jedoch zu berücksichtigen, ob die Gabe das Ergebnis oder die Integrität der Studie gefährdet. Dies ist mit einer patientenindividuell optimierten Therapie nicht vereinbar.

Zudem wurde Rituximab im Vergleichsarm der Studie GS-US-312-0116 als Monotherapie verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen. Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung explizit auf die Beachtung des Zulassungsstatus hingewiesen (siehe Tabelle 1). Für die in der Studie untersuchten Patienten (eine Chemotherapie ist für die Patienten nicht geeignet) stellt ein zulassungskonformer Einsatz von Rituximab dabei keine Behandlungsoption dar. Für einen Teil der Patientenpopulation von Fragestellung 1c (diejenigen, für die als antineoplastische Therapie auch eine Chemotherapie infrage kommt) wäre ein zulassungskonformer Einsatz allerdings möglich.

Für die Behandlung von Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Beachtung des Zulassungsstatus).

***Fragestellung 1d: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist***

Für Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, lagen keine Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) vor. Es ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

**Fragestellung 2: Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist**

Für Patienten der Fragestellung 2 lagen keine relevanten Daten für einen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (best supportive care) vor.

Der pU zieht für diese Fragestellung die einarmige Phase-II-Studie 101-08 heran, in die therapienaive Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom eingeschlossen waren. Diese Studie ermöglicht keinen Vergleich von Idelalisib mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Studie. Der pU führt auch keinen adäquaten Vergleich der Ergebnisse zu Idelalisib aus der Studie 101-08 mit Ergebnissen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus anderen Studien durch.

Für die Behandlung der CLL in der Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation für Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (BSC).

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Für keine der insgesamt 5 Fragestellungen der Nutzenbewertung in der Indikation CLL hat der pU in seinem Dossier geeignete Daten vorgelegt. Daher gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweiligen Teilpopulationen. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Idelalisib im Anwendungsgebiet CLL für die verschiedenen Fragestellungen.

Tabelle 2: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Fragestellung 1: Vorbehandelte Patienten mit CLL</b>		
<b>Patienten mit rezidivierender CLL (Remissionsdauer &gt; 6 Monate)</b>		
Fragestellung 1a ▫ Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 1b ▫ Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	best supportive care <sup>a</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Patienten mit refraktärer CLL (Remissionsdauer ≤ 6 Monate)</b>		
Fragestellung 1c ▫ Patienten, für die eine antineoplastische Therapie <sup>b</sup> angezeigt ist	patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung 1d ▫ Patienten, für die eine antineoplastische Therapie <sup>b</sup> nicht angezeigt ist	best supportive care <sup>a</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CLL und einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation</b>		
Erstlinientherapie bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist	best supportive care <sup>a</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: 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>b: Als „antineoplastische Therapie“ wird die Gesamtheit aller medikamentösen, gegen die CLL gerichteten Therapien verstanden.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **II 2 Nutzenbewertung**

### **II 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 25.09.2014 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib als Monotherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist.

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie best supportive care (BSC). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU folgt der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

#### **Ergebnisse**

Für Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist, lagen keine relevanten Daten für Idelalisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) vor.

Der pU zieht die einarmige Idelalisib-Studie 101-09 zur Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib heran. In diese Studie waren unter anderem Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen, die mindestens 2 vorangegangene chemo- oder immunotheapiebasierte Behandlungen erhalten haben. Alle Patienten dieser Studie erhielten 2-mal täglich 150 mg Idelalisib.

Die Studie 101-09 ermöglicht keinen Vergleich von Idelalisib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie G-BA (BSC) innerhalb der Studie. Der pU führt auch keinen adäquaten Vergleich der Ergebnisse zu Idelalisib aus der Studie 101-09 mit Ergebnissen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus anderen Studien durch. Daher wird die Studie 101-09 in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib nicht herangezogen.

Damit ist der Zusatznutzen von Idelalisib als Monotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) in der Behandlung von Patienten mit refraktärem follikulärem Lymphom nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich für die Behandlung von Patienten mit refraktärem follikulärem Lymphom kein Beleg für einen Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Idelalisib im Anwendungsgebiet refraktäres follikuläres Lymphom.

Tabelle 1: Idelalisib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit follikulären Lymphom, das refraktär gegenüber 2 vorausgegangenen Therapielinien ist	best supportive care <sup>a</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.