

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

23. Januar 2017

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Idelalisib (neues Anwendungsgebiet, neuer Kombinationspartner)

veröffentlicht am 2. Januar 2017

Vorgangsnummer 2016-010-01-D-256

IQWiG Bericht Nr. 469

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Idelalisib (Zydelig®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Symptomatik
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität
 4. 3. 2. 5. Nebenwirkungen
5. Bericht des IQWiG
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die neue Nutzenbewertung von Idelalisib (Zydelig®) bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) wird durchgeführt, nachdem auch die Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab zugelassen wurde. Bisher war nur die Kombination von Idelalisib mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab zugelassen.

Bei der CLL ist Idelalisib zugelassen in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab für Patienten ab der Zweitlinientherapie. Für Patienten mit der prognostisch ungünstigen, genetischen Aberration del(17p13) bzw. TP53-Mutation ist Idelalisib zugelassen, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist, also auch in der Erstlinientherapie.

In der Zeit seit der Erstbewertung von Idelalisib durch den G-BA wurden Zwischenergebnisse weiterer, randomisierter Studien bekannt. Sie bestätigen die hohe Wirksamkeit der Substanz, zeigten aber eine erhöhte Todesfallrate in den Idelalisib-Armen bei Einsatz in frühen Therapielinien. Die European Medicines Agency hat dazu eine Überprüfung eingeleitet. Auf der Basis des abschließenden Berichtes des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [1] hat die EMA bestätigt, dass der Nutzen von Idelalisib die Risiken überwiegt. Es wurden infektiologische Regeln zur Auswahl der geeigneten Patienten und für ihre Überwachung in die Zulassung aufgenommen.

Der G-BA hat die Subgruppenbildung und die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der letzten Nutzenbewertung von Idelalisib beibehalten, und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapien und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnungen des Zusatznutzens von pU und IQWiG

Patienten	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
rezidivierend, refraktär, Chemotherapie indiziert	patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie, bevorzugt in Kombination mit Rituximab	nicht belegt		nicht belegt	
rezidivierend, refraktär, Chemotherapie nicht indiziert	Ibrutinib oder Best Supportive Care	nicht quantifizierbar		nicht belegt	
Deletion 17p oder Mutation TP53, keine andere Therapie geeignet	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar		nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Diese neue Nutzenbewertung von Idelalisib beruht im Wesentlichen auf den Daten von zwei randomisierten Phase-III-Studien. Die Datenlage hat sich seit dem vorhergehenden Verfahren nicht wesentlich geändert.
- In Kombination mit Anti-CD20 Antikörpern führt Idelalisib gegenüber der jeweiligen Antikörper-Monotherapie zu Steigerungen der Remissionsraten und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,2. In einer der beiden Studien wurde auch die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängert, wobei dieser Effekt durch eine hohe Switching-Rate möglicherweise noch unterschätzt wird.
- Patienten mit der erworbenen, prognostisch ungünstigen genetischen Aberration del(17p13) oder TP53-Mutation profitieren in besonderem Maße von der Therapie mit Idelalisib.

- Ergebnisse randomisierter Studien zum Vergleich von Idelalisib vs. Ibrutinib liegen bisher nicht vor.
- Der G-BA hat als ZVT „Best Supportive Care“ festgelegt. Dem entsprechen die Studienvergleichsarmer mit Rituximab- bzw. Ofatumumab-Monotherapie nur eingeschränkt. Da die Kontrollarme wirksamer als Best Supportive Care sind, wird der Effekt von Idelalisib möglicherweise unterschätzt.
- Die schweren infektiösen Nebenwirkungen von Idelalisib erfordern eine gezielte antibiotische Prophylaxe und eine engmaschige Überwachung auf Entzündungszeichen.

Idelalisib gehört zusammen mit Ibrutinib und Venetoclax zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Das Design der Zulassungsstudien war wissenschaftlich korrekt, die Kontrollarme entsprechen aber nicht mehr den heutigen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Dadurch ist eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Basis dieser Studien nicht möglich.

2. Einleitung

Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Das entspricht bei den Männern einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen und etwa 41,8 % aller Leukämien. Bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Dort stellt die CLL einen Anteil von 0,8% an Krebs gesamt und 37,2% an allen Leukämien [2].

Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männern findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Das mediane Sterbealter lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter.

3. Stand des Wissens

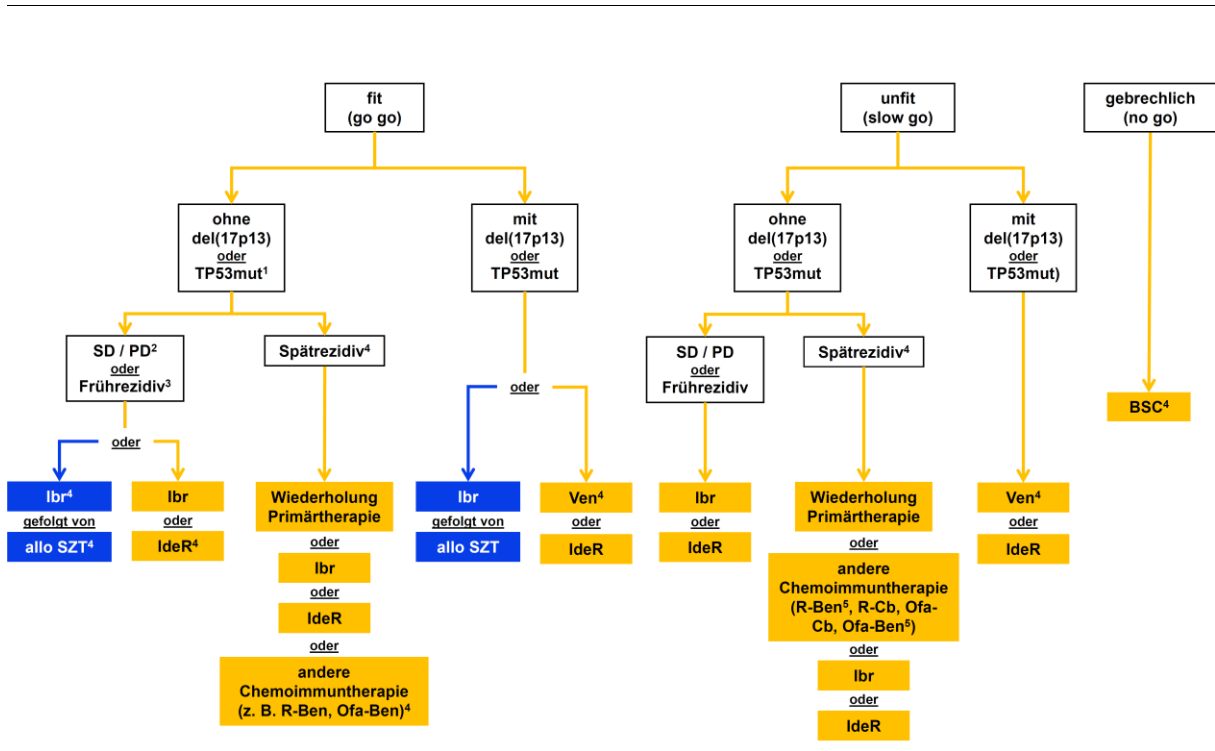
Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörperbasierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [3]. Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation haben auch unter Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern eine ungünstige Prognose. Deshalb wird bereits die Erstlinienbehandlung nach diesem erworbenen, genetischen Marker stratifiziert.

Die Indikation zur Zweitlinientherapie richtet sich nach der Behandlungsbedürftigkeit, dem Intervall zwischen Erstlinientherapie und erneuter Behandlung, sowie nach Ansprechen und Verträglichkeit der Erstlinientherapie. Bei Patienten mit einer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren erscheint trotz eingeschränkter Datenbasis eine Wiederholung der Primärtherapie gerechtfertigt. Patienten mit Refraktärität auf die derzeitigen Standardtherapien und Patienten mit einer kurzen Remission (<2 Jahre) nach der Erstlinientherapie haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1–2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Der Therapie-Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in Abbildung 2 dargestellt.

Der Therapie-Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [3]



Legende: kurative Therapie; palliative Therapie;

¹ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; ² PD – Progress, SD – stabile Erkrankung; ³ Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; ⁴ Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren; ⁵ Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, Ben - Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, Cb – Chlorambucil, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab, Ven - Venetoclax; ⁶ zusätzlich PJP-Prophylaxe und CMV-Screening beachten;

Idelalisib ist ein oraler Inhibitor der Phosphatidylinositol 3-kinase δ (PI3K δ). PI3K δ spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung normaler B Lymphozyten und ist überexprimiert in B-Zell-Lymphomen. Die Wirksamkeit von Idelalisib bei CLL-Patienten wurde in mehreren multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studien untersucht [4, 5, 6]. Die Daten dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Idelalisib bei CLL

Studie, Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
GS-US-312-0116 GS-US-312-0117	Progress \leq 24 Monate nach letzter Behandlung, Komorbidität	Rituximab	Rituximab + Idelalisib	220	14,5 vs 74,5 p < 0,0001	6,5 vs 19,4 0,18 ⁷ p < 0,0001	24,8 vs n. e. 0,51 p = 0,003
Furman, 2014 [4], Dossier	Subgruppe: mit del(17p13) oder TP53-Mutation	Rituximab	Rituximab + Idelalisib	95	12,2 vs 78,3	4,0 vs n. e. 0,16 (0,07-0,37)	n. e. vs n. e. 0,14 (0,03-0,64)

GS-US-312-0119 Jones, 2016 [5], Dossier	Progress \leq 24 Monate nach letzter Behandlung	Ofatumumab	Ofatumumab + Idelalisib	261	18,4 vs 75,3 p < 0,0001	8,0 vs 16,4 0,26 p < 0,0001	21,7 vs 25,8 0,75 n. s.
	Subgruppe: mit del(17p13) oder TP53-Mutation	Ofatumumab	Ofatumumab + Idelalisib	37	0 vs 81 ⁶	8,0 vs 19,1 0,22 (0,08 – 0,56)	19,3 vs 25,8 0,52 p = 0,03
Zelentz, 2015 [6, 7]	Progress \leq 36 Monate nach letzter Behandlung	Rituximab + Bendamustin	Rituximab + Bendamustin + Idelalisib	416		11 vs 23 0,33 p < 0,0001	41 vs n.e. 0,67 p = 0,036

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie, ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, in Klammern die Konfidenzintervalle;

Idelalisib wurde von der FDA im Juli 2014, von der EMA im Oktober 2014 zugelassen. Aufgrund vermehrter Todesfälle in Kombinationstherapien bei anderen Indikationen hatte die EMA die Neuverschreibung von Idelalisib zwischenzeitlich auf Patienten beschränkt, bei denen die Therapie bereits initiiert worden war. Im November 2016 wurde diese Einschränkung wieder aufgehoben.

4. Dossier und Bewertung von Idelalisib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten, bei denen eine erneute Chemotherapie indiziert ist, wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab, festgelegt. Diese Festlegung entspricht nicht mehr vollständig den aktuellen Empfehlungen der DGHO. Bei Patienten mit Frührezidiv, d. h. geringem bzw. kurzem Ansprechen auf Chemoimmuntherapie, empfehlen wir den Einsatz eines Tyrosinkinase-Inhibitors.

Ebenfalls empfehlen wir den Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit del17p bzw. TP53 Mutation.

4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich auf die Daten der Studien GS-US-312-0116, der anschließenden Extensionsstudie GS-US-312-0117 sowie der Studie GS-US-312-0119.

Die Studie GS-US-312-0116 und die Extensionsstudie GS-US-312-0117 wurden schwerpunktmäßig in den USA durchgeführt, 53 der 220 Patienten kamen aus Europa, davon 12 aus Deutschland. Die Studie war zweiarmig, der Vergleichsarm enthielt Rituximab. Crossover war bei Beibehaltung der Verblindung erlaubt. 95 Patienten hatten eine del(17p13) oder TP53-Mutation. Die Daten sind in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

Die Studie GS-US-312-0119 wurde in 11 Ländern durchgeführt, Zentren aus Deutschland waren nicht beteiligt. Die Studie war nicht verblindet. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Die Ergebnisse der Studie sind bisher nicht in einem Peer-Review-Journal publiziert.

Beide Studien vergleichen die Kombination Idelalisib + Anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) mit der jeweiligen Antikörper-Monotherapie. Das Studiendesign ist sinnvoll, um die Wirksamkeit von Idelalisib zu untersuchen.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. Die Kombination Idelalisib + Anti-CD20-Antikörper führte in der Studie GS-US-312-0116 zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Idelalisib-Arm gegenüber Rituximab. In der letzten Auswertung lag der Hazard Ratio bei 0,51. 86 der 110 Patienten (78%) haben die Möglichkeit zum Switching (Crossover) vom Kontroll- in den Idelalisib-Arm genutzt. Hierdurch wird der Einfluss von Idelalisib auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt. Berechnungen zur Korrektur dieses Effektes mittels der Rank Preserving Structure Failure Time (RPSFT-Methode) im Dossier des pU zeigen in der korrigierten Analyse einen Hazard Ratio von 0,21 mit einem p-Wert <0,0001.

In der Studie GS-US-312-0119 war die Gesamtüberlebenszeit im Idelalisib/Ofatumumab- gegenüber dem Ofatumumab-Arm nicht signifikant verlängert.

In beiden Studien zeigte sich auch bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt beider Studien. Im Idelalisib-haltigen Arm war das progressionsfreie Überleben gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm (Rituximab, Ofatumumab) jeweils hoch signifikant verlängert mit einem Hazard Ratio in den relevanten Teilpopulationen zwischen 0,16 und 0,22, siehe Tabelle 3.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate hämatologischer Remissionen lag im Idelalisib-Arm in den relevanten Teilpopulationen zwischen 70 und 85%, jeweils hoch signifikant höher als in den Kontrollarmen (Rituximab, Ofatumumab).

4. 3. 2. 3. Symptomatik

Idelalisib+Rituximab führte in der Studie GS-US-312-0116 zu einer signifikanten Reduktion von Symptomen wie Lymphadenopathie und zu einer signifikanten Verbesserung des Allgemeinzustands. Der Karnofsky-Index verbessert sich von 80,7 auf 89,8 (p=0,007).

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien mittels der FACT-Leu- und der EQ-5D-Fragebögen erhoben. Die Rücklaufquoten für den FACT-Leu-Fragebogen waren hoch. Die Frage-

bogen sind validiert. Die Auswertung von FACT-Leu in der Studie GS-US-312-0116 zeigte eine signifikante Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die Unterschiede waren besonders deutlich bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Eine umfassende Darstellung aller Nebenwirkungen der beiden Zulassungsstudien fehlt im Dossier des pU.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Fachexperten und ohne Beteiligung von Patientenvertretern erstellt. Der Bericht beschränkt sich weitgehend auf die Diskussion formaler Aspekte des Dossiers und verzichtet auf eine detaillierte Datenanalyse.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Idelalisib führt bei rezidivierten/refraktären CLL-Patienten und bei Patienten mit del17p bzw. TP53-Mutation in Kombination mit Rituximab zu sehr hohen Remissionsraten, zu einer beeindruckenden Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Rituximab-Monotherapie mit einem Hazard Ratio um 0,2 und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Idelalisib führt ebenfalls zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität.

Bei der frühen Nutzenbewertung von Idelalisib zeigt sich ein ähnliches Dilemma wie bei anderen neuen Arzneimitteln in Indikationen mit raschen Wandel. Das Design der Zulassungsstudie(n) war korrekt und ist geeignet, Wirksamkeit und Sicherheit zu zeigen. Wegen des raschen Wandels durch die Zulassung weiterer wirksamer Arzneimittel und Fortschritten in der Identifikation prädiktiver Marker sind diese Studien aber nicht geeignet, den Stellenwert des neuen Arzneimittels in aktuellen Therapiealgorithmen zu etablieren. Es fehlen vor allem direkt vergleichende Studien zwischen den neuen Arzneimitteln.

Nachdem in Kombinationstherapien bei anderen Indikationen eine erhöhte Todesfallrate durch schwere Infektionen, vor allem Pneumonien mit *Pneumocystis jirovecii* und Reaktivierungen von Cytomegalievirus-Infektionen, beobachtet, wurde seitens der EMA infektiologische Kriterien zur Patientenselektion und zur Überwachung in die Zulassung aufgenommen.

Idelalisib gehört zusammen mit Ibrutinib und Venetoclax zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Da bestimmte Patientengruppen für eine Therapie mit Ibrutinib (z. B. Antikoagulation, Vorhofflimmern) oder Venetoclax (z. B. Niereninsuffizienz) nicht geeignet sind, stellt Idelalisib eine wertvolle Ergänzung dar. Die langfristige Positionierung der einzelnen Substanzen im Therapiealgorithmus der CLL ist offen.

6. Literatur

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002568.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
3. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>

4. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 370:997-1007, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1315226](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315226)
5. Jones JA, Wach M, Robak T et al.: Results of a phase III randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). ASCO Annual Meeting 2015 (Abstract), <http://meeting-library.asco.org/content/163777-176>
6. Zelenetz AD, Robak T, Coiffier B et al.: Idelalisib Plus Bendamustine and Rituximab (BR) Is Superior to BR Alone in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. ASH Annual Meeting 2015 (Abstract LBA5), <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper87420.html>
7. Zelenetz AD, Brown JR, Delgado J et al.: Updated analysis of overall survival in randomized Phase III Study of idelalisib in combination with bendamustine and rituximab (BR) in patients with relapsed/refractory CLL. ASH Annual Meeting 2016 (Abstract 231). <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/231>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. M. Hallek (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. S. Stilgenbauer (Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Innere Medizin und Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten, Ulm) und Prof. Dr. C. Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand