

IQWiG-Berichte – Nr. 425

**Idelalisib
(chronische lymphatische
Leukämie) –**

Addendum zum Auftrag A16-18

Addendum

Auftrag: A16-51
Version: 1.0
Stand: 26.08.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie) – Addendum zum Auftrag A16-18

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.08.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-51

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Regine Potthast
- Catharina Brockhaus
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Idelalisib, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Idelalisib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	6
Anhang A – Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116 und der Extensionsstudie GS-US-312-0117	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, Datenschnitt vom 20.04.2014	7
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, Datenschnitt vom 18.09.2015	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 und deren Extensionsstudie GS-US-312-0117 (adaptiert aus Modul 4 A des Dossiers für die Nutzenbewertung A16-18).....	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.08.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-18 (Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag des G-BA umfasst die Bewertung der vom pU im Dossier des pU vorgelegten Studienergebnissen, die gegenüber der Erstbewertung von Idelalisib (A14-35 [2]) neu sind und darüber hinaus die Tragenden Gründe für die Befristung des Erstbeschlusses (Beschluss des G-BA vom 19.03.2015) adressieren, insbesondere der neue Datenschnitt der Studie GS-US-312-0116 und die Ergebnisse der Extensionsstudie GS-US-312-0117.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Der pU hat für die Fragestellung 1b (Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist) sowohl in der Erstbewertung als auch in der Neubewertung nach Fristablauf (A14-35 und A16-18 [1,2]) die Studie GS-US-312-0116 und deren Extensionsstudie GS-US-312-0117 vorgelegt. Angaben zum jeweiligen Studiendesign sind der Nutzenbewertung A14-35 [2] zu entnehmen.

Für die Nutzenbewertungen A14-35 und A16-18 hatte der pU die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse der Studie GS-US-312-0116 (letzter verblindeter Datenschnitt vom 09.10.2013) vorgelegt und diese sowohl in der Erstbewertung als auch in der Bewertung nach Befristung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Beide Studien sind für die durchgeführten Nutzenbewertungen nicht relevant, da diese keinen Vergleich von Idelalisib mit der vom G-BA für diese Patientenpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erlauben. Darüber hinaus ist unklar, für welchen Anteil der Studienpopulation eine Chemotherapie nicht angezeigt gewesen wäre [1]. Weitere Angaben zum Studiendesign sind der Erstbewertung von Idelalisib (A14-35 [2]) zu entnehmen.

Für die Neubewertung nach Fristablauf (A16-18) hatte der pU zusätzlich die Ergebnisse von 2 neuen Datenschnitten der beiden Studien präsentiert. Dies sind der finale Datenschnitt der Studie GS-US-312-0116 vom 20.04.2014 und eine aktuelle Interimsanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 vom 18.09.2015.

Die Ergebnisse der beiden neu vorgelegten Analysen sind im Vergleich zur bereits in der Erstbewertung vorgelegten 2. Interimsanalyse weniger aussagekräftig. Dies ist dadurch bedingt, dass die Patienten der Placebo + Rituximab-Gruppe im Studienverlauf die Möglichkeit hatten, in den Idelalisib-Arm zu wechseln. Somit erhielten zum Zeitpunkt der neuen Datenschnitte (20.04.2014 und 18.09.2015) sämtliche Patienten Idelalisib (in der Monotherapie) oder hatten die Studie abgebrochen. Die Ergebnisse der neuen Datenschnitte sind daher als verzerrter einzustufen als die Ergebnisse des Datenschnitts vom 09.10.2013.

Dessen ungeachtet, sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 09.10.2013 mit den beiden neuen Datenschnitten vergleichbar (Datenschnitt 09.10.2013: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,11; 0,69]; 0,003); neue Datenschnitte siehe Anhang A). Problematisch sind jedoch die Auswertungen der unerwünschten Ereignisse. So gehen in die UE-Analysen unterschiedliche Behandlungszeiträume der Patienten der Idelalisib + Rituximab-Gruppe und der Placebo + Rituximab-Gruppe ein. Für die beiden neuen Datenschnitte ist dadurch angemessene Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich. Die Studie sollte daher auf Basis des Datenschnitts vom 09.10.2013 bewertet werden.

Details zu den 3 verfügbaren Datenschnitten werden im Folgenden erläutert. Die Ergebnisse der beiden neu vorgelegten Datenschnitte für die Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

Datengrundlage der neu vorgelegten Datenschnitte vom der Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117

Abbildung 1 stellt das Studiendesign in einer schematischen Übersicht dar.

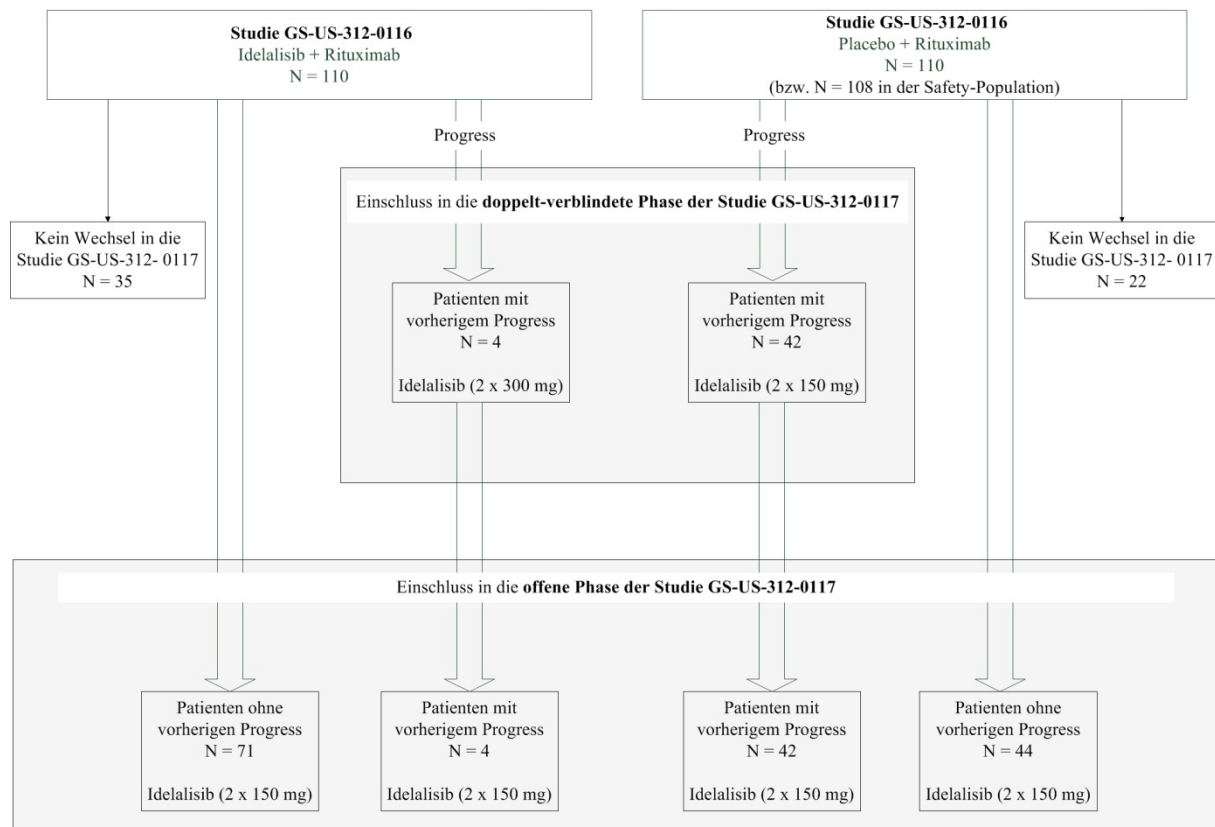


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 und deren Extensionsstudie GS-US-312-0117 (adaptiert aus Modul 4 A des Dossiers für die Nutzenbewertung A16-18)

Datenschnitt vom 09.10.2013 (Studienbericht vom 23.11.2013) der Studie GS-US-312-0116

In die doppelblinde Zulassungsstudie GS-US-312-0116 wurden vorbehandelte Patienten mit einer CLL eingeschlossen, die einen Progress innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie erlitten hatten. Es waren sowohl Patienten mit rezidivierender als auch mit refraktärer CLL in der Studienpopulation enthalten. Insgesamt wurden 220 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Idelalisib + Rituximab oder Placebo + Rituximab randomisiert.

Erlitten die Patienten einen Progress, hatten sie die Möglichkeit in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 zu wechseln. In der Extensionsstudie erhielten die Patienten des vorherigen

Verumarms (zunächst weiterhin verblindet) eine Idelalisib-Monotherapie in der doppelten täglichen Dosierung (2 x 300 mg). Diese Therapie (Dosierung, Monotherapie) ist nicht zugelassen. Die Patienten des vorherigen Kontrollarms erhielten (ebenfalls zunächst weiterhin verblindet) 2 x 150 mg Idelalisib als Monotherapie täglich. Diese Therapie (Monotherapie) ist ebenfalls nicht zugelassen. Dies betraf 4 Patienten der Idelalisib-Gruppe und 42 Patienten der Placebo-Gruppe. Die Studie wurde bis zum Datenschnitt am 09.10.2013 verblindet weitergeführt. Diese Ergebnisse dieses Datenschnitts hat der pU für die Erstbewertung sowie für die Neubewertung von Idelalisib für die Ableitung des Zusatznutzens zugrunde gelegt.

Nach der vorzeitigen Beendigung der Studie GS-US-312-0116 konnten alle Patienten in die Studie GS-US-312-0117 aufgenommen werden, die dann unverblindet weitergeführt wurde. Alle Patienten, die nach der Beendigung der Studie GS-US-312-0116 in die Extensionsstudie wechselten, erhielten 2 x 150 mg Idelalisib in der Monotherapie. Diese Therapie ist nicht zugelassen.

Datenschnitt vom 20.04.2014 der Studie GS-US-312-0116

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 20.04.2014 der Studie GS-US-312-0116 erhielten sämtliche Patienten Idelalisib in der Monotherapie oder haben die Studie abgebrochen. In die Auswertungen zu diesem Datenschnitt werden je nach Endpunkt unterschiedliche Daten der Patienten einbezogen.

In die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben gehen die Daten aller randomisierten Patienten aus der Studie GS-US-312-0116 ein, die bis zum 01.07.2014 (Langzeit-Follow-up nach Datenschnitt) in den Studien GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 erhoben wurden. Das bedeutet, dass diese Analyse für Patienten aus der Placebo + Rituximab-Gruppe auch Behandlungsphasen mit Idelalisib in der Studie GS-US-312-0117 enthielt. Für Patienten aus der Idelalisib + Rituximab-Gruppe der Studie GS-US-312-0116 enthielt die Auswertung zu mit diesem Cut-off-Datum auch Daten unter der Behandlung mit einer Idelalisib-Monotherapie. Damit sind die Ergebnisse für die vorliegende Fragestellung nicht aussagekräftig.

In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse gehen für die Idelalisib + Rituximab-Gruppe und die Placebo + Rituximab-Gruppe unterschiedliche Zeiträume ein. Für die Idelalisib + Rituximab-Gruppe werden alle Ereignisse bis zum 20.04.2014 ausgewertet. Dies schließt auch Ergebnisse ein, die in der offenen Phase der Extensionsstudie GS-US-312-0117 unter der Gabe einer Idelalisib-Monotherapie aufgetreten sind. Für die Placebo + Rituximab-Gruppe werden hingegen lediglich die Daten bis zur ersten Idelalisib-Gabe (2 x 150 mg) in der offenen Phase der Studie GS-US-312-0117 ausgewertet. Somit gehen für diese Behandlungsgruppe zwar Daten aus der doppelblinden Phase der Studie GS-US-312-0117 ein (mit Behandlung mit einer Idelalisib-Monotherapie), nicht jedoch aus der offenen Phase der Extensionsstudie. Daraus resultiert außerdem eine unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt sind auch diese Auswertungen nicht aussagekräftig.

Datenschnitt vom 18.09.2015 (unverblindeter Abschnitt der Extensionsstudie GS-US-312-0117)

In die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben des Datenschnitts der Studie GS-US-312-0117 gehen die Daten aller randomisierten Patienten aus der Studie GS-US-312-0116 und der Extensionsstudie GS-US-312-0117 ein, die bis zum Cut-off-Datum 18.09.2015 erhoben wurden. Das bedeutet, dass für Patienten aus beiden Behandlungsarmen der Studie GS-US-312-0116 Behandlungsphasen mit einer Idelalisib-Monotherapie berücksichtigt wurden. Diese Auswertungen sind nicht aussagekräftig für einen Vergleich der randomisierten Behandlungen der Studie GS-US-312-0116.

In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse gehen für die Idelalisib + Rituximab-Gruppe und die Placebo + Rituximab-Gruppe unterschiedliche Patienten ein. Für die Idelalisib + Rituximab-Gruppe werden (analog zum Gesamtüberleben) für alle randomisierten Patienten die Ereignisse bis zum 18.09.2015 ausgewertet. In die Auswertungen für die Placebo + Rituximab-Gruppe gingen nicht die Daten aller randomisierten Patienten aus der Studie GS-US-312-0116 ein. So fehlen die Angaben zu 22 Patienten, die im Anschluss an die Studie GS-US-312-0116 nicht in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 wechselten. Insgesamt liegen für die verbleibenden Patienten der Placebo + Rituximab-Gruppe 2 Auswertungen vor: Zum einen für die 42 Patienten aus der Placebo + Rituximab-Gruppe, die einen Progress erlitten haben und in der doppelblinden Phase der Studie GS-US-312-0117 Idelalisib (2 x 150 mg) erhielten (siehe Abbildung 1). Zum anderen für die 44 Patienten ohne Progress, die in der offenen Phase der Studie GS-US-312-0117 Idelalisib (2 x 150 mg) erhielten. In beiden Auswertungen wurden nur diejenigen UE einbezogen, die ab der ersten Dosis von Idelalisib auftraten. Beide Auswertungen sind damit nicht aussagekräftig für den Vergleich der randomisierten Behandlungen der Studie GS-US-312-0116.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-18 [online]. 29.06.2016 [Zugriff: 11.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 406). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-18_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 22.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 267). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

Anhang A – Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116 und der Extensionsstudie GS-US-312-0117

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, Datenschnitt vom 20.04.2014

Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Endpunktkategorie			
Endpunkt			
GS-US-312-0116 / GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 20.04.2014)			
Mortalität^b			
Idelalisib + Rituximab (in Studie GS-US-312-0116) ^c	110	17 (15,5) Mediane Überlebenszeit: Monate [95 %-KI] n. e.	0,34 [0,19; 0,60]; < 0,001
Placebo + Rituximab (in Studie GS-US-312-0116) ^c	110	40 (36,4) Mediane Überlebenszeit: Monate [95 %-KI] 20,8 [14,8; n.e.]	
SUE			
Idelalisib + Rituximab (in Studie GS-US-312-0116) ^c	110	65 (59,1)	k. A. ^e
Placebo + Rituximab ^d (in Studie GS-US-312-0116) ^c	108	43 (39,8)	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)			
Idelalisib + Rituximab (in Studie GS-US-312-0116) ^c	110	81 (73,6)	k. A. ^e
Placebo + Rituximab ^d (in Studie GS-US-312-0116) ^c	108	58 (53,7)	
Abbruch wegen UE			
Idelalisib + Rituximab (in Studie GS-US-312-0116) ^c	110	19 (17,3)	k. A. ^e
Placebo + Rituximab ^d (in Studie GS-US-312-0116) ^c	108	13 (12,0)	
a: Ohne Zensierung von Patienten, die von der Behandlung im Kontrollarm zu der des Interventionsarms wechselten.			
b: ITT-Population; Angaben enthalten Daten aus der Studie GS-US-312-0116 und der Extensionsstudie GS-US-312-0117 (bis zum cut-off-Datum 01.07.2014).			
c: Ein Teil der Patienten, die in diese Auswertung eingingen, wurde in der Extensionsstudie GS-US-312-0117 mit Idelalisib-Monotherapie behandelt (siehe Abbildung 1).			
d: Für die Placebo + Rituximab-Gruppe sind in der Auswertung auch Daten unter Idelalisib-Monotherapie der verblindeten Phase der Studie GS-US-312-0117 enthalten.			
e: Die Ergebnisse basierend auf dem relativen Risiko sind nicht sinnvoll interpretierbar, wegen der unterschiedlich langen medianen Behandlungsdauer in den Studienarmen.			
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, Datenschnitt vom 18.09.2015

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
GS-US-312-0116 / GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18.09.2015)			
Mortalität			
Idelalisib + Rituximab (mit und ohne Progress) (in Studie GS-US-312-0116) ^b	110	30 (27,3) Mediane Überlebenszeit: Monate [95 %-KI] n. e. [28,5; n. e.]	0,51 [0,32; 0,80]; 0,003
Placebo + Rituximab (mit und ohne Progress) (in Studie GS-US-312-0116) ^b	110	48 (43,6) Mediane Überlebenszeit: Monate [95 %-KI] 24,8 [16,6; n. e.]	
SUE			
Idelalisib + Rituximab (mit und ohne Progress) (in Studie GS-US-312-0116) ^b	110	86 (78,2)	k. A. ^c
Placebo + Rituximab (mit Progress) ^d (in Studie GS-US-312-0116) ^e	42	32 (76,2)	k. A. ^c
Placebo + Rituximab (ohne Progress) ^f (in Studie GS-US-312-0116) ^e	44	30 (68,2)	k. A. ^c
Placebo + Rituximab (kein Wechsel in die Extensionsstudie) ^g	22	k. A.	k. A.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)			
Idelalisib + Rituximab (mit und ohne Progress) (in Studie GS-US-312-0116) ^b	110	97 (88,2)	k. A. ^c
Placebo + Rituximab (mit Progress) ^d (in Studie GS-US-312-0116) ^e	42	35 (83,3)	k. A. ^c
Placebo + Rituximab (ohne Progress) ^f (in Studie GS-US-312-0116) ^e	44	36 (81,8)	k. A. ^c
Placebo + Rituximab (kein Wechsel in die Extensionsstudie) ^g	22	k. A.	k. A.
Abbruch wegen UE			
Idelalisib + Rituximab (mit und ohne Progress) (in Studie GS-US-312-0116) ^b	110	45 (40,9)	k. A. ^c
Placebo + Rituximab (mit Progress) ^d (in Studie GS-US-312-0116) ^e	42	24 (57,1)	k. A. ^c
Placebo + Rituximab (ohne Progress) ^f (in Studie GS-US-312-0116) ^e	44	22 (50,0)	k. A. ^c
Placebo + Rituximab (kein Wechsel in die Extensionsstudie) ^g	22	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, Datenschnitt vom 18.09.2015 (Fortsetzung)

<p>a: Ohne Zensierung von Patienten, die von der Behandlung im Kontrollarm zu der des Interventionsarms wechselten.</p> <p>b: Ein Teil der Patienten, die in diese Auswertung eingingen, wurde in der Extensionsstudie GS-US-312-0117 mit einer Idelalisib-Monotherapie behandelt (siehe Abbildung 1).</p> <p>c: Die Ergebnisse basierend auf dem relativen Risiko sind nicht sinnvoll interpretierbar, wegen der unterschiedlich langen medianen Behandlungsdauer in den Studienarmen.</p> <p>d: Patienten aus der Placebo + Rituximab-Gruppe, die einen Progress erlitten und ab der doppelblinden Phase der Studie GS-US-312-0117 Idelalisib in der Monotherapie (2 x 150 mg) erhielten.</p> <p>e: Es wurden nur diejenigen UE einbezogen, die ab der ersten Dosis von Idelalisib in der Monotherapie in der Extensionsstudie GS-US-312-0117 auftraten.</p> <p>f: Patienten aus der Placebo + Rituximab-Gruppe ohne Progress, die in der offenen Phase der Studie GS-US-312-0117 Idelalisib in der Monotherapie (2 x 150 mg) erhielten.</p> <p>g: Für Patienten aus der Placebo + Rituximab-Gruppe, die im Anschluss an die Studie GS-US-312-0116 nicht in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 wechselten, liegen keine Auswertungen vor.</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--