

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. Juli 2016
Stellungnahme zu	Idelalisib, Nr. 406, A16-18, Version 1.0, Stand 29.06.2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie des Erwachsenen in der westlichen Welt mit einer Inzidenz von etwa 4 pro 100.000 (1). Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 72 Jahren (1). Laut Robert Koch-Institut (RKI) sind in Deutschland im Jahr 2012 etwa 12.640 Personen mit Leukämien diagnostiziert worden und mehr als ein Drittel davon waren Patienten mit CLL (2).</p> <p>Idelalisib ist ein oral einzunehmender Hemmstoff der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110δ (PI3K δ). Diese ist bei reifen B-Zell-Neoplasien wie der CLL überaktiv und dient als wichtiges Enzym für die Synthese einer Reihe von „second messengers“. Hemmstoffe der PI3K δ beeinflussen verschiedene Signaltransduktionswege, die Proliferation, Überleben, Homing und Retention maligner Zellen in Lymphknoten und Knochenmark vermitteln.</p> <p>Idelalisib wurde initial zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL in Kombination mit Rituximab. Die Patienten müssen zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben oder konnten Idelalisib bei Vorliegen der prognostisch ungünstigen genetischen Merkmale 17p-Deletion oder TP53-Mutation als Erstlinientherapie erhalten, wenn sie für eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet sind. Gleichzeitig wurde Idelalisib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom zugelassen, die bereits mit zwei vorausgegangenen Therapielinien behandelt wurden und deren Erkrankung refraktär ist (3).</p> <p>Anlass für die erneute Nutzenbewertung durch den G-BA ist der Ablauf</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Befristung des ersten G-BA-Beschlusses zu Idelalisib vom 19.03.2015. Die Befristung wurde damit begründet, dass die Daten der Studie GS-US-312-0116 zum Gesamtüberleben, zum progressionsfreien Überleben und zur Toxizität bei kurzer Studienlaufzeit als unreif anzusehen waren und weil im Anwendungsgebiet 2 (Erstlinientherapie bei 17p-Deletion oder TP53-Mutation relevante Daten fehlten (s. Tragende Gründe zum Beschluss (4)).</p> <p>Die AkdÄ hatte bei der ersten Nutzenbewertung zu Idelalisib ebenfalls Stellung bezogen (5).</p> <p>Im März 2016 leitete die EMA ein Prüfverfahren für Idelalisib ein („EMA reviews cancer medicine Zydelig“, 11.03.2016, EMA/191705/2016 (6)).</p> <p>In einem „Rote-Hand-Brief“ vom 23.03.2016 (7) wurde empfohlen, keine Erstlinientherapie mit Idelalisib bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation einzuleiten. Über die Fortsetzung einer bei solchen Patienten bereits laufenden Idelalisib-Behandlung müsse „nach einer sorgfältigen, individuellen Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses“ entschieden werden:</p> <p>„In drei laufenden Phase-III-Studien zur Untersuchung von Idelalisib als Zusatztherapie zur standardmäßigen Erstlinientherapie der CLL und zur Behandlung des rezidierten indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms/kleinzelligen lymphozytischen Lymphoms (iNHL/SLL) ist bei Patienten, die Idelalisib erhalten haben, im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine höhere Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und ein erhöhtes Risiko für Todesfälle aufgetreten. Der kombinierte prozentuale Anteil der Todesfälle in diesen drei Studien betrug im Idelalisib-Behandlungsarm 7,4 % und im Placeboarm 3,5 %. Die zusätzlichen Todesfälle waren hauptsächlich auf Infektionen (einschließlich Infektionen mit <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP) und Cytomegalovirus (CMV)) so-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie auf Atemwegereignisse zurückzuführen, von denen einige möglicherweise infektionsbedingt waren.</p> <p>Die Studien zum iNHL/SLL umfassten Patienten mit Krankheitsmerkmalen, die von denen in den derzeit zugelassenen Anwendungsgebieten abweichen, oder es wurde eine bei Patienten mit iNHL derzeit nicht zugelassene Anwendung einer Kombinationsbehandlung mit Idelalisib untersucht. In der klinischen Studie zur CLL wurde Idelalisib in einer derzeit nicht zugelassenen Kombinationsbehandlung (mit Rituximab/Bendamustin) untersucht. In dieser Studie waren jedoch zuvor unbehandelte Patienten eingeschlossen, von denen einige eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufwiesen.“</p> <p>Vorläufige Empfehlungen der EMA (7):</p> <ul style="list-style-type: none">• Idelalisib sollte nicht als Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL, bei denen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt, angewendet werden.• Bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die Idelalisib bereits als Erstlinientherapie erhalten, ist die Entscheidung, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll, nach einer sorgfältigen, individuellen Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu treffen. <p>Das Verfahren des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA wurde am 08.07.2016 beendet und das PRAC empfiehlt der EMA, die ursprüngliche Zulassung wiederherzustellen unter der Voraussetzung, dass es für die Patienten keine Therapiealternative gibt und dass die vereinbarten Vorsichtsmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen eingehalten werden (8).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossierbewertung, S. 3	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Nachdem die Indikation für Idelalisib eingeschränkt wurde, hat der G-BA folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="277 667 1093 1182"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 667 394 727">Fragestellung</th> <th data-bbox="394 667 719 727">Indikation</th> <th data-bbox="719 667 1093 727">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 727 394 863">1a</td> <td data-bbox="394 727 719 863">Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="719 727 1093 863">Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 863 394 975">1b</td> <td data-bbox="394 863 719 975">Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="719 863 1093 975">Ibrutinib oder Best supportive Care^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 975 394 1182">2</td> <td data-bbox="394 975 719 1182">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</td> <td data-bbox="719 975 1093 1182">Ibrutinib oder Best supportive Care^b (entsprechend der bereits initiierten Therapie)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 1182 1093 1375"> 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>	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)	
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)												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ stimmt diesen Festlegungen grundsätzlich zu. Dies gilt insbesondere für die Festlegung von Ibrutinib als ZVT für vorbehandelte und für Chemotherapie nicht geeignete Patienten (Fragestellung 1b). Jedoch ist aus Sicht der AkdÄ die zusätzliche Option von Best Supportive Care (BSC) für diese Gruppe überholt: Patienten, die für Idelalisib in Frage kommen, können im Regelfall auch Ibrutinib erhalten. BSC wäre heute für die Mehrzahl dieser Patienten eine nicht ausreichend wirksame Therapie.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 4-6</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien und Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Fragestellung 1a: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</p> <p>Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) auch in diesem Verfahren 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.</p> <p>Fragestellung 1b: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</p> <p>Wie bei der Erstbewertung hat der pU für diese Fragestellung die Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116 (9) angeführt. Der letzte verblindete Datenschnitt vom 23.11.2013 gilt weiter als Grundlage für die Nutzenbewertung. Nur ergänzend wird jetzt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein finaler, teils unverblindeter Datenschnitt vom 20.04.2014 vorgelegt. Die Resultate für das Gesamtüberleben (OS) differieren nur gering (Hazard Ratio (HR) 2013: 0,28; p = 0,003; 04/2014: 0,34; p = 0,0001). Das mediane Überleben war in beiden Armen auch beim finalen Datenschnitt nicht erreicht.</p> <p>Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt OS lieferte einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p = 0,194). Die HR für OS betrug für diese Untergruppe 0,14 (2/46 im Verumarm vs. 13/49 im Kontrollarm).</p> <p>Die Toxizität ist im Verumarm beim letzten verblindeten Datenschnitt höher: SUEs traten im Verumarm mit 49 % vs. 38 % tendenziell häufiger auf (p = 0,11), Infekte mit 61 % vs. 47 % signifikant häufiger (p = 0,01), schwerwiegende Infekte nur geringfügig häufiger (26,4 % vs. 25,0 %), Pneumonitiden traten deutlich häufiger auf (6/110 vs. 1/108; p = 0,05).</p> <p>Die Verbesserung des Gesamtüberlebens in der Verumgruppe bleibt somit im Vergleich zur alleinigen Rituximab-Therapie signifikant und relevant. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses wird aber durch die für diese Studie ausgewählte Kontrollgruppe gemindert. Eine Monotherapie mit Rituximab entspricht für das Kollektiv der Fragestellung 1b weder der Zulassung von Rituximab noch den Empfehlungen der Leitlinien (10). Auch waren fast alle Patienten mit Anti-CD-20-Antikörpern vorbehandelt ((1), S. 30). Im ersten mündlichen Anhörungsverfahren wurde diese Kontrollgruppentherapie von keinem Stellungnehmer als sinnvoller Standard angesehen (11). Auch wurde angesprochen, dass ein relevanter Teil der Studienpatienten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus GS-US-312-0116 durchaus für eine Chemotherapie in Frage gekommen wäre (11). Angesichts der deutlichen Unterschiede in der Mortalität zugunsten des Verumarmes wurde im ersten Verfahren für die Fragestellung 1b von der AkdÄ jedoch ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen angenommen. Die neuen Daten zur Toxizität schränken allerdings die Sicherheit dieser Annahme ein. Bei strikter Auslegung der fehlenden Eignung für eine Chemotherapie sieht die AkdÄ aber weiterhin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der vorgegebenen Vergleichstherapie BSC.</p> <p>Fragestellung 2: Fortsetzung der Therapie mit Idelalisib bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war</p> <p>Eine Erstlinientherapie sollte bei 17p-Deletion/TP53-Mutation aufgrund der derzeit noch eingeschränkten Zulassung nicht mehr begonnen werden. Der pU verzichtet aufgrund des laufenden Prüfverfahrens der EMA auf eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib für diese Fragestellung. Auch die AkdÄ hält beim derzeitigen Stand eine Bewertung des Zusatznutzens nicht für sinnvoll.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 6	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Datenlage hat sich trotz der mit der Befristung verbundenen Auflagen nicht geändert. Somit sieht die AkdÄ auch keinen Grund, ihre Einschätzung zum Zusatznutzen für Idelalisib zu ändern. Für die Fragestellung 1b, zu der es relevante Daten gibt, sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für die Fragestellungen 1a und 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Fragestellung 1a: Rezidierte oder refraktäre CLL, Chemotherapie angezeigt: Zusatznutzen aus Sicht der AkdÄ nicht belegt.</p> <p>Fragestellung 1b: Rezidierte oder refraktäre CLL, Chemotherapie nicht angezeigt: aus Sicht der AkdÄ Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Fragestellung 2: Fortsetzung der Therapie bei 17p-Deletion/TP53-Mutation: aus Sicht der AkdÄ Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Zydelig® - Idelalisib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/003843/0000, Doc.Ref.: EMEA/CHMP/324336/2014. London, 24. Juli 2014.

2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?__blob=publicationFile. 10. Ausgabe; Berlin, Stand: 2015.
3. Anonym: Neues onkologisches Arzneimittel: Idelalisib (Zydelig®). Arzneimittelbrief 2015; 49: 2-4.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 19. März 2015.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Idelalisib, Nr. 267, A14-35, Version 1.0, 22.12.2014. Berlin, 23. Januar 2015.
6. European Medicines Agency (EMA): EMA reviews cancer medicine Zydelig. EMA/191705/2016. London, 11. März 2016.
7. Gilead Sciences GmbH: Rote-Hand-Brief zu Zydelig® (Idelalisib): Einschränkungen für die Anwendung von Zydelig (Idelalisib) zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidierten folliculären Lymphoms (FL) aufgrund neuer Erkenntnisse aus klinischen Studien. Rote-Hand-Brief vom 23. März 2016.
8. European Medicines Agency (EMA): PRAC concludes review of Zydelig and issues updated recommendations for use. EMA/459461/2016. London, 8. Juli 2016.
9. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al.: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014; 370: 997-1007.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: November 2014.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Idelalisib - Stenografisches Wortprotokoll -. Berlin, 9. Februar 2015.