

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Idelalisib (Zydelig[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.03.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	16
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANZ	Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR	B-Zell-Rezeptor
BSC	Best Supportive Care
CD20	Cluster of differentiation 20 Nicht-glykosyliertes Phosphoprotein (Oberflächenantigen), ist auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia
FL	Follikuläres Lymphom
FWB	Functional well-being (funktionelles Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IGHV	unmutierte variable Regionen der schweren Ketten der Immunglobuline
iNHL	indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee)
IRR	Inzidenzdichtequotient
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky-Performance-Status
LNR	Lymph Node Response
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PJP	<i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie
<u>PRAC</u>	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
PI3K- δ -Isoform	Delta Isoform der Phosphatidylinositol 3-Kinase
PWB	Physical well-being (körperliches Wohlbefinden)
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SPD	Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
TP53	Tumor Suppressor Gen p53
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstr. 17 82152 Martinsried / München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Johannes Kandlbinder
Position:	Director Market Access & Reimbursement
Adresse:	Fraunhoferstr. 17 82152 Martinsried / München
Telefon:	089 - 8998 9080
Fax:	089 - 8998 9069
E-Mail:	johannes.kandlbinder@gilead.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences International Ltd., UK
Anschrift:	Cambridge CB21 6GT Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Idelalisib
Handelsname:	Zydelig®
ATC-Code:	L01XX47

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Idelalisib ist ein oral verfügbarer selektiver Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor – der erste zugelassene Vertreter seiner Klasse. Der **Wirkmechanismus von Idelalisib** beruht auf der gezielten Inhibierung der delta Isoform der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K- δ -Isoform), deren Expression auf hämatopoetische Zellen begrenzt und in CLL-Zellen hochreguliert ist. In malignen CLL-Lymphozyten wird der PI3K- δ -Isoform eine zentrale Rolle zugeschrieben. In der Konsequenz der selektiven Hemmung der Kinase und nachfolgender B-Zell-Rezeptor (BCR) abhängiger Signale werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben maligner B-Zellen gehemmt. Nicht-neoplastische Zellen bleiben bei dieser Therapie unbeeinflusst.

Für die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sind in Deutschland Arzneimittel unterschiedlicher Substanzklassen als Mono- und Kombinationstherapien zugelassen: alkylierende Substanzen, Nukleosid/Nukleotid-Analoga, Anthrazykline, Glukokortikoide, Vincaalkaloide, monoklonale Antikörper und anderweitige niedermolekulare Kinase-Inhibitoren. Durch den hochspezifischen und zielgerichteten Wirkmechanismus unterscheidet sich Idelalisib grundlegend von anderen, meist nicht spezifisch wirkenden oder an anderen Stellen im BCR-Signalweg ansetzenden Therapieoptionen im Anwendungsgebiet und stellt für Patienten, die vor der Markteinführung von Idelalisib keine oder nur ungenügende Therapieoptionen hatten, eine effektive und sichere Behandlungsmöglichkeit dar, die zu hohen Ansprechraten sowie signifikanten Verbesserungen des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens führt.

Nach Einschätzungen der europäischen Zulassungsbehörde (EMA), der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zählt Idelalisib zu den wichtigsten onkologischen Neuentwicklungen im Jahr 2014 mit dem Potential, die Therapie der CLL nachhaltig zu transformieren.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Anwendungsgebiet gemäß Erstzulassung:</p> <p><i>Zydelig[®] wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder</i> • <i>als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.</i> <p>Aufgrund eines am 11. März 2016 eingeleiteten und derzeit laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens für Zydelig[®] (Bewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004) wurde die Indikation bis zum Abschluss des Risikobewertungsverfahrens wie folgt geändert:</p> <p><i>Zydelig[®] wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4) oder</i> • <i>zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit</i> 	<p>18. September 2014 (geändert am 23. März 2016)</p>	<p>A</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p><i>einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde (siehe Abschnitt 4.4).</i></p> <p>Ausschnitt aus Abschnitt 4.4 (Wortlaut auf den sich die Verweise beziehen / gegenüber der Fachinformation von Januar 2016 neu hinzugekommene Warnhinweise):</p> <p><i>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> <u>Schwerwiegende Infektionen</u> <i>Die Behandlung mit Zydelig sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine aktuelle systemische bakterielle, Pilz- oder Virusinfektion nicht initiiert werden. Unter Idelalisib sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten, darunter opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) und Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV). Daher sollten alle Patienten über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib prophylaktisch gegen eine PJP behandelt werden. Die Patienten sollten über die gesamte Dauer der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Atemwegserkrankungen überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Es sollten regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine CMV-Infektion durchgeführt werden. Bei Hinweisen auf eine Infektion oder Virämie ist die Behandlung mit Zydelig abzubrechen.</i></p> <p><u>Neutropenie</u> <i>Bei mit Idelalisib behandelten Patienten sind behandlungsbedingte Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 einschließlich febriler Neutropenien aufgetreten. Bei allen Patienten sollte in den ersten 6 Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle 2 Wochen das Blutbild bestimmt werden, während die Bestimmung bei</i></p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<i>Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm³ mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte (siehe Abschnitt 4.2).</i> [...]		
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: ANZ: Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CMV: Cytomegalievirus; TP53: Tumor Suppressor Gen p53; PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie		

Die Erstzulassung von Idelalisib erfolgte am 18. September 2014 in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL),

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer Tumor Suppressor Gen p53 (TP53)-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

Zwischenergebnisse aus drei klinischen Studien mit dem Wirkstoff Idelalisib zeigten eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle im Behandlungsarm mit Idelalisib. Gilead Sciences hatte die Europäische Kommission umgehend darüber informiert, die dann am 11. März 2016 ein europäisches Risikobewertungsverfahren (Bewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004) eingeleitet hat. Gegenwärtig nimmt die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) eine umfassende Überprüfung des Sachverhaltes vor und untersucht die Auswirkungen auf die derzeit zugelassene Anwendung von Zydelig[®]. In diesen mittlerweile abgebrochenen klinischen Studien wurde Idelalisib nicht in seinen derzeit zugelassenen Kombinationsschemata oder Patientenpopulationen untersucht.

Im Zuge seiner laufenden Untersuchung empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) vorläufige Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Idelalisib. Diese hat die EMA in die aktuelle Version der Fachinformation (siehe Tabelle 1-5) aufgenommen, welche die bis zum Abschluss des Risikobewertungsverfahrens gültige Zulassung von Idelalisib abbildet.

Hinweis

Am 25. Februar 2016 hatte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) Zydelig[®] im Anwendungsgebiet der CLL eine „positive opinion“ zu einer Zulassungserweiterung vom Typ 2 erteilt. Gemäß Anhang I zum CHMP Assessment Report lautet die empfohlene Änderung im Wortlaut der Fachinformation wie folgt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zydelig® wird in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- *die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder*
- *als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.*

Da die finale Entscheidung der Europäischen Kommission zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht erfolgt ist, ist die Bewertung von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab nicht Bestandteil der Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung. Sämtliche Darstellungen im Dossier, die sich auf diese Kombination beziehen, sind für das vorliegende Bewertungsverfahren nicht relevant.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p><u>Anwendungsgebiet gemäß Erstzulassung:</u></p> <p><i>Zydelig[®] wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.</i></p> <p>Aufgrund eines am 11. März 2016 eingeleiteten und derzeit laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens für Zydelig[®] (Bewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004) wurde die Indikation bis zum Abschluss des Risikobewertungsverfahrens wie folgt modifiziert:</p> <p><i>Zydelig[®] wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4).</i></p> <p>Ausschnitt aus Abschnitt 4.4 (Wortlaut auf den sich die Verweise beziehen / gegenüber der Fachinformation von Januar 2016 neu hinzugekommene Warnhinweise):</p> <p><i>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p><u><i>Schwerwiegende Infektionen</i></u></p> <p><i>Die Behandlung mit Zydelig sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine aktuelle systemische bakterielle, Pilz- oder Virusinfektion nicht initiiert werden. Unter Idelalisib sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten, darunter opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) und Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV). Daher sollten alle Patienten über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib prophylaktisch gegen eine PJP behandelt werden. Die Patienten sollten über die gesamte Dauer der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Atemwegserkrankungen überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Es sollten regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine CMV-Infektion durchgeführt werden. Bei Hinweisen auf eine Infektion oder Virämie ist die Behandlung mit Zydelig abzubrechen.</i></p>	<p>18. September 2014 (geändert am 23. März 2016)</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p><i><u>Neutropenie</u></i></p> <p><i>Bei mit Idelalisib behandelten Patienten sind behandlungsbedingte Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 einschließlich febriler Neutropenien aufgetreten. Bei allen Patienten sollte in den ersten 6 Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle 2 Wochen das Blutbild bestimmt werden, während die Bestimmung bei Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm³ mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte (siehe Abschnitt 4.2).</i></p> <p><i>[...]</i></p>	
<p>Abkürzungen: ANZ: Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten; CMV: Cytomegalievirus; FL: Follikuläres Lymphom; TP53: Tumor Suppressor Gen p53; PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit CLL	<p><u>Anwendungsgebiet 1</u></p> <p>Teilpopulation 1a: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus <p>Teilpopulation 1b: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib <p><u>Anwendungsgebiet 2</u></p> <p>Teilpopulation 2: Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; TP53: Tumor Suppressor Gen p53</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 29. Juni 2015 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2015-B-045) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) statt.

Bei der Festlegung der Teilpopulationen im Anwendungsgebiet 1 „Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben“, differenzierte der G-BA in Abhängigkeit der Eignung für weitere Chemotherapien zwei Teilpopulationen (Teilpopulation 1a und 1b). Als Anwendungsgebiet/Teilpopulation 2 wurden therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, festgelegt.

Für Teilpopulation 1a wurde eine patientenindividuelle, optimierte *Chemotherapie* nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab, sofern angezeigt, als ZVT bestimmt. Einer patientenindividuellen, optimierten Therapie liegt zugrunde, dass die CLL ein extrem heterogenes Krankheitsbild darstellt, woraus sich eine beträchtliche Anzahl unterschiedlich klassifizierter Patientengruppen mit jeweiligen Therapieempfehlungen ergibt. Gerade durch die zahlreichen Neueinführungen in den vergangenen Jahren hat sich das Spektrum möglicher Therapieoptionen noch deutlich erweitert. Der Fortschritt der medizinischen Erkenntnisse spiegelt sich auch bereits in den aktualisierten CLL Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften wider. Dies vorausgeschickt, stimmt Gilead Sciences mit dem G-BA überein, dass die Therapie der CLL patientenindividuell, optimiert erfolgt und erfolgen muss. Im Einklang mit der klinischen Praxis, sowie nationalen und internationalen Behandlungsempfehlungen erachtet Gilead Sciences jedoch eine Erweiterung der ZVT auf den Wortlaut „patientenindividuelle, optimierte *Therapie*“ als sinnvoll.

Für Teilpopulation 1b und für Anwendungsgebiet 2 wurden Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib vom G-BA als ZVT bestimmt.

Die Festlegung von Ibrutinib als mögliche ZVT verdeutlicht den hohen Stellenwert, den die in 2014 neu eingeführten zielgerichteten Substanzen in der klinischen Praxis und in Leitlinien bereits erworben haben. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle, optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Evidenz aus Studien

Anwendungsgebiet 1

Teilpopulation 1a

Für die Teilpopulation der Patienten für die eine Chemotherapie angezeigt ist, liegt zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung keine relevante Evidenz vor.

Abweichend von der Darstellung in Modul 1 werden in Modul 4 Ergebnisse für ein Patientenkollektiv, das für eine Chemotherapie geeignet ist, präsentiert. Diese Ergebnisse stammen aus der randomisierten kontrollierten Studie GS-US-312-0119, in der die Kombination Idelalisib+Ofatumumab mit Ofatumumab Monotherapie verglichen wurde. Auf Basis dieser Studie hatte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) am 25. Februar 2016 eine Empfehlung für eine Zulassungserweiterung von Idelalisib in der CLL erteilt, welche die Anwendung von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab umfasst. Da die finale Entscheidung der Europäischen Kommission bis zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht erfolgt ist, ist die Kombination von Idelalisib mit Ofatumumab bislang nicht zugelassen und Studie GS-US-312-0119 daher zur Beantwortung der Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Die in Modul 4 präsentierten Ergebnisse dieser Studie werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Idelalisib herangezogen.

Teilpopulation 1b

Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, werden die Daten aus der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie GS-US-312-0116 präsentiert, in der Idelalisib+Rituximab mit Placebo+Rituximab verglichen wurde. Darüber hinaus konnten alle Patienten während der gesamten Studiendauer supportive Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung bekommen. Das Kriterium der Nicht-Eignung für eine Chemotherapie wurde von allen Patienten erfüllt. Im Dossier werden neben den Analysen des letzten verblindeten Datenschnitts, die als maßgeblich zur Ableitung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Zusatznutzens erachtet werden, auch Ergebnisse aus dem finalen Studienreport der Studie GS-US-312-0116 sowie eine aktuelle Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 dargestellt.

Der G-BA hält in der Niederschrift zum aktuellen Beratungsgespräch fest, dass die Patienten der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 der Teilpopulation 1b zugeordnet werden können. Eine Monotherapie mit Rituximab benennt er zwar mit Verweis auf dessen ungenügenden Zulassungsstatus im Anwendungsgebiet als ZVT als ungeeignet. Allerdings betrachtet der G-BA die Kontrollintervention in Studie GS-US-312-0116 nicht als eine Untertherapie relativ zur ZVT BSC und er erachtet die Studie als geeignet, in der Nutzenbewertung zu Darstellung des Zusatznutzens von Idelalisib herangezogen zu werden.

Gesamtüberleben (OS)

In der Studie zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Idelalisib+Rituximab gegenüber dem Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,28 [0,11;0,69]; p=0,003). In der prognostisch ungünstigen Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation war der Überlebensvorteil im Verumarm besonders deutlich (HR [95%-KI]: 0,14 [0,03;0,64]).

Einschließlich der aktuellen Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 wurde die mediane Überlebensdauer der Patienten aus dem Verumarm noch nicht erreicht.

Gesamtansprechrates (ORR)

Es erreichten 74,5% der Patienten im Verumarm ein komplettes Ansprechen gegenüber 14,5% im Kontrollarm (adj. OR [95%-KI]: 17,28 [8,66;34,46]; p=6,3·10⁻¹⁹). In der prognostisch ungünstigeren Subgruppe mit 17p-Deletion zeigte sich potentiell ein größerer Behandlungseffekt (OR [95%-KI]: 81,43 [9,27;715,08]) als in der Subgruppe ohne 17p-Deletion (OR [95%-KI]: 12,80 [6,06;27,05]).

Die aktuelle Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 deutet darauf hin, dass auch die Patienten des ursprünglichen Kontrollarms von ihrem Wechsel auf die Therapie mit Idelalisib profitierten.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Idelalisib+Rituximab führte zu einer 82%igen Reduktion des Progressions- bzw. Sterberisikos gegenüber dem Kontrollarm (adj. HR [95%-KI]: 0,18 [0,10;0,32]; p=6,0·10⁻¹¹) und damit zu einer statistisch hochsignifikanten Verlängerung des PFS. Dieser Effekt kam insbesondere in der Gruppe der Patienten mit ungünstigem IGHV-Status zum Vorschein (HR [95%-KI]: 0,14 [0,07;0,27]). Das mediane PFS lag im Kontrollarm bei 5,5 Monaten und war im Verumarm noch nicht erreicht worden.

Bei der Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 wurde das mediane PFS für die Patienten aus dem Verumarm schließlich auf 19,9 Monate ([95%-KI]: [16,8;24,9]) geschätzt.

Lymphadenopathie

Eine relevante Reduktion der Lymphadenopathie erreichten 92,2% der Patienten im Verum-, verglichen mit 5,9% im Kontrollarm – ein statistisch hoch signifikanter Effekt (adj. OR [95%-KI]: 165,5 [52,17;524,98]; $p=4,1 \cdot 10^{-34}$). Für Männer zeigte sich dieser positive Effekt noch deutlicher als für Frauen (93,0% vs. 1,6%; OR [95%-KI]: 831,60 [94,51;7.317,05] gegenüber 90,3% vs. 13,5%; OR [95%-KI]: 59,73 [13,08;272,72]).

Der Gruppenunterschied in der prozentualen Reduktion der SPD war statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-KI]: -64,20 [-70,30;-58,10]; $p<0,001$). In der Extensionsstudie konnte beobachtet werden, dass der Wechsel auf die Idelalisib-Therapie bei den vorherigen Patienten des Kontrollarms zu einer durchschnittlichen Reduktion um ca. 65-68% führte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Beim FACT-Leu Fragebogen ergab sich auf der Subskala funktionelles Wohlbefinden (FWB) ein signifikanter Vorteil für den Verumarm: Auf dieser Subskala wurde in der Subgruppe der Männer unter der Behandlung mit Idelalisib+Rituximab im Vergleich zum Kontrollarm ein signifikant größerer Anteil klinisch relevanter Verbesserungen beobachtet (63,2% vs. 35,3%; OR [95%-KI]: 3,14 [1,59;6,21]).

Im Karnofsky-Performance-Status (KPS) verbesserten sich insbesondere Patienten mit einer 17p-Deletion unter Therapie mit Idelalisib+Rituximab im Vergleich zum Kontrollarm signifikant (SMWD [95%-KI]: 1,01 [0,44;1,57]).

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei der Bewertung der nachfolgenden Inzidenzen (Prozentangaben) und der abgeleiteten Effekte muss berücksichtigt werden, dass ihnen unterschiedliche Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen zu Grunde liegen, wodurch sie ggf. zum Nachteil des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt werden.

Hinsichtlich des Auftretens von SUE zeigten sich diskrepante Ergebnisse für Männer und Frauen. Während von den Männern unter Idelalisib+Rituximab ein größerer Anteil als im Kontrollarm entsprechende Ereignisse zeigte (51,3% vs. 29,4%; OR [95%-KI]: 2,53 [1,27;5,04]), gab es bei Frauen einen gegenteiligen Trend (44,1% vs. 52,5%; OR [95%-KI]: 0,71 [0,29;1,79]). Die Inzidenz von Exanthenen war im Verumarm höher als im Kontrollarm (15,5% vs. 5,6%; OR [95%-KI]: 3,11 [1,18;8,22]). Zudem zeigten in zwei Subgruppen mehr Patienten im Verumarm als im Kontrollarm ein UE von CTCAE-Grad ≥ 3 , nämlich in der Subgruppe der Kaukasier (OR [95%-KI]: 1,93 [1,09;3,42]) und in der Subgruppe der Patienten, die weder eine 17p-Deletion noch eine TP53-Mutation aufwiesen (OR [95%-KI]: 2,33 [1,13;4,80]).

Bereits in der vorherigen Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A der Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135) wurden diese schweren UE diskutiert. Der G-BA schreibt hierzu im dazugehörigen Beschluss: „*In Bezug auf häufige schwere UEs wie Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Infektionen oder parasitäre Erkrankungen deutet sich zwar*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ein größerer Schaden der Kombination aus Idelalisib und Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an, die aufgeführten Komplikationen treten allerdings auch beim unbehandelten Fortschreiten der Erkrankung auf. Idelalisib weist ein hepatotoxisches Potential auf und kann in Einzelfällen eine schwere Diarrhoe oder Colitis auslösen. Diese unerwünschten Effekte waren allerdings reversibel, wenn die Anwendung unterbrochen und, im Falle einer Diarrhoe oder Colitis, zusätzlich symptomatisch mit Glucocorticoiden behandelt wurde.“

Insgesamt war Idelalisib+Rituximab in der Studie GS-US-312-0116 gut verträglich; so unterschied sich der Anteil der Therapieabbrüche während der Studie nicht maßgeblich zwischen dem Verumarm und dem Kontrollarm. Die EMA beurteilte mögliche Nebenwirkungen von Idelalisib in Bezug auf die vorliegende Patientenpopulation als gut handhabbar.

Wie vorstehend bereits dargestellt, läuft derzeit ein europäisches Risikobewertungsverfahren zu Idelalisib. Bis zum Abschluss dieses Verfahrens wurde die Fachinformation von Idelalisib um Warnhinweise in Abschnitt 4.4 ergänzt (siehe Tabelle 1.5).

Anwendungsgebiet/Teilpopulation 2

Für das Anwendungsgebiet 2 liegen basierend auf der einarmigen Phase-2-Studie 101-08 Ergebnisse von therapienaiven Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation vor, die Idelalisib in Kombination mit Rituximab erhalten haben. Diese Ergebnisse werden der Vollständigkeit halber in Modul 4 präsentiert.

Vor dem Hintergrund des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens und der vorläufigen Empfehlung, die Anwendung von Idelalisib in dieser Teilpopulation auf die Fortsetzung der Therapie bei Patienten zu beschränken, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde, beansprucht Gilead Sciences für Teilpopulation 2 keinen Zusatznutzen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	nein
	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	ja
	Erwachsene therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; TP53: Tumor Suppressor Gen p53		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die CLL ist eine chronische Erkrankung, für die es – außer durch eine allogene Stammzelltransplantation – bisher keine Heilung gibt. Trotz Fortschritten in der Arzneimittelentwicklung sieht die EMA weiterhin einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf. Insbesondere für früh rezidivierende (Progress <24 Monate) und Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion/TP53-Mutation) sind die Therapieoptionen auch nach Markteinführung neuer Therapieoptionen weiterhin limitiert und die Prognose ist schlecht.

Mit Idelalisib wurde der erste oral verfügbare, hochselektive Inhibitor der PI3K- δ -Isoform in Deutschland zugelassen. Idelalisib zählt als erster Vertreter dieser Substanzklasse zu den wichtigsten onkologischen Neuentwicklungen der vergangenen Jahre mit der Möglichkeit als „Breakthrough Therapy“ bestehende Therapielücken zu schließen. Idelalisib wurde als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fortschritt des Jahres 2014 (*Cancer Advance of the Year*, ASCO) ausgezeichnet und als Substanz der Zukunft direkt nach Markteinführung in die nationalen und internationalen Leitlinien aufgenommen.

Die EMA erachtet die Ergebnisse zu Idelalisib in den zur Zulassung vorgelegten Studien als klinisch höchst relevant. Von besonderer Bedeutung ist für die EMA, dass die hohe Aktivität von Idelalisib in Bezug auf hohe und lang anhaltende Ansprechraten bei gleichzeitig vertretbarer Verträglichkeit unabhängig vom Ansprechen auf vorhergegangene Therapien oder ungünstigen Prognosefaktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) gezeigt werden konnte.

Die Phase-3-Zulassungsstudie GS-US-312-0116, die die Basis zur Ableitung des Zusatznutzens darstellt, wurde aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse auf Anraten des unabhängigen Datenmonitoringkomitees (IDMC) vorzeitig gestoppt, um auch den Patienten aus dem Kontrollarm eine Therapie mit Idelalisib zu ermöglichen. In dieser Studie zeigte sich für die Patienten im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. In den Wirksamkeitsparametern ergaben sich zudem deutliche Vorteile für die Patienten unter Idelalisib, einschließlich hochsignifikanter Ergebnisse in Bezug auf den Rückgang der Lymphadenopathie, die Gesamtansprechraten und die Dauer des progressionsfreien Überlebens. Das Sicherheitsprofil von Idelalisib wird unter Abwägung potentieller Risiken durch unerwünschte Ereignisse gegenüber den Vorteilen durch die Therapie als annehmbar bewertet. Aktuelle Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117, in der alle Patienten Idelalisib erhielten, unterstreichen zusätzlich die hohe Wirksamkeit von Idelalisib. Ergebnisse dieser Studie bestätigen das langanhaltende Ansprechen der Patienten unter Idelalisib und zeigen, dass auch die Patienten aus dem vormaligen Kontrollarm nach dem Beginn einer Idelalisib-Therapie deutlich profitierten.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und dem dringenden Bedarf an wirksamen Therapieoptionen wird für die Teilpopulation 1b der vorbehandelten Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, ein **erheblicher Zusatznutzen** festgestellt. Die Aussagesicherheit wird bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation als **Beleg** und bei Patienten ohne diese Aberration als **Hinweis** gewertet.

Für die Teilpopulation 1a (vorbehandelte Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) und die Teilpopulation 2 (therapienaive Hochrisikopatienten) wird jeweils kein Zusatznutzen abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Idelalisib wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL angewendet, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde, empfohlen (derzeitige Empfehlung bis zum Abschluss des europäischen Risikobewertungsverfahrens zum Wirkstoff Idelalisib der Europäischen Kommission).

CLL zählt zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL) und ist durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert. Männer sind im Verhältnis 60:40 häufiger von CLL betroffen als Frauen. Mit einem medianen Alter bei der Erstdiagnose von 72 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen gilt die CLL als eine Erkrankung des Alters. Die Stadieneinteilung erfolgt in Europa nach Binet. Der Verlauf der Erkrankung wird anhand des Ausmaßes von klinisch palpabler Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie sowie Anämie und Thrombozytopenie prognostiziert. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befinden sich etwa 60% der Patienten im Stadium A (medianes Überleben >10 Jahre), 30% im Stadium B (medianes Überleben 5 Jahre) und 10% im Stadium C (medianes Überleben 2-3 Jahre).

Die Patienten zeigen zumeist konstitutionelle Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Fatigue, die zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen können. Die durch das verdrängte Knochenmark hervorgerufene Immunsuppression erhöht im Verlauf der Erkrankung zunehmend das Risiko von Infektionen und führt dazu, dass Infektionen mit Abstand die Haupt-Todesursache in dieser Patientenpopulation darstellen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In der CLL bestand (und besteht) ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen, die zielgerichtet in die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Erkrankung eingreifen, langanhaltende Remissionen erzielen, dabei trotzdem noch gut verträglich sind und mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergehen. Da es sich bei der CLL um eine chronische Erkrankung handelt, spielt auch die Verbesserung bzw. Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die gegenüber der Norm deutlich reduziert ist und im Krankheitsverlauf immer weiter abnimmt, bei der Behandlung eine entscheidende Rolle.

Bei vorbehandelten CLL-Patienten treten Rezidive in immer kürzeren Abständen auf, während das Ansprechen auf neue Therapien stetig abnimmt. Im Laufe der Behandlung sind dadurch viele Therapiemöglichkeiten bei mehrfach vorbehandelten Patienten ausgeschöpft. Der Einsatz von Chemotherapien zur Behandlung der Patienten ist weiterhin intensiv, wobei die Lebensqualität der Patienten kontinuierlich abnimmt.

Idelalisib bietet vorbehandelten Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkreserve und/oder Nierenfunktion sowie anderen Komorbiditäten, die sie für eine Chemotherapie ungeeignet machen, ebenso wie vorbehandelten Patienten, für die die Wiederholung von zytotoxischen Vortherapien aufgrund eines fehlenden Ansprechens oder eines Frührezidivs nicht sinnvoll ist, die Möglichkeit einer Chemotherapie-freien Behandlung. Der Zusatznutzen von Idelalisib wurde bereits in der ersten Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A, Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135) diskutiert und für Teilpopulationen der Zusatznutzen durch den G-BA beschlossen. Der Beschluss wurde befristet, so dass das vorliegende Dossier der erneuten Darlegung des Zusatznutzens dient.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit CLL	2.200 bis 7.800
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit CLL	<u>Teilpopulation 1b:</u> Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	Erheblich	660 bis 3.150
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; TP53: Tumor Suppressor Gen p53; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit CLL	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 85.748,27 €	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 188.646.201,33 €- 668.836.532,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 188.646.201,33 €- 668.836.532,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit CLL	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 85.748,27 €	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 56.593.860,40 €- 270.107.061,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumor Suppressor Gen p53
* Aus Gründen der Vollständigkeit werden hier und in der nachfolgenden Tabelle auch Kosten der Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab in Teilpopulationen dargestellt, für die aufgrund der Studienlage und der ZVT kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 56.593.860,40 €- 270.107.061,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit CLL	Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus	Teilpopulation 1a: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	915,04 €- 113.569,89 €	1.061.446,40 €- 570.688.697,25 €
		Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib	Teilpopulation 1b: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	0 €- 342.434,38 €	0 €- 1.078.668.302,30 €
		Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib	Teilpopulation 2: Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind.	0 €- 342.434,38 €	0 €- 102.730.314,50 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumor Suppressor Gen p53

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der aktuellen deutschen Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan beschrieben. Vorläufige Vorsichtsmaßnahmen, welche die European Medicines Agency (EMA) im Zuge des laufenden Risikobewertungsverfahrens empfohlen hat, wurden am 23. März 2016 in der aktuell gültige Fachinformation zu Idelalisib implementiert. Diese bildet bis zum Abschluss des Risikobewertungsverfahrens die gültige Zulassung von Idelalisib.

Die Behandlung mit Idelalisib sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist. Die empfohlene Dosis Idelalisib beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden und kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

In bestimmten Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung oder eine Dosisanpassung notwendig sein. Bei einer Erhöhung der Lebertransaminase-Werte des Schweregrads 3 oder 4 bzw. bei Vorliegen einer Diarrhoe/Colitis oder eines Exanthems von Schweregrad 3 oder 4 muss die Therapie mit Idelalisib unterbrochen werden. Sobald die Werte bzw. die Ereignisse auf Schweregrad 1 zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit 100 mg Idelalisib zweimal täglich fortgesetzt werden. Auch bei Verdacht auf Pneumonitis sollte die Behandlung unterbrochen werden und erst nach dem Abklingen der Erkrankung kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden.

Bei mit Idelalisib behandelten Patienten sind behandlungsbedingte Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 einschließlich febriler Neutropenien aufgetreten. Bei allen Patienten sollte in den ersten sechs Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle zwei Wochen das Blutbild bestimmt werden, während die Bestimmung bei Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm³ mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Idelalisib führen und sollte deshalb vermieden werden. Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden (z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam), kann zu einer erhöhten Serumkonzentration dieser Arzneimittel führen und sollte vermieden werden. Wenn möglich sollten andere Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber einer CYP3A4-Hemmung sind.

Idelalisib wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit chronischer, aktiver Hepatitis, einschließlich viraler Hepatitis nicht untersucht. Bei der Anwendung in diesen Patientenpopulationen ist Vorsicht geboten.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Idelalisib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung mit Idelalisib unterbrochen werden, da ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden kann.

Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der aktuellen Fachinformation von März 2016:

- Keine Therapieinitiierung bei Verdacht auf systemische Infektionen.
- Antibiotikaprophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie für die Dauer der Behandlung mit Zydelig.
- Überwachung der Patienten auf Anzeichen und Symptome von Atemwegsinfektionen über die gesamte Dauer der Behandlung.
- Regelmäßige Durchführung klinischer und Laborwertuntersuchungen auf eine CMV-Infektion oder Virämie.
- Regelmäßige Überwachung des Blutbilds und Bestimmung der absoluten Neutrophilenzahl und gegebenenfalls Dosisreduktion bzw. Therapieabbruch gemäß den Angaben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.