

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Idelalisib (Zydelig<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.03.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	20
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	19

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Einfluss der PI3K- $\delta$ -Isoform auf verschiedene Signalwege in B-Zell-Erkrankungen .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ANZ	Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR	B-Zell-Rezeptor
B	Bendamustin
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
C	Cyclophosphamid
CD20	Cluster of differentiation 20 Nicht-glykosyliertes Phosphoprotein (Oberflächenantigen), ist auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DSGCLL	Deutsche CLL-Studiengruppe
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCM	Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
FL	Folikuläres Lymphom
F	Fludarabin
G2-Phase	Postsynthese-Phase
Ig	Immunglobulin
iNHL	indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
M	Mitoxantron
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PI3-Kinase	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PI3K- $\delta$ -Isoform	Delta Isoform der Phosphatidylinositol 3-Kinase
PJP	<i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
PZN	Pharmazentralnummer
R	Rituximab
RNS	Ribonukleinsäure
S-Phase	Synthese-Phase
TP53-Mutation	Tumor Suppressor Gen p53

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Idelalisib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Zydelig®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX47</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10793378	EU/1/14/938/001	100 mg	60 Filmtabletten
10793384	EU/1/14/938/002	150 mg	60 Filmtabletten

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Als oral verfügbarer, niedermolekularer Kinase-Inhibitor der Delta Isoform der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K- $\delta$ -Isoform) zählt Idelalisib (Zydelig<sup>®</sup> – 150 mg/100 mg Filmtabletten) als erster Vertreter seiner Substanzklasse, zu den wichtigsten onkologischen Neuentwicklungen der vergangenen Jahre [1, 2]. Dies bestätigt auch die Einschätzung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), die Idelalisib als Fortschritt des Jahres 2014 (*Cancer Advance of the Year*) deklarierte [3]. Die ASCO kommt in ihrem Bericht zu der Beurteilung, dass die neuen Therapieansätze in der Onkologie – zu denen Idelalisib zählt – das Potential haben, die Behandlungsrealität der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) nachhaltig zu transformieren und in Richtung Chemotherapie-freier Behandlungsalternativen zu verändern. Von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wird Idelalisib als Substanz der Zukunft bei CLL bezeichnet [4] und auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sieht in Idelalisib eine gut wirksame neue Therapieoption [5]. Sofort nach Markteinführung wurde Idelalisib in die CLL Behandlungsleitlinien der DGHO aufgenommen [6]. Ebenso empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Idelalisib zur Behandlung der CLL [7].

Idelalisib wurde 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, zugelassen [8].

Nachdem Zwischenergebnisse aus drei laufenden klinischen Studien zu Idelalisib eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle im Behandlungsarm mit Idelalisib zeigten, hatte Gilead Sciences umgehend die europäische Zulassungsbehörde (EMA) informiert. Die Europäische Kommission leitete daraufhin am 11. März 2016 ein europäisches Risikobewertungsverfahren (Bewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [9]) zu Idelalisib ein. Vorläufige Vorsichtsmaßnahmen, welche die EMA im Zuge der laufenden Untersuchung empfahl, wurden am 23. März 2016 in der aktuell gültigen Fachinformation zu Idelalisib implementiert. Diese bildet bis zum Abschluss des Risikobewertungsverfahrens die gültige Zulassung von Idelalisib ab [10]. Im Anwendungsgebiet der CLL wurden vorläufig folgende Empfehlungen in einem Rote-Hand-Brief veröffentlicht [11]:

- *Idelalisib sollte nicht als Erstlinientherapie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (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.*

Hiervon unberührt kann bei Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapielinie erhalten haben, eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab weiterhin angefangen oder fortgesetzt werden.

### ***Der B-Zell-Rezeptor Signalweg und der Einfluss einer gezielten Inhibierung der PI3K- $\delta$ -Isoform durch Idelalisib in der Behandlung der CLL***

Molekularbiologisch liegt der B-Zell CLL eine Pathogenese aufgrund von Veränderungen im B-Zell-Rezeptor (BCR)-Signalweg zugrunde [12]. Der BCR ist ein transmembraner Rezeptorkomplex mit einem membranständigen Immunglobulin (IgM) als Signalübertragungseinheit der Antigenbindung sowie den Transmembran-Proteinen Ig $\alpha$  und Ig $\beta$ , welche das Signal des Antikörpers ins Zellinnere weiterleiten. Der BCR ist ein zentraler Bestandteil der humoralen Immunantwort. Der durch den BCR aktivierte Signalweg unterliegt in gesunden B-Zellen im Normalfall einer strengen Regulation. In malignen B-Zellen entzieht sich der BCR-Signalweg dieser strengen Regulation durch vermehrte Expression und Überaktivität einzelner essentieller regulatorischer Kinasen [12, 13]. Das BCR-Signalverhalten in CLL-Zellen ist dabei sehr heterogen [14]. In diesem Zusammenhang bietet das Konzept der Inhibition dysregulierter Kinasen, welches in den letzten Jahren zu entscheidenden Fortschritten in Krebstherapien geführt hat, auch einen entscheidenden Ansatzpunkt für die Behandlung der CLL [1]. Eine Schlüsselfunktion kommt hierbei den Phosphatidylinositol 3-Kinasen (PI3-Kinasen) zu. Diese gehören zu den Lipidkinasen, welche mit vier verschiedenen Isoformen der katalytischen Untereinheit p110 vorkommen:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$  [15]. Die Isoformen der PI3-Kinase sind an zahlreichen essentiellen Zellfunktionen wie Zellwachstum, Proliferation, Differenzierung, Migration, Adhäsion und Überleben beteiligt [13]. Aufgrund der übergreifenden Funktion hätte eine generelle Hemmung aller PI3-Kinasen in sämtlichen eukaryotischen Zellen schwerwiegende Folgen für den Organismus. In malignen CLL-Lymphozyten wird der PI3K- $\delta$ -Isoform, einer Tyrosinkinase, eine zentrale Rolle zugeschrieben. Die Expression der PI3K- $\delta$ -Isoform ist auf hämatopoetische Zellen begrenzt und in CLL-Zellen hochreguliert [13, 16]. Sie ist somit ein ideales Schlüsselenzym für die onkologische CLL-Therapie – und auch für Idelalisib. Der **Wirkmechanismus von Idelalisib** beruht auf der gezielten Inhibierung der PI3K- $\delta$ -Isoform [2, 10, 17]. In der Konsequenz der selektiven Hemmung dieser Tyrosinkinase und nachfolgender BCR-Signale werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben maligner B-Zellen gehemmt (siehe Abbildung 2-1). Nicht-neoplastische Zellen bleiben bei der hochselektiven Therapie unbeeinflusst [10, 15, 17].

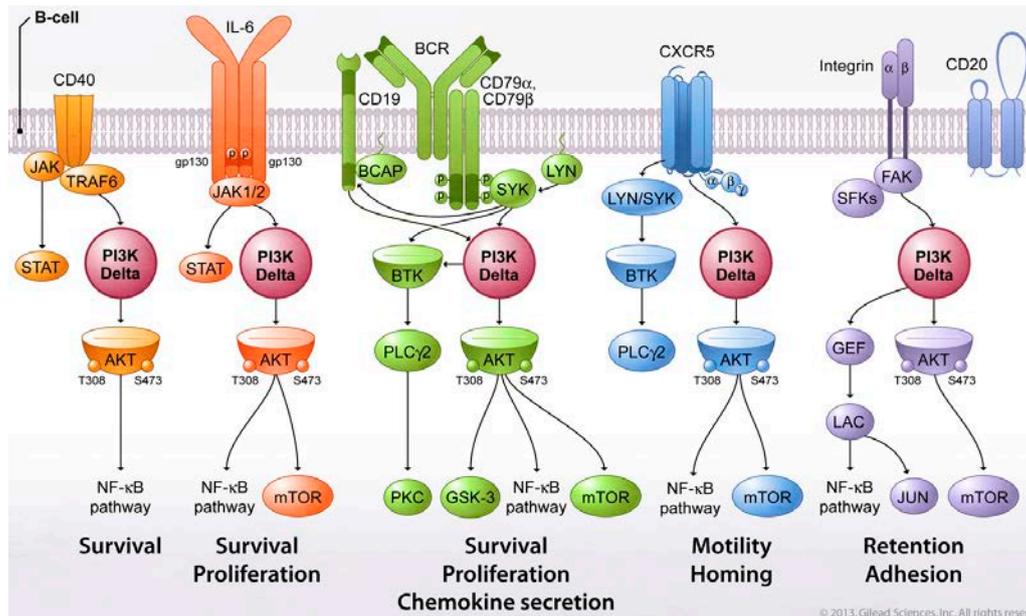


Abbildung 2-1: Einfluss der PI3K- $\delta$ -Isoform auf verschiedene Signalwege in B-Zell-Erkrankungen

Quelle: [8]

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet der CLL**

Für die Therapie der CLL sind in Deutschland Arzneimittel unterschiedlicher Substanzklassen als Mono- und Kombinationstherapien zugelassen. Diese umfassen alkylierende Substanzen, Nukleosid-/Nukleotid-Analoga, Anthrazykline, Glukokortikoide, Vincaalkaloide, monoklonale Antikörper sowie niedermolekulare Kinase-Inhibitoren (sog. „small molecules“). Aufgrund seines neuartigen und zielgerichteten Wirkmechanismus unterscheidet sich Idelalisib grundlegend von anderen zugelassenen und zumeist nicht spezifisch wirkenden Arzneimitteln. Einzig bei Ibrutinib handelt es sich um einen weiteren Tyrosinkinase-Inhibitor, der allerdings an einer anderen Stelle im BCR-Signalweg ansetzt [18]. Im Folgenden werden die Wirkmechanismen aller Arzneimittel detailliert beschrieben.

#### *Alkylierende Substanzen*

Eine charakteristische Eigenschaft von Alkylanzien ist die Möglichkeit, Alkylgruppen in Desoxyribonukleinsäure (DNS) und Ribonukleinsäure (RNS) zu integrieren und so zellzyklusspezifische Inhibitionen zu erzielen. Dieser massive Eingriff in den Zellzyklus ist charakteristisch für Chemotherapeutika und ist mit einer großen Vielzahl unerwünschter Ereignisse verbunden.

**Bendamustinhydrochlorid** (ATC-Code: L01AA09) ist eine Substanz, deren antineoplastische und zytozide Wirkung im Wesentlichen auf einer Querverbindung der DNS-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung beruht. Dadurch werden die DNS-Matrixfunktionen und die DNS-Synthese- und Reparaturmechanismen gestört [19]. Bendamustin hat zudem einen regulatorischen Einfluss auf Gene, welche an Apoptose, DNS-Reparatur und Mitose-Ablauf beteiligt sind [20]. In seiner Aktivität unterscheidet sich Bendamustin von anderen alkylierenden Substanzen durch umfangreiche Brüche in der DNS [21]. Bendamustin dient als Erstlinientherapie bei CLL-Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist [19]. Eine Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab (BR-Protokoll) weist gerade bei älteren Patienten eine verbesserte Verträglichkeit bei nur geringfügiger unterlegener Wirksamkeit gegenüber der Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR-Protokoll, siehe nachstehende Absätze) auf. Aufgrund seiner hemmenden Wirkung in der Mitose weist Bendamustin ein weites Spektrum an unerwünschten Ereignissen auf. Neben Übelkeit und Erbrechen sind Infektionen, Leukopenie und Thrombozytopenie sehr häufig dokumentiert [19]. Nach aktueller CLL Behandlungsleitlinie der DGHO wird das BR-Protokoll und die Kombination von Bendamustin mit Ofatumumab ausschließlich bei fitten und unfitten Patienten ohne Hochrisikomutation empfohlen. In der Zweitlinientherapie findet sich die Chemoimmuntherapie mit Bendamustin nur im Spätrezidiv bei fitten und unfitten Patienten [6].

**Chlorambucil** (ATC-Code: L01AA02) ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat, welches als bifunktionelles alkylierendes Agens wirkt. Durch chemische Verknüpfungen innerhalb eines DNS-Stranges oder zwischen DNS-Strängen werden die Replikation der DNS und damit die Zellproliferation und die Bildung neuer maligner Zellen inhibiert [22]. Eine Chlorambucil-Monotherapie eignet sich für ältere oder komorbide Patienten, die meist keine Purin-Analoga-basierende Chemotherapie (Kombinationstherapien, z. B. mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab, FCR-Protokoll) tolerieren [23]. Chlorambucil kann zur Behandlung von CLL und indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL) in Kombination mit Kortikosteroiden gegeben werden [22]. Aufgrund der Proliferationshemmung maligner Zellen durch Bindung an das Erbgut können in sehr häufigen Fällen Nebenwirkungen in Form von Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie oder Knochenmarkdepression auftreten [22]. In der aktuellen CLL Behandlungsleitlinie der DGHO kann Chlorambucil als Chemoimmuntherapie in Kombination mit den Anti- *cluster of differentiation 20* (CD20)-Antikörpern Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab als Erstlinientherapie bei unfitten Patienten ohne Hochrisikomutation und als Zweitlinientherapie bei unfitten Patienten im Spätrezidiv gegeben werden [6]. Die Kombination mit Prednison galt über Jahrzehnte als Standardtherapie bei der CLL, wird aber heute nicht mehr empfohlen [6].

**Cyclophosphamid** (ATC-Code: L01AA01) ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, das chemisch ebenfalls mit der Gruppe der Stickstofflose verwandt ist. Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen (*cross-links*). Im Zellzyklus

wird eine Verlangsamung der Passage durch die Postsynthese-Phase (G2-Phase) bewirkt. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch [24]. Cyclophosphamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastischen Substanzen wie Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP-Protokoll) oder Fludarabin und Rituximab (FCR-Protokoll) eingesetzt werden [25]. Bei CLL ist Cyclophosphamid nach Versagen der Therapie Chlorambucil/Prednison indiziert [24], auch wenn diese von der CLL Behandlungsleitlinie der DGHO nicht mehr als solche empfohlen wird (siehe Abschnitt Chlorambucil [6]).

**Trofosfamid** (ATC-Code: L01AA07) besitzt kanzerozide Eigenschaften gegen ein breites Tumorspektrum und entfaltet seine Wirkung nach Metabolisierung in der Leber. Es greift zellzyklusspezifisch in der G2-Phase und bei höherer Dosierung in der Synthese-Phase (S-Phase) ein. Die aktiven Metaboliten von Trofosfamid scheinen bevorzugt Orthophosphatgruppen der DNS und nur in geringen Maße direkt die Nukleotide zu alkylieren. Wie auch bei Cyclophosphamid wird bei Trofosfamid die Bildung von *cross-links* als hauptsächlicher Wirkmechanismus diskutiert. Die Zulassung von Trofosfamid umfasst die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphoma (NHL) nach Versagen von Standardtherapien [26].

#### *Nukleosid-/Nukleotid-Analoga*

Nukleosid-Analoga haben die Eigenschaft, in die Nukleinsäure-Synthese einzugreifen, indem sie nach Metabolisierung in aktive Antimetabolite anstelle der natürlichen Metaboliten in DNS und RNS eingebaut werden können. Nukleoside setzen sich aus einer Nukleobase und einer Pentose zusammen und unterscheiden sich im Basen- oder Zuckerrest, worin auch die Unterteilung in Purin- und Pyrimidin-Basen begründet ist. Im Gegensatz zu Nukleotiden (Nukleosid- $\gamma$ -phosphat), welche am Aufbau der Nukleinsäuren beteiligt sind, enthalten Nukleoside keine Phosphatbindung.

Das Purin-Analogon **Fludarabinphosphat** (ATC-Code: L01BB05) ist ein wasserlösliches fluoridiertes Nukleotid-Analogon des Virostatikums Vidarabin. Nach Phosphorylierung zum aktiven Triphosphat hemmt Fludarabin die DNS-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, der DNS-Polymerasen  $\alpha/\delta$  und  $\epsilon$  sowie der DNS-Primase und DNS-Ligase. Über eine partielle Hemmung der RNS-Polymerase II wird die Proteinbiosynthese reduziert. Der Wirkmechanismus von Fludarabin ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung auf DNS, RNS und Proteinsynthese zur Hemmung des Zellwachstums beiträgt [27, 28]. Fludarabin ist zugelassen für die Behandlung der CLL und wird sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Rituximab (FR-Protokoll) oder Rituximab und Cyclophosphamid (FCR-Protokoll) als initiale Behandlungstherapie angewendet [29]. In jüngeren Patienten (<65 Jahre) zeigt die Kombinationstherapie FCR bessere Erfolgsraten und ist der Fludarabin-Monotherapie oder FC-Kombinationstherapie überlegen [12]. Als Off-Label-Indikation wird Fludarabin auch in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM-Protokoll) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen, CD20-positiven NHL der B-Zellreihe und Resistenz auf das CHOP-Protokoll verwendet [30].

Als Pyrimidin-Analogon entfaltet **Cytarabin** (ATC-Code: L01BC01) seine antineoplastische Wirkung durch die Hemmung der DNS-Synthese während der S-Phase der Zellteilung. Intrazellulär wird Cytarabin, welches große strukturelle Ähnlichkeit mit dem Nukleosid Cytosin aufweist, in den wirksamen Metaboliten Cytarabin-5'-triphosphat (ara-CTP) umgewandelt. Der Wirkmechanismus von Cytarabin ist derzeit nicht vollständig geklärt. Die kompetitive Hemmung der DNS-Polymerasen sowie der Einbau von ara-CTP anstelle von Cytosintriphosphat in DNS und RNS tragen jedoch zur dosisabhängigen Zytotoxizität von Cytarabin bei [31]. Indiziert ist Cytarabin zur Behandlung von lymphatischen Tumoren [32].

#### *Anthrazykline*

**Doxorubicin** (ATC-Code: L01DB01) ist ein zytostatisches Antibiotikum. Der Wirkmechanismus von Doxorubicin ist noch nicht vollständig geklärt. Die biologische Aktivität wird jedoch der Interkalation mit der DNS zugeschrieben. Durch Hemmung von DNS-Replikation und DNS-Transkription, besonders in der S-Phase des Zellzyklus und der Mitose, wird die Apoptose eingeleitet [32]. Ebenso kann die Einlagerung von Doxorubicin in die DNS, welche Torsionsstress und Nukleosomen-Destabilisierung zur Folge hat, als ein Grundmechanismus der Anthrazyklin-vermittelten Zellabtötung angesehen werden [33]. Doxorubicin ist indiziert zur Behandlung hochmaligner NHL [32].

#### *Glukokortikoide*

Glukokortikoide umfassen aufgrund ihrer entzündungshemmenden und immunsuppressiven Wirkeigenschaften ein breites Indikationsspektrum. Glukokortikoide binden an zytosolische Glukokortikoid-Rezeptoren und greifen so regulatorisch in die Synthese von Zytokinen ein. Ihr Einsatzgebiet umfasst überwiegend entzündliche Erkrankungen. Aufgrund Apoptose-fördernder Eigenschaften finden Glukokortikoide auch Anwendung in der Behandlung vieler Krebserkrankungen [34]. Eine Apoptose-Induktion maligner B-Zellen kann über Kaspase-Aktivierung, Interleukin-Regulation, Hochregulation des „*Pro-apoptischen Proteins B-cell lymphoma 2 interacting mediator of cell death*“ und einer Modulation des für das Überleben maligner Zellen essentiellen Microenvironments erzielt werden. Kritische Nebenwirkungen insbesondere bei CLL-Patienten sind Infektionen, vor allem auch viraler und fungaler Genese, aufgrund der Verstärkung der Immunsuppression [6].

**Prednison** (ATC-Code: H02AB07) und **Prednisolon** (ATC-Code: H02AB06) sind zur systemischen Therapie zugelassen. Dosisabhängig beeinflussen sie den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Prednison und Prednisolon werden als Bestandteil von gängigen Chemotherapie-Regimen für die Behandlung von CLL und iNHL angewendet [35, 36]. Beide Substanzen können in Kombination mit Zytostatika, z. B. dem CHOP-Protokoll zur Behandlung von Patienten mit aggressiv verlaufender CLL, oder in der CLL auch mit dem CD20-Antikörper Rituximab eingesetzt werden [6, 37]. Eine Kombination von Prednison mit Chlorambucil (Knospe-Schema) wird nach der aktuellen CLL Behandlungsleitlinie der DGHO, wie bereits erwähnt, nicht mehr empfohlen [6].

Das hoch potente monofluorierte **Dexamethason** (ATC-Code: H02AB02) hat aufgrund seiner ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden

Eigenschaften, sowie der Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel, ein für Glukokortikoide charakteristisch weites Wirkungsspektrum. Dexamethason weist eine etwa 7,5-mal stärkere glukokortikoide Wirkung als Prednisolon und Prednison auf. Im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30-mal stärker wirksam. Dexamethason entfaltet seine biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von Kortikoid-sensitiven Genen. Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u. a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren sowie durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird möglicherweise die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf die Zielzellen durch Kortikosteroide verhindert. Bei einer notwendigen Kortikoid-Langzeitmedikation muss eine mögliche Induktion einer transienten Nebennierenrinde-Insuffizienz berücksichtigt werden [38]. Dexamethason ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit malignen Tumoren [38].

#### *Vincaalkaloide*

Die als Mitose-Hemmer wirkenden pflanzlichen Vincaalkaloide verhindern die Bildung des Spindelapparates und werden als klassische Spindelgifte bezeichnet. Vincaalkaloide binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und arretieren die Zellen in der Metaphase der Mitose. Sowohl durch eine Inhibierung der Polymerisation von Tubulin und der anschließenden Bildung von Mikrotubuli als auch durch Induktion der Depolymerisation existierender Mikrotubuli wird eine Reorganisation des mikrotubulären Netzwerks gestört, welches für die Interphase und die Mitose benötigt wird [39, 40]. Zusätzlich wird eine Apoptose der Zellen durch eine Hemmung der RNS-Polymerase und in Folge dessen der RNS-Synthese induziert [41]. Neben der Unterbrechung der Mitose scheinen Vincaalkaloide auch zytotoxische Wirkungen auf nicht proliferierende Zellen in der G1- und S-Phase hervorzurufen [40].

Die Vincaalkaloide **Vinblastin** (ATC-Code: L01CA01) und **Vincristin** (ATC-Code: L01CA02) sind zur Behandlung von iNHL indiziert. Sie werden in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie angewendet [39, 40].

#### *Monoklonale Antikörper und niedermolekulare Kinase-Inhibitoren*

Neben den vorstehend beschriebenen, unspezifisch gerichteten Krebstherapien existieren Therapieoptionen, welche zielgerichtet und hoch spezifisch auf onkogene Mechanismen wirken. Zu diesen Therapien gehören die monoklonalen Antikörper und niedermolekulare Kinase-Inhibitoren. Der große Vorteil zielgerichteter Therapien ist die Minimierung negativer Begleiterscheinungen, welche im Zusammenhang mit unspezifisch wirkenden zytotoxischen Therapien, beispielsweise in Form von Immunsuppression, auftreten können. Vor allem die Spezifizierung des Wirkortes und die zielgerichtete Lyse maligner Zellen sind bei diesen Therapeutika, besonders bei geschwächten oder älteren Patienten, entscheidend.

#### *Monoklonale Antikörper*

Auf der Zelloberfläche von B-Zellen sind verschiedene Oberflächenmarker lokalisiert, welche als mögliche Targets monoklonaler Antikörper in Frage kommen. Da das CD20-Antigen auf mehr als 90% der B-Zell-Lymphozyten präsent ist und seine spezifischen Charakteristika

durch Antikörperkontakt nicht verliert, ist es ein geeigneter und wirksamer Ansatzpunkt für eine onkologische Therapie mit zielgerichteten Anti-CD20-Antikörpern in Ergänzung zu einer Chemotherapie. Der prolongierte Antitumor-Effekt kann hierbei den verschiedenen Wirkmechanismen wie Komplement-abhängiger Zytotoxizität (CDC) und Antikörper-abhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) sowie einer Induktion von Zellwachstumsarresten und Apoptose zugeschrieben werden [42, 43].

**Rituximab** (ATC-Code: L01XC02) war der erste zugelassene Typ I monoklonale Anti-CD20-Antikörper zur Behandlung von Leukämien und Lymphomen [44]. Er wirkt zielorientiert und hoch spezifisch auf onkogene Mechanismen, indem das Fab-Fragment des Antikörpers das CD20-Oberflächenantigen gezielt erkennt und bindet. Das Fc-Fragment des Antikörpers kann immunologische Reaktionen bewirken, welche eine B-Zell-Lyse vermitteln [44]. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine CDC und eine ADCC. Im Anwendungsgebiet der CLL ist Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt [45]. Die Kombinationstherapien mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR-Protokoll) sowie die Kombination mit Bendamustin (BR-Protokoll) gelten als Standard in der Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten [13]. Neben dieser Zulassung ist Rituximab seit September 2014 auch in Kombination mit Idelalisib indiziert [10].

Bei **Ofatumumab** (ATC-Code: L01XC10) handelt es sich analog zu Rituximab um einen monoklonalen Typ I Anti-CD20-Antikörper, der spezifisch an das CD20-Oberflächenantigen bindet und seine Wirkung in der onkologischen Therapie ebenfalls über eine CDC und ADCC vermittelt [46-48]. Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG1). Rituximab und Ofatumumab binden an unterschiedliche Epitope des CD20-Antigens [44]. Die Bindung von Ofatumumab an das CD20-Epitop proximal zur Membran induziert eine Anziehung und Aktivierung des Komplement-Systems auf der Zelloberfläche, welche die CDC auslöst und zu einer Lyse der Tumorzellen führt. Ofatumumab zeigt eine relevante Lyse von Zellen mit hohem Expressionsgrad an Komplement-Deaktivierungsmolekülen. Weiterhin wurde für Ofatumumab gezeigt, dass es eine Lyse von Zellen mit hoher als auch niedriger CD20-Expression sowie von Rituximab-resistenten Zellen induziert. Zusätzlich ermöglicht die Bindung von Ofatumumab an das CD20-Epitop die Attraktion von natürlichen Killerzellen und damit die Zelltod-Induktion durch eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität [48]. Ofatumumab ist angezeigt in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin für die Behandlung von Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind sowie als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit CLL, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind [48].

**Obinutuzumab** (ATC-Code: L01XC15) ist der erste zugelassene vollständig humanisierte rekombinante monoklonale Typ-II IgG1 Antikörper in der CLL-Therapie [49]. Als Ergebnis des Typ-II-Bindungsverhaltens des Antikörpers an das CD20-Antigen und durch eine Optimierung des nativen Glykosylierungsmusters weist Obinutuzumab einen erheblich

veränderten Wirkmechanismus auf und eine verstärkte Wirksamkeit im Vergleich zu Typ-I Anti-CD20-Antikörpern, wie Rituximab und Ofatumumab. Eine Antikörperbindung von Obinutuzumab resultiert in einem direkten Tod der Zielzelle. In Kombination mit Chlorambucil ist Obinutuzumab zur Behandlung therapienaiver CLL-Patienten zugelassen [50], welche aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Chemotherapie geeignet sind [51].

#### *Niedermolekulare Kinase-Inhibitoren*

Niedermolekulare Kinase-Inhibitoren standen insbesondere in den vergangenen Jahren im Fokus der innovativen zielgerichteten CLL-Therapien. Sie haben aufgrund ihrer geringen Größe („*small molecule*“) die Möglichkeit, direkt in maligne Zellen zu gelangen und dort ihre hoch selektive Wirkung zu entfalten. Im Anwendungsgebiet der CLL ist somit eine hochspezifische Hemmung dysregulierter Tyrosinkinase- und in Folge dessen nachgeschalteter intrazellulärer Signalkaskaden, die eine Proliferationshemmung der malignen B-Zellen zur Folge haben – möglich. Diese pharmakologische Neuentwicklung weist aufgrund ihrer Spezifität und geringen Nebenwirkungen ein besonders großes Potential für Patienten in späteren Behandlungslinien oder mit Hochrisikomutationen, die einer Chemotherapie-freien Therapie bedürfen [52], auf.

Zu diesen selektiven Kinase-Inhibitoren zählt **Idelalisib**. Ein weiteres *small molecule* dieser Wirkstoffklasse ist **Ibrutinib** (ATC-Code: L01XE27). Anders als Idelalisib inhibiert Ibrutinib jedoch die Bruton-Tyrosinkinase im BCR-Signalweg. Ibrutinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind [18].

#### *Nichtmedikamentöse Therapieansätze im Anwendungsgebiet der CLL*

##### *Allogene Stammzelltransplantation*

Neben den in Deutschland für die Behandlung der CLL zugelassenen medikamentösen Arzneimitteln und Wirkstoffkombinationen, gibt es im Bereich der CLL-Therapie auch nichtmedikamentöse Behandlungsansätze. Zu diesen zählen die **autologe Stammzelltransplantation** (auto SZT) und die **allogene Stammzelltransplantation** (allo SZT). Im Vergleich zu Chemoimmuntherapien führt eine auto SZT jedoch zu keiner Erhöhung der Remissions- und Überlebensrate und wird bei Patienten im Rezidiv oder bei refraktären Patienten nicht mehr empfohlen [6]. Bei der allo SZT kann es sich jedoch um eine kurative Alternative zu einer medikamentösen Behandlung handeln. Diese stellt insbesondere bei Patienten mit einem Hochrisikoprofil, wie einer 17p-Deletion, eine patientenindividuelle Behandlungsmöglichkeit dar. Der Einsatz einer allo SZT konnte durch hohe Überlebensraten, welche in verschiedenen Studien gezeigt wurden, bestätigt werden [53]. In der aktuellen CLL Behandlungsleitlinie der DGHO wird eine allo SZT als kurative Zweitlinientherapie bei fitten refraktären Patienten, im Frührezidiv oder bei Patienten mit Nachweis einer genetischen Hochrisikomutation empfohlen [6, 54-56].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p><i>Zydelig<sup>®</sup> wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4) oder</i></li> <li>• <i>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<sup>®</sup> initiiert wurde (siehe Abschnitt 4.4).</i></li> </ul> <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</i></p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p><i>(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 abubrechen.</i></p> <p><u>Neutropenie</u></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 mm<sup>3</sup> mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte (siehe Abschnitt 4.2).</i></p> <p>[...]</p>			
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Abkürzungen: ANZ: Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten; CD20: Cluster of differentiation 20; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CMV: Cytomegalievirus; TP53: Tumor Suppressor Gen p53; PJP: <i>Pneumocystis-jirovecii</i>-Pneumonie</p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden dem CHMP Assessment Report der Erstzulassung [8] sowie der aktuellen deutschen Fachinformation zu Zydelig<sup>®</sup> vom März 2016 [10] entnommen.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Anwendungsgebiet gemäß Erstzulassung:</p> <p><i>Zydelig<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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</i></p>	<p>18. September 2014 (geändert am 23. März 2016)</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><i>Anwendung</i></p> <p><u>Schwerwiegende Infektionen</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><u>Neutropenie</u></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 mm<sup>3</sup> mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte (siehe Abschnitt 4.2).</i></p> <p>[...]</p>	
<p>Abkürzungen: ANZ: Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten; CD20: Cluster of differentiation 20; CMV: Cytomegalievirus; FL: follikuläres Lymphom; TP53: Tumor Suppressor Gen p53; PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden dem CHMP Assessment Report der Erstzulassung [8] sowie der aktuellen deutschen Fachinformation zu Zydelig<sup>®</sup> vom März 2016 [10] entnommen.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen wurden den deutschen und europäischen Behandlungsempfehlungen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); deutsche CLL-Studiengruppe (DSGCLL); European Society for Medical Oncology (ESMO)) sowie ausgewählter Sekundärliteratur entnommen.

Die Beschreibungen der Wirkmechanismen der Arzneimittel wurden den Angaben in den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Detailliertere Informationen über die Wirkung des zu bewertenden Arzneimittels wurden zusätzlich den zulassungsrelevanten Dokumenten und ausgewählter Sekundärliteratur entnommen.

#### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Schmidt S, Gastl G. Zielgerichtete Therapie: Tyrosinkinaseinhibitoren in der klinischen Onkologie. *Onkologie heute*. 2015.
- [2] Keating GM. Idelalisib: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia and indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Target Oncol*. 2015;10(1):141-51.
- [3] Masters GA, Krilov L, Bailey HH, Brose MS, Burstein H, Diller LR, et al. Clinical cancer advances 2015: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):786-809.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Wirkstoff Ibrutinib). 2015.
- [5] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Neue Arzneimittel - Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ); Zydelig (Idelalisib). 2014.
- [6] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.
- [7] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2016. 2016.
- [8] European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
- [9] Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. 2013.
- [10] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® 100 mg / 150 mg Filmtabletten (Idelalisib); Stand der Information: März. 2016.
- [11] Gilead Sciences GmbH. Rote-Hand-Brief: Wichtige Information zu Zydelig. Einschränkungen für die Anwendung von Zydelig (Idelalisib) zur Behandlung der

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidierten folliculären Lymphoms (FL) aufgrund neuer Erkenntnisse aus klinischen Studien 2016.
- [12] Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*. 2012;120(6):1175-84.
- [13] Schnaiter A, Stilgenbauer S. Aktuelle Therapieoptionen bei der chronischen lymphatischen Leukämie. *Journal Onkologie*. 2012(2):97-105.
- [14] Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, Steele AJ, Packham G. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118(16):4313-20.
- [15] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K $\delta$  Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:1008-18.
- [16] Danilov AV. Targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia: past, present, and future. *Clin Ther*. 2013;35(9):1258-70.
- [17] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:997-1007.
- [18] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln (Ibrutinib); Stand der Information: Juli. 2015.
- [19] Mundipharma GmbH. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin); Stand der Information: November. 2014.
- [20] Leoni LM, Bailey B, Reifert J, Bendall HH, Zeller RW, Corbeil J, et al. Bendamustine (Treanda) Displays a Distinct Pattern of Cytotoxicity and Unique Mechanistic Features Compared with Other Alkylating Agents. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(1):309-17.
- [21] Tاجةja N. Bendamustine: Safety and Efficacy in the Management of Indolent Non-Hodgkins Lymphoma. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2011;5:145-56.
- [22] Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Chlorambucil); Stand der Information: Juli. 2014.
- [23] Laurenti L, Vannata B, Innocenti I, Autore F, Santini F, Piccirillo N, et al. Chlorambucil plus Rituximab as Front-Line Therapy in Elderly/Unfit Patients Affected by B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Single-Centre Experience. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2013;5(1):e2013031.
- [24] Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan® Trockensubstanz 500 mg / 1 g / 2 g (Cyclophosphamid); Stand der Information: Januar. 2015.
- [25] Hallek M, Knauf W, Dreyling M, Trümper L. Aktuelle und künftige Indikationen mit Bendamustin: chronische lymphatische Leukämie, indolente Lymphome, Mantelzell-Lymphome und diffuse grosszellige B-Zell-Lymphome. *Onkologie*. 2013;36 Suppl 1:11-8.
- [26] Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Ixoten® 50 mg Filmtablette (Trofosfamid); Stand der Information: Januar. 2015.
- [27] Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fludara® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (Fludarabinphosphat); Stand der Information: Oktober. 2015.
- [28] TEVA GmbH. Fachinformation Fludarabinphosphat-GRY® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung (Fludarabinphosphat); Stand der Information: August. 2014.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [29] Wu M, Akinleye A, Zhu X. Novel agents for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*. 2013;6:36.
- [30] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie -Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2015.
- [31] Mundipharma GmbH. Fachinformation DepoCyte® 50 mg Injektionssuspension (Cytarabin); Stand der Information: Juni. 2015.
- [32] TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Doxorubicin); Stand der Information: März. 2014.
- [33] Yang F, Teves SS, Kemp CJ, Henikoff S. Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1845(1):84-9.
- [34] Biddie SC, Conway-Campbell BL, Lightman SL. Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. *Rheumatology*. 2012;51(3):403-12.
- [35] Hexal AG. Fachinformation Prednison HEXAL® 5 mg / 20 mg / 50 mg (Prednison); Stand der Information: September. 2014.
- [36] ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednisolon-ratiopharm® Tabletten (Prednisolon); Stand der Information: August. 2010.
- [37] Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, Jain S, Bole J, Rassenti L, et al. Rituximab in Combination with High-Dose Methylprednisolone for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*. 2009;23(10):1779-89.
- [38] AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason AbZ 4 mg/1 ml / 8 mg/2 ml Injektionslösung (Dexamethason); Stand der Information: Juli. 2015.
- [39] TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung (Vincristinsulfat); Stand der Information: November. 2014.
- [40] TEVA GmbH. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung (Vinblastinsulfat); Stand der Information: Februar. 2014.
- [41] Perez EA. Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2009;8(8):2086-95.
- [42] Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD008079.
- [43] Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood*. 1998;91:1644-52.
- [44] Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *mAbs*. 2013;5(1):22-33.
- [45] Roche Pharma AG. Fachinformation MabThera® 100 mg / 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab); Stand der Information: Mai. 2014.
- [46] Cannon AC, Loberiza FR, Jr. Review of Antibody-Based Immunotherapy in the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma and Patterns of Use. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:129-38.
- [47] Sanford DS, Wierda WG, Burger JA, Keating MJ, O'Brien SM. Three Newly Approved Drugs for Chronic Lymphocytic Leukemia: Incorporating Ibrutinib, Idelalisib, and Obinutuzumab into Clinical Practice. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [48] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Arzerra® 100 mg / 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ofatumumab); Stand der Information: Mai. 2015.
- [49] Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Obinutuzumab (Gazyvaro™) - Modul 2. 2014.
- [50] Roche Pharma AG. Fachinformation Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Obinutuzumab); Stand der Information: Mai. 2015.
- [51] Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014.
- [52] Seiler T, C.M. W. Moderne Therapiekonzepte bei chronischer lymphatischer Leukämie. *Trillium Krebsmedizin*. 2015;24(3).
- [53] Poon ML, Fox PS, Samuels BI, O'Brien S, Jabbour E, Hsu Y, et al. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: consult-transplant versus consult- no-transplant analysis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:711-5.
- [54] Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21(1):12-7.
- [55] Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124:3841-9.
- [56] Dreger P, Montserrat E. Where does allogeneic stem cell transplantation fit in the treatment of chronic lymphocytic leukemia? *Curr Hematol Malig Rep*. 2015;10:59-64.