

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Idelalisib (Zydelig<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.09.2016

# 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>
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.....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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 .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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 (Europäischen 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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K- $\delta$ -Isoform	Delta Isoform der Phosphatidylinositol 3-Kinase
PJP	<i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz der europäischen Zulassungsbehörde
PI3K- $\delta$ -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
TEN	Toxische Epidermale Nekrolyse
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
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

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences International Ltd., UK
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	Idelalisib
<b>Handelsname:</b>	Zydelig®
<b>ATC-Code:</b>	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- $\delta$ -Isoform), deren Expression auf hämatopoetische Zellen begrenzt und in CLL-Zellen hochreguliert ist. In malignen CLL-Lymphozyten wird der PI3K- $\delta$ -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. In der aktuellen Stellungnahme der DGHO zur abgeschlossenen Neubewertung von Idelalisib nach Fristablauf (Vorgangsnummer 2016-04-01-DD-222) wird Idelalisib, gemeinsam mit Ibrutinib und Venetoclax, zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit CLL gezählt.

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4), oder</li> <li>• als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul> <p>[Ausschnitt aus Abschnitt 4.4:]  <i>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p><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.</i></p> <p><i>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</i></p>	<p>19. September 2016<sup>b</sup></p>	<p>A</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p><i>mit Idelalisib und über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach Behandlungsende prophylaktisch gegen eine PJP behandelt werden. Die Dauer der Prophylaxe nach der Behandlung sollte sich nach der klinischen Beurteilung richten, wobei Risikofaktoren des Patienten wie die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und eine länger andauernde Neutropenie berücksichtigt werden können (siehe Abschnitt 4.8).</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Bei Patienten mit positiver CMV-Serologie zu Beginn der Behandlung mit Idelalisib oder anderen Hinweisen auf eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte werden eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung auf eine CMV-Infektion empfohlen. Patienten mit einer CMV-Virämie, bei denen keine entsprechenden klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion vorliegen, sind sorgfältig zu überwachen. Bei Patienten mit Hinweisen auf eine CMV-Virämie und klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion sollte eine Unterbrechung der Einnahme von Idelalisib erwogen werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Wenn der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Idelalisib höher eingeschätzt wird als die Risiken, sollte eine vorbeugende CMV-Therapie erwogen werden.</i></p> <p><u><i>Neutropenie</i></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</i></p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p><i>sollte (siehe Abschnitt 4.2).</i></p> <p><u><i>Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse</i></u></p> <p><i>Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) mit tödlichem Ausgang wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Syndromen assoziiert sind, gemeldet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Therapie mit Idelalisib sofort unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden.</i></p> <p>[...]</p>		
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Datum des Entscheids der Europäischen Kommission zu der Zulassungserweiterung im Anwendungsgebiet der CLL für die Kombination von Idelalisib mit Ofatumumab. Der Entscheid der Europäischen Kommission zu der Indikationsänderung von Idelalisib in Folge des Risikobewertungsverfahrens gemäß Artikel 20 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erfolgte am 15. September 2016.</p> <p>Abkürzungen: ANZ: Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten; CD20: Cluster of differentiation 20; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CMV: Cytomegalievirus; PJP: <i>Pneumocystis-jirovecii</i>-Pneumonie; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: toxische epidermale Nekrolyse; TP53: Tumor Suppressor Gen p53</p>		

*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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>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).</p> <p>[Ausschnitt aus Abschnitt 4.4:]  <i>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p><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.</i></p> <p><i>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 und über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach Behandlungsende prophylaktisch gegen eine PJP behandelt werden. Die Dauer der Prophylaxe nach der Behandlung sollte sich nach der klinischen Beurteilung richten, wobei Risikofaktoren des Patienten wie die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und eine länger andauernde Neutropenie berücksichtigt werden können (siehe Abschnitt 4.8).</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Bei Patienten mit positiver CMV-Serologie zu Beginn der Behandlung mit Idelalisib oder anderen Hinweisen auf eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte werden eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung auf eine CMV-Infektion empfohlen. Patienten mit einer CMV-Virämie, bei denen keine entsprechenden klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion vorliegen, sind sorgfältig zu überwachen. Bei Patienten mit Hinweisen auf eine CMV-Virämie und klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion</i></p>	18. September 2014 <sup>a</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><i>sollte eine Unterbrechung der Einnahme von Idelalisib erwogen werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Wenn der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Idelalisib höher eingeschätzt wird als die Risiken, sollte eine vorbeugende CMV-Therapie erwogen werden.</i></p> <p><u><i>Neutropenie</i></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 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><u><i>Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse</i></u>  <i>Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) mit tödlichem Ausgang wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Syndromen assoziiert sind, gemeldet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Therapie mit Idelalisib sofort unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden.</i></p> <p>[...]</p>	
<p>a: Datum der Erstzulassung von Idelalisib in den Anwendungsgebieten des FL und der CLL – der Wortlaut des Anwendungsgebietes wurde in 2016 um den Verweis auf die aktualisierten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) ergänzt.</p> <p>Abkürzungen: ANZ: Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten; CMV: Cytomegalievirus; FL: folliculäres Lymphom; PJP: <i>Pneumocystis-jirovecii</i>-Pneumonie; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: toxische epidermale Nekrolyse</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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit CLL	<p><b><u>Anwendungsgebiet 1</u></b></p> <p><b>Teilpopulation 1a:</b> Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus</li> </ul> <p><b>Teilpopulation 1b:</b> Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib</li> </ul> <p><b><u>Anwendungsgebiet 2</u></b></p> <p><b>Teilpopulation 2:</b> Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best Supportive Care (BSC)</li> </ul>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.                  Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; TP53: Tumor Suppressor Gen p53</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Das Anwendungsgebiet 1 („Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben“) unterteilt die G-BA in Abhängigkeit der Eignung für weitere Chemotherapien zwei Teilpopulationen:

- Teilpopulation 1a: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist
- Teilpopulation 1b: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist

Für Teilpopulation 1a wurde eine patientenindividuelle, optimierte *Chemotherapie* nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab, sofern angezeigt, vom G-BA 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 nationalen und internationalen Behandlungsempfehlungen sowie dem deutschen Versorgungsalltag, der aufzeigt, dass bereits die Hälfte aller vorbehandelten CLL Patienten mit monoklonalen Antikörpern oder BCR-Inhibitoren behandelt werden, erachtet Gilead Sciences jedoch eine Erweiterung der ZVT auf den Wortlaut „patientenindividuelle, optimierte *Therapie*“ als sinnvoll.

Für Teilpopulation 1b wurde 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.

Im Anwendungsgebiet 2 („Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind“) legte der Unterausschuss des G-BA in einer Sitzung vom 20. September 2016 BSC als ZVT fest. Zu dieser Festlegung kam es aufgrund einer Änderung des Anwendungsgebietes von Idelalisib, über welche die Europäische Kommission am 15. September 2016 beschieden hatte.

## 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.

##### *Teilpopulation 1b*

###### *Studie GS-US-312-0116*

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, so dass die Übertragbarkeit der Studie auf die Fragestellung 1b sichergestellt ist. Das Kriterium der Nicht-Eignung für eine Chemotherapie wurde von allen Patienten erfüllt. Im Dossier werden neben den Analysen des letzten verblindeten Datenschnitts, auch Ergebnisse aus dem finalen Studienreport der Studie GS-US-312-0116 sowie eine aktuelle Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 dargestellt.

###### *Gesamtüberleben (OS)*

In der Studie zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Idelalisib+Rituximab gegenüber dem Kontrollarm (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (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]).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Ansprechen gegenüber 14,5% im Kontrollarm (adj. Odds Ratio (OR) [95%-KI]: 17,28 [8,66;34,46];  $p=6,3 \cdot 10^{-19}$ ). In der prognostisch ungünstigeren Subgruppe mit 17p-Deletion zeigte sich ein potenziell größerer Behandlungseffekt als in der komplementären Subgruppe (OR [95%-KI]: 81,43 [9,27;715,08] vs. 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];  $p=6,0 \cdot 10^{-11}$ ) 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 Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen (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 Patienten des vormaligen Kontrollarms zu einer durchschnittlichen Reduktion um ca. 65-68% führte.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Beim Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 (standardisierte Mittelwertdifferenz (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 schwerwiegenden UE (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 Exanthemen 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  $\geq 3$ , 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 im Rahmen der vorangegangenen Nutzenbewertungen von Idelalisib wurden diese schweren UE diskutiert. Der G-BA schreibt in seinem aktuellen Beschluss: *„In Bezug auf häufige schwere UEs wie Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Infektionen oder parasitäre Erkrankungen deutet sich zwar 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. Die in der Fachinformation empfohlenen Maßnahmen zur Vorbeugung von schweren Infektionen wie der Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PJP) oder eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden.“*

In der Studie GS-US-312-0116 erkrankten vier Patienten im Verumarm (3,6%) und ein Patient im Kontrollarm (0,9%) an einer PJP. Ein Patient im Verumarm verstarb in der Folge. Eine PJP-Prophylaxe erhielten 46% der Patienten im Verumarm und 50% der Patienten im Kontrollarm; von diesen Patienten erkrankte keiner an einer PJP. Eine CMV-Infektion wurde bei einem Patienten (im Verumarm) festgestellt. Diese Infektion verlief nicht schwerwiegend.

Die im Rahmen des Risikobewertungsverfahrens beschriebenen Nebenwirkungen sind jedoch nicht Idelalisib-spezifisch und treten auch bei unterschiedlichen anderen Substanzen zur Behandlung der CLL auf. In der letzten Stellungnahme zu Idelalisib greift die Fachgesellschaft die Empfehlung des Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz auf und betont ebenfalls, „*dass der Nutzen von Idelalisib die Risiken überwiegt*“.

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.

### **Patienten mit vorbehandelter CLL (Studie GS-US-312-0119)**

Anmerkung: Die nachfolgend präsentierten Ergebnisse der Studie GS-US-312-0119 mit vorbehandelten CLL-Patienten können keiner der vom G-BA auf Basis einer Chemotherapie-Eignung unterteilten Teilpopulation zugeteilt werden. Es wird daher darauf verzichtet, die Evidenz der Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib heranzuziehen.

#### *Gesamtüberleben (OS)*

In der Studie GS-US-312-0119 zeigte sich insgesamt ein tendenzieller Überlebensvorteil für den Verumarm: das Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zum Kontrollarm war um 25% reduziert (adj. HR [95%-KI]: 0,75 [0,48; 1,18]). Die mediane Überlebensdauer der Patienten wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt weder im Verumarm noch im Kontrollarm erreicht.

#### *Gesamtansprechen (ORR)*

Im Verumarm erreichten 75,3% und im Kontrollarm 18,4% der Patienten ein Ansprechen. Die Chance ein Ansprechen zu erreichen, war unter Idelalisib+Ofatumumab ca. 16-mal höher als unter Ofatumumab (adj. OR [95%-KI]: 15,94 [7,80;32,58];  $p=2,7 \cdot 10^{-18}$ ).

#### *Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Dauer des Ansprechens (DOR)*

Die mediane TTR unterschied sich im Verumarm und im Kontrollarm nicht (1,7 Monate). Die mediane DOR im Verumarm war mit 17,4 Monaten (95%-KI: [14,3;20,3]) deutlich länger als im Kontrollarm mit 6,7 Monaten (95%-KI: [5,6;15,0]).

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Insgesamt konnte in Bezug auf den primären Endpunkt PFS ein statistisch hochsignifikanter Vorteil des Verumarms über den Kontrollarm festgestellt werden (adj. HR [95%-KI]: 0,26 [0,18;0,37];  $p=1,3 \cdot 10^{-13}$ ). Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Tod oder Progress) war bei Patienten im Verumarm um 74% geringer als bei Patienten im Kontrollarm. Im Verumarm wurde das mediane PFS auf 16,4 Monate geschätzt (95%-KI: [13,6;19,5]), im Kontrollarm auf 8,0 Monate (95%-KI: [5,7;8,2]).

### *Lymphadenopathien*

Im Verumarm zeigten 92,7% ein Ansprechen bezüglich Lymphadenopathien, im Kontrollarm 4,9%. Hieraus ergab sich ein statistisch hoch signifikanter Vorteil des Verumarms (adj. OR [95%-KI]: 483,16 [94,63;2467,02];  $p=1,6 \cdot 10^{-39}$ ). Die beste Reduktion der SPD betrug im Verumarm durchschnittlich 72,5%, im Kontrollarm 11,0%. Der resultierende Gruppenunterschied von 61,50 Prozentpunkten ist statistisch signifikant (MWD: -61,50 [-68,65;-54,35]).

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Bei der mittels FACT-Leu erfassten Lebensqualität zeigten sich signifikante Vorteile für die Therapie mit Idelalisib: Im Verumarm war die Chance eine patientenrelevante Verbesserung zu zeigen beim körperlichen Wohlbefinden (PWB) 2,2-mal höher ( $p=0,004$ ), beim funktionellen Wohlbefinden (FWB) 1,8-mal höher ( $p=0,029$ ) und bei den Leukämie-spezifischen Belangen (LeuS) 2,1-mal höher ( $p=0,017$ ) als im Kontrollarm.

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Fast alle Patienten in der Studie zeigten ein UE (100% im Verumarm vs. 98,8% im Kontrollarm). Die Inzidenzdichte der UE pro Patientenzahl betrug 13,9 im Verumarm und 22,5 im Kontrollarm.

Bei den Infektionen und parasitären Erkrankungen ergab sich im Verumarm mit 1,6 Ereignissen pro Patientenzahl insgesamt eine signifikant niedrigere Inzidenzdichte als im Kontrollarm mit 2,4 Ereignissen pro Patientenzahl (IRR [95%-KI]: 0,66 [0,48;0,91]). Auch bei den schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde im Verumarm insgesamt eine signifikant niedrigere Inzidenzdichte als im Kontrollarm verzeichnet (IRR [95%-KI]: 0,41 [0,26;0,65]). An einer PJP erkrankten dagegen im Verumarm elf Patienten (6,4%) (alle bis auf ein Patient ohne PJP-Prophylaxe) und im Kontrollarm ein Patient (1,5%) (ebenfalls ohne PJP-Prophylaxe). Eine CMV-Infektion zeigten zwei Patienten (beide im Verumarm). Beide CMV-Infektionen verliefen nicht schwerwiegend.

In Bezug auf allen anderen betrachteten UE-Kategorien (UE von CTCAE-Grad  $\geq 3$ , SUE, erhöhte Transaminasen, Diarrhöen, Exantheme) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Verumarm und Kontrollarm beobachtet.

## **Anwendungsgebiet/Teilpopulation 2**

Für das Anwendungsgebiet 2 werden die Daten von neun CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (Hochrisiko-Patienten) aus Studie 101-08 berichtet. Alle Patienten in dieser Studie waren behandlungsnaiv. Für die Ableitung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation werden in Analogie zum Vorgehen der EMA, die auf Basis der Daten der Phase-3-Zulassungsstudien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119 eine Zulassung für Idelalisib auch in der Erstlinientherapie erteilt hatte, zusätzlich Analysen dieser beiden randomisierten kontrollierten Studien herangezogen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Gesamtüberleben (OS)*

In der Studie 101-08 wurde das mediane OS nicht erreicht. Keiner der Patienten verstarb. Bei der aktuellsten Analyse befanden sich weiterhin vier Patienten im Rahmen der Extensionsstudie 101-99 unter Behandlung. Somit werden diese Patienten seit über zwei Jahren erfolgreich mit Idelalisib therapiert.

*Gesamtansprechrates (ORR)*

In Studie 101-08 zeigten alle neun Patienten eine Remission: Daraus ergibt sich eine ORR [95%-KI] von 100% [64,4;100].

*Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das mediane PFS wurde nicht erreicht, da es in der Studie 101-08 keine Patienten gab, die verstarben oder einen Progress hatten. Bei der aktuellsten Interimanalyse befanden sich weiterhin vier Patienten progressionsfrei unter Behandlung mit Idelalisib.

*Lymphadenopathien*

Einen relevanten Rückgang der Lymphadenopathien zeigten 55,6% (95%-KI: [21,2;86,3]) der Patienten. Die durchschnittliche prozentuale Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert betrug 94,7%.

*Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Alle neun Patienten zeigten mindestens ein UE. Die Inzidenz der UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  betrug 77,7%. SUE berichteten 44,4% der Patienten. Ebenfalls 44,4% der Patienten setzten die Studienmedikation aufgrund eines UE ab.

*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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Teilpopulation 1a:</b> Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	nein
	<b>Teilpopulation 1b:</b> Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	ja
	<b>Teilpopulation 2:</b> Erwachsene therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind	ja
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)*

**Hintergrund**

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 in dieser Indikation. Insbesondere für früh-rezidivierende Patienten (Progress <24 Monate) und Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion/TP53-Mutation) sind die Therapieoptionen weiterhin limitiert und die Prognose ist schlecht.

Mit Idelalisib wurde der erste, oral verfügbare, hochselektive Inhibitor der PI3K- $\delta$ -Isoform in Deutschland zugelassen. Als erster Vertreter seiner Substanzklasse zählt Idelalisib mit zu den

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wichtigsten onkologischen Neuentwicklungen der vergangenen Jahre und wird von der DGHO zusammen mit Ibrutinib und Venetoclax zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit CLL gezählt. Idelalisib wurde direkt nach Markteinführung in die deutschen und internationalen Leitlinien aufgenommen.

Die EMA erachtet die Ergebnisse in den zugelassenen Anwendungsgebieten über die verschiedenen Studien hinweg als klinisch höchst relevant. Von besonderer Bedeutung ist für die EMA das hohe und lang anhaltende Ansprechen, das unabhängig vom Ansprechen auf vorangegangene Therapien sowie ungünstige Prognosefaktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) gezeigt werden konnte. Auch wenn für Idelalisib ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen besteht, so sind diese unter Beachtung der geeigneten Vorsichtsmaßnahmen gut handhabbar. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bestätigte im Juli 2016 nach einer umfassenden Datenanalyse, dass der Nutzen von Idelalisib die Risiken überwiegt.

#### *Anwendungsgebiet 1*

In Anwendungsgebiet 1 („Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben“) liegen mit der Studie GS-US-312-0116 und der Studie GS-US-312-0119 Ergebnisse aus zwei randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien vor.

In der Studie GS-US-312-0116, die aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse vorzeitig gestoppt wurde, um allen teilnehmenden Patienten eine Therapie mit Idelalisib zu ermöglichen, zeigte sich ein hochsignifikanter Mortalitätsvorteil mit Idelalisib+Rituximab im Vergleich zu Placebo+Rituximab. Neben einem akzeptablen Sicherheitsprofil ergaben sich zudem in allen wichtigen Wirksamkeitsparametern deutliche Vorteile für die Patienten unter Idelalisib, einschließlich hochsignifikanter Ergebnisse in Bezug auf den Rückgang der Lymphadenopathie, die Gesamtansprechrates und die Dauer des progressionsfreien Überlebens. Die Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117, in der alle Patienten Idelalisib erhielten, bestätigen das langanhaltende Ansprechen der Patienten unter Idelalisib und zeigen, dass auch die Patienten aus dem vormaligen Kontrollarm vom Beginn einer Idelalisib-Therapie deutlich profitierten.

Auf Basis der Evidenz aus den Studien GS-US-312-0116/GS-US-312-0117 sprach der G-BA Idelalisib in seinem Beschluss vom 15. September 2016 in der **Teilpopulation 1b** („Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist“) gegenüber der ZVT Best Supportive Care einen Zusatznutzen zu, der im Ausmaß als „nicht quantifizierbar“ eingestuft wurde. Dieser Beschluss hat aus Sicht von Gilead Sciences weiterhin Bestand.

Die Ergebnisse der Studie GS-US-312-0119 wurden der Transparenz und Vollständigkeit halber im vorliegenden Dossier dargestellt. Da die Studie weder eindeutig der Teilpopulation 1a noch der Teilpopulation 1b zugeordnet werden kann, wurde sie nicht zur Begründung eines Zusatznutzens herangezogen. In Studie GS-US-312-0119 zeigten sich bei der Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab im Vergleich zur Ofatumumab

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Monotherapie signifikante Vorteile bei der Dauer des progressionsfreien Überlebens, der Gesamtansprechrate und in Bezug auf den Rückgang der Lymphadenopathie. Das Sicherheitsprofil von Idelalisib erwies sich in der Studie als mindestens gleichwertig mit dem Kontrollarm. Darüber hinaus ergaben sich unter Idelalisib ein tendenzieller Mortalitätsvorteil sowie signifikante Vorteile bei der mittels FACT-Leu erfassten Lebensqualität (Subskalen: körperliches Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und Leukämie-spezifische Belange).

In **Teilpopulation 1a** liegt keine Evidenz für die Ableitung eines Zusatznutzens vor.

*Anwendungsgebiet 2*

Für die Teilpopulation 2 („Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind“) liegt Evidenz aus der einarmigen Studie 101-08 vor. Entsprechende Studiendaten wurden erstmalig in der initialen Nutzenbewertung zu Idelalisib im Jahr 2014 (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135) zur Nutzenableitung präsentiert und im vorliegenden Dossier durch einen neueren Datenschnitt der Extensionsstudie 101-99 ergänzt. Trotz der Limitation in Bezug auf das einarmige Design und die niedrige Patientenzahl bewertete die EMA diese Ergebnisse als signifikante Verbesserung in der Therapie und schreibt ihnen eine besondere Bedeutung zu. Darüber hinaus hob die EMA die konsistent positiven Ergebnisse in den beiden randomisierten kontrollierten Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119 hervor. In der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation ergaben sich in diesen beiden Studien im Vergleich zu Rituximab bzw. Ofatumumab herausragende Vorteile bei der Therapie mit Idelalisib, einschließlich eines signifikanten Gesamtüberlebens. Insbesondere aufgrund der besonderen Größe der Behandlungseffekte in den vorbehandelten Patienten mit einer Hochrisikomutation ging die EMA bereits im initialen Zulassungsverfahren von einer (qualitativen) Übertragbarkeit der gezeigten Ergebnisse auf Hochrisiko-Patienten in der Erstlinie aus:

*„This is a significant improvement result for this high-risk sub-population, and its relevance is not diminished by the fact that the subjects in the study were previously treated.“ [Auszug aus dem Assessment Report (EPAR) der EMA]*

Vor dem Hintergrund, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen zu rechtfertigen ist, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO), bestätigte der G-BA bereits im Rahmen der Erstbewertung von Idelalisib, dass die Herleitung eines Zusatznutzens auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse unter Berücksichtigung vorhandener Limitationen möglich ist. Auf Grundlage der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV und unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung sprach der G-BA Idelalisib bei der Erstbewertung in der Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen zu.

Aufgrund der Tatsache, dass Idelalisib in der Erstlinie vorübergehend nur zur Fortführung der Therapie bei Patienten, die bereits eine Therapie mit Idelalisib initiiert hatten, angewendet

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden konnte, war im Anwendungsgebiet 2 bei der Neubewertung nach Fristablauf keine Feststellung eines Zusatznutzens möglich. Allerdings hat die EMA inzwischen die Zulassung von Idelalisib in der Erstlinie wieder angepasst und neu eingeordnet, bei welchen Patienten in der Erstlinie Idelalisib therapeutisch optimal eingesetzt werden kann.

Seit dem 15. September 2016 ist Idelalisib als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation für Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, zugelassen. Somit ist die Voraussetzung für die Ableitung eines Zusatznutzens aus Sicht von Gilead Sciences wieder erfüllt.

Fazit:

Unter Berücksichtigung eines eindeutigen Bedarfs an aktiven Therapien in der vorliegenden Patientenpopulation in der Erstlinie, der Schwere der Erkrankung und der schlechten Prognose bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, leitet Gilead Sciences in der **Teilpopulation 2** ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

## 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 einem monoklonalen anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL angewendet, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind, empfohlen.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 extensiv, wobei die Lebensqualität der Patienten kontinuierlich abnimmt.

Idelalisib bietet unvorbehandelten Hochrisiko-Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, 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. Am 15. September 2016 erteilte der G-BA wie bereits in seinem initialen Beschluss zu Idelalisib einen Zusatznutzen für die Teilpopulation 1b. Über den Zusatznutzen für die Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, konnte der G-BA zum damaligen Zeitpunkt aufgrund einer noch ausstehenden Entscheidung der europäischen Kommission keine Entscheidung treffen.

*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 <sup>a</sup>	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. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit CLL	<b>Teilpopulation 1b:</b> Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Nicht quantifizierbar (vgl. G-BA Beschluss 15. September 2016)	500 bis 3.150
		<b>Teilpopulation 2:</b> Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind	Nicht quantifizierbar	200 bis 300
<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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit CLL	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 85.929,49 €	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 189.044.885,33 € - 670.250.048,00 €
		<u>Idelalisib + Ofatumumab:</u> 91.401,22 €	<u>Idelalisib + Ofatumumab:</u> 201.082.691,33 € - 712.929.542,00 €
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.*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 189.044.885,33 € - 670.250.048,00 €
<u>Idelalisib + Ofatumumab:</u> 201.082.691,33 € - 712.929.542,00 €
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit CLL	<b><u>Teilpopulation 1b:</u></b> 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> 85.929,49 €	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 42.964.746,67 € - 270.677.904,00 €
		<b><u>Teilpopulation 2:</u></b> Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 85.929,49 €	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 17.185.898,67 € - 25.778.848,00 €
			<u>Idelalisib + Ofatumumab:</u> 91.401,22 €*	<u>Idelalisib + Ofatumumab:</u> 45.700.611,67 € - 287.913.853,50 €*
			<u>Idelalisib + Ofatumumab:</u> 91.401,22 €	<u>Idelalisib + Ofatumumab:</u> 18.280.244,67 € - 27.420.367,00 €

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 Ofatumumab in der Teilpopulation 1b dargestellt, für die aufgrund der Studienlage 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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 60.150.645,33 € - 296.456.752,00 €
<u>Idelalisib + Ofatumumab:</u> 63.980.856,33 € - 315.334.220,50 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit CLL	Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus	<b>Teilpopulation 1a:</b> Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	915,04 € - 113.209,81 €	1.061.446,40 € - 636.805.181,25 €
		Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib	<b>Teilpopulation 1b:</b> Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	0 € - 342.634,36 €	0 € - 1.079.298.231,66 €
		Best Supportive Care (BSC)	<b>Teilpopulation 2:</b> Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind	0 € - 342.634,36 €	0 € - 102.790.307,78 €

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.

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 mm<sup>3</sup> 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, 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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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:

- Antibiotikaprophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie für die Dauer der Behandlung mit Zydelig und über einen Zeitraum von zwei bis sechs Monaten nach Behandlungsende
- 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.