

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idelalisib (Zydelig[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppe der FL-Patienten aus der Studie 101-09	19
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR	B-Zell-Rezeptor
BSC	Best Supportive Care
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EWB	Emotional well-being (emotionales Wohlbefinden)
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDASIA	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
FL	Follikuläres Lymphom
FWB	Functional well-being (funktionelles Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin Lymphom
KI	Konfidenzintervall
LNR	Lymph node response rate
Mo	Monat
MWD	Mittelwertdifferenz
NR	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PI3-Kinase	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PWB	Physical well-being (körperliches Wohlbefinden)
ref.	Refraktär

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

rez.	Rezidivierend
SPD	Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser
SWB	Social/Family well-being (soziales/familiäres Wohlbefinden)
SZT	Stammzelltransplantation
WHO	World Health Organization
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried

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

Name:	Johannes Kandlbinder
Position:	Director Market Access & Reimbursement
Adresse:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried
Telefon:	+49 (0) 89 899890 80
Fax:	+49 (0) 89 899890 90
E-Mail:	johannes.kandlbinder@gilead.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Idelalisib ist der erste zugelassene, oral verfügbare, hochselektive Inhibitor der Delta-Form der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase). Als Konsequenz der Hemmung durch Idelalisib werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben der malignen Zellen bei hämatologischen Erkrankungen verhindert.

Idelalisib ist indiziert zur Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und dem gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien refraktären folliculärem Lymphom (FL) – zwei Erkrankungen, denen eine gemeinsame Pathogenese zugrunde liegt. In beiden Fällen kommt es zu Veränderungen im B-Zell-Rezeptor (BCR) abhängigen Signalweg, der in gesunden Zellen einer strengen Regulation unterliegt. Durch Bindung eines Membran-assoziierten oder löslichen Antigens an IgM wird der BCR-Signalweg aktiviert und mittels Phosphorylierung die nachfolgenden intrazellulären Signalwege initiiert. Der durch den BCR-Signalweg aktivierte PI3-Kinase-Signalweg ist an der Weitergabe der BCR-Signale beteiligt.

Durch den zielgerichteten, hochspezifischen Wirkmechanismus, die hohen Ansprechraten, die signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und die deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben unterscheidet sich Idelalisib – ein small molecule - grundlegend von anderen Therapieoptionen in den Anwendungsgebieten und stellt für Patienten, die bisher keine oder nur ungenügende Therapieoptionen hatten, eine neue und effektive Behandlungsmöglichkeit dar. Weitere in Deutschland zugelassene Behandlungsoptionen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

umfassen alkylierende Substanzen, Purin-Analoga, Vincaalkaloide, Glukokortikoide und monoklonale Antikörper, die alleine oder zumeist in Kombination eingesetzt werden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. 	18. September 2014	A
Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.	18. September 2014	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit CLL	<p>Teilpopulation 1: Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus <p>Teilpopulation 2: Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best Supportive Care <p>Teilpopulation 3: Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die <i>weder</i> eine Chemotherapie <i>noch</i> eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best Supportive Care <p>Teilpopulation 4: Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best Supportive Care
B	Erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	<ul style="list-style-type: none"> - Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Anwendungsgebiet A

Während des Zulassungsverfahrens hatte sich Gilead vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beraten lassen (2014-B-014 / 2014-B-044).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Festlegung der Teilpopulationen differenzierte der G-BA zwischen rezidivierender (rez.) und refraktärer (ref.) CLL und begründete dies mit einer schlechteren Prognose ref. Patienten. Eine genauere Definition der Refraktärität, Spezifizierung oder Differenzierung gegenüber der rez. Erkrankung erfolgte nicht.

Auch wenn sich in der Literatur eine Definition für die Begriffe „ref.“ und „rez.“ CLL finden lässt, so werden diese starre Unterteilung und der Schwellenwert für das Kriterium „Refraktärität“ (Progress <6 Mo.) von der medizinischen Fachwelt und im Versorgungsalltag zunehmend in Frage gestellt. Angesichts wachsender Behandlungsoptionen und der zunehmend molekularen Charakterisierung der CLL weicht die historische Trennung in ref. und rez. Krankheitsverläufe einer risikobasierten Klassifizierung. Sowohl bei ref. Patienten als auch bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen, d. h. Progress innerhalb von 12-24 Mo., geht man von Patienten mit dem höchsten Risiko aus. Die deutsche und auch die europäische Leitlinie sehen die ref. und die früh-rez. CLL als eine Entität (gleiche Prognose und Behandlungsempfehlungen) und grenzen sie von der spät-rez. Erkrankung ab.

In Anlehnung an den allgemein anerkannten Stand medizinischer Erkenntnis wurden auch die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie zu Idelalisib definiert und CLL-Patienten mit Frührezidiv (<24 Mo.) eingeschlossen; eine weitere Unterteilung erfolgte nicht.

Gilead kann der vom G-BA vorgenommenen Unterteilung des Anwendungsgebiets nur teilweise folgen und kommt daher auch bei der Herleitung der zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) teilweise zu anderen Schlüssen.

Die Ausweitung der Zulassung auf die Erstlinientherapie zeichnete sich erst spät im Zulassungsverfahren ab. Gilead konnte im Rahmen der regelhaften Beratungsanforderung für diese Population keine ZVT beim G-BA anfragen; die Geschäftsstelle wurde über die Änderung informiert. Bei der Ableitung der ZVT richtet sich Gilead nach den Kriterien gemäß der VerfO des G-BA.

Anwendungsgebiet B

Aufgrund sich abzeichnender Änderungen im Zulassungstext hatte sich Gilead nach einer ersten Beratung am 14. April 2014 ergänzend am 25. Juli 2014 gemäß § 8 AM-NutzenV vom G-BA beraten lassen. Die Beratungen werden mit den Vorgangsnummern 2014-B-015 und 2014-B-045 geführt. Im Rahmen der ergänzenden Beratung wurde folgende ZVT festgelegt:

- *Für Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist: eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.*
- *Für Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist: Best Supportive Care (BSC).*

Der G-BA spezifiziert hierzu weiter, dass es sich bei der Patientengruppe, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, um Patienten in der Zweitlinientherapie handelt. Im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fälle der Refraktärität auf mehrere Wirkstoffklassen (Alkylanzien, Antimetabolite, anti-CD20 Antikörper) gibt es keine evidenzbasierte Rationale für weitere Therapieversuche. Diese Patienten gelten als austerapiert.

Da mit dem finalen Zulassungstext von Idelalisib – dieser weicht leicht vom angenommenen Zulassungstext in der ergänzenden Beratungsanforderung ab – eindeutig festgelegt wurde, dass Idelalisib erst ab der Drittlinie eingesetzt werden darf, wird im Weiteren für die Nutzenbewertung ausschließlich BSC als ZVT herangezogen.

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)

Anwendungsgebiet A

Die Zulassung für das Anwendungsgebiet A beruht auf der RCT GS-US-312-0116 (vorbehandelte Patienten), sowie Daten zu behandlungsnaiven Hochrisiko-Patienten aus einarmigen Studien 101-08 und wird ergänzt durch Daten aus der einarmigen Studie 101-07 (vorbehandelte Patienten). Das Anwendungsgebiet A wurde für die Nutzenbewertung in 4 Teilpopulationen unterteilt

1. Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist
2. Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist
3. Patienten mit r/r CLL, für die *weder* eine Chemotherapie *noch* eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist
4. Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind

Im Folgenden werden Angaben über diese Patientenpopulation gesondert aufgeführt.

Teilpopulation 1

Für diese Population liegen momentan noch keine Ergebnisse aus RCT vor. Daher leitet Gilead zum jetzigen Zeitpunkt keinen Zusatznutzen ab. Vorliegende Daten werden jedoch dargestellt.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen Daten einer einarmigen Phase 1 Studie (101-07) vor, die von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) gewürdigt wurden. In dieser Studie zeigten 90,9% [78,3;97,5] der Patienten ein objektives Ansprechen unter Idelalisib, darunter 9,1% ein komplettes Ansprechen. Bei 75% der Patienten dauerte das Ansprechen mehr als 17,6 Mo. an (95%-KI: [4,5;23,9]), die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht.

Teilpopulation 2

Für diese Teilpopulation liegen Ergebnisse aus einer RCT (GS-US-312-0116) vor, die einen direkten Vergleich zur ZVT BSC (Rituximab+BSC) beinhaltet. Nachfolgend werden die statistisch signifikanten Ergebnisse dargestellt.

OS

In der Studie zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Idelalisib+Rituximab (HR: 0,28 [0,11;0,69]), der in der Gruppe der Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion/TP53-Mutation) noch deutlicher ausgeprägt ist (HR: 0,14 [0,03;0,64]) als in der Gruppe der Patienten ohne diese Aberrationen (HR: 0,51 [0,15;1,73]).

ORR

Unter Idelalisib+Rituximab erreichten 74,5% der Patienten ein komplettes Ansprechen gegenüber 14,5% im Kontrollarm. (adj. OR: 17,28 [8,66;34,46]; $p < 0,001$). In der prognostisch ungünstigeren Subgruppe mit 17p-Deletion zeigte sich tendenziell ein größerer Behandlungseffekt (OR: 81,43 [9,27;715,08]) als in der Subgruppe ohne 17p-Deletion (OR: 12,80 [6,06;27,05]).

PFS

Idelalisib+Rituximab führt zu einer signifikanten Verlängerung des PFS insbesondere in der Gruppe der Patienten mit ungünstigem Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene (IGHV)-Status (HR: 0,14 [0,07;0,27]). Das mediane PFS der Patienten im Kontrollarm lag bei 5,5 Mo., wurde im Idelalisib+Rituximab-Arm jedoch noch nicht erreicht.

Lymphadenopathie

Eine relevante Reduktion der Lymphadenopathie erreichten 92,2% der Patienten im Idelalisib+Rituximab-Arm, verglichen mit 5,9% im Kontrollarm. Für Frauen lagen die entsprechenden Raten mit Idelalisib+Rituximab bei 90,3% gegenüber 13,5% im Kontrollarm (OR: 59,73 [13,08;272,72]), für Männer zeigte sich der positive Effekt noch deutlicher (93,0% vs. 1,6%, OR: 831,60 [94,51;7.317,05]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Idelalisib+Rituximab-Behandlung bewirkte klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zur ZVT hinsichtlich des funktionellen Wohlbefindens gemessen anhand des FACT-Leu-Fragebogens. Responderanalysen zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil (OR: 2,26 [1,23;4,16]; 64,8% vs. 44,8%). Im KPS, der den Allgemeinzustand und die Funktionalität der Patienten misst, verbesserten sich insbesondere Patienten mit einer 17p-Deletion.

UE

Hinsichtlich des Auftretens SUE zeigten sich diskrepante Ergebnisse für Männer und Frauen. Während für Männer unter Idelalisib+Rituximab höhere Raten als im Kontrollarm beobachtet wurden (51,3% vs. 29,4%, OR: 2,53 [1,27;5,04]) zeigte sich bei Frauen ein gegenteiliger Trend (44,1% vs. 52,5%, OR: 0,71 [0,29;1,79]). Das Auftreten von Exanthemen wurde unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Idelalisib+Rituximab häufiger beobachtet als im Kontrollarm (15,5% vs. 5,6%, (OR: 3,11 [1,18;8,22])). Idelalisib+Rituximab zeigte sich als insgesamt gut verträglich, so unterschied sich die Rate der Therapieabbrüche während der Studie nicht von der im Kontrollarm und auch die EMA beurteilte das Nebenwirkungsspektrum von Idelalisib als gut handhabbar.

Vorstehend angeführte positive und negative Effekte abwägend, ist für Idelalisib für Patienten der Teilpopulation 2 ein *erheblicher Zusatznutzen* festzustellen, der bzgl. der Aussage-sicherheit für Hochrisiko-Patienten als *Beleg* und ansonsten als *Hinweis* zu werten ist.

Teilpopulation 3

Für Idelalisib lag keine relevante Studie in dieser Population vor. Es wird daher kein Zusatznutzen beansprucht.

Teilpopulation 4

Für die Population der therapienaiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, liegt nur limitierte Evidenz einer Subpopulation der Studie 101-08 (n=9) vor.

Nichtsdestotrotz bewertet die EMA die Ergebnisse als signifikante Verbesserung in der Behandlung und schreibt ihnen eine besondere Bedeutung zu. Sie sieht die positiven Ergebnisse von Idelalisib in der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation aus der Studie GS-US-312-0116 (vorbehandelte Patienten) auf die Erstlinienbehandlung dieser Hochrisiko-Patienten als übertragbar an, insbesondere aufgrund der bisher nicht erreichten Größe des Effektes.

OS

In der Studie 101-08 wurde das mediane OS nicht erreicht. Kein Patient verstarb.

ORR

Alle 9 Patienten hatten eine Remission: Daraus ergibt sich eine ORR von 100% (95%-KI: [64,4;100,0]). 3 Patienten (33,3%) zeigten ein komplettes, 6 Patienten (66,6%) ein partielles Ansprechen.

Von den Patienten, die ein Ansprechen zeigten, erreichte die Hälfte dieses innerhalb von 1,9 Monaten.

PFS

Das mediane PFS wurde nicht erreicht, da es in Studie 101-08 keinen Patienten gab, der verstarb oder einen Progress hatte.

Lymphadenopathie und extranodale Lymphome

Die durchschnittliche prozentuale Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert betrug 94,7%. Eine mindestens 50%-ige Reduktion der SPD bezogen auf den individuellen Ausgangswert zeigten 55,6% (95%-KI: [21,2;86,3]) der Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

B-Symptome

Von den Patienten, die am Beginn der Studie ein B-Symptom zeigten (3 Patienten), berichteten während der Studie zu den verschiedenen Bewertungszeitpunkten zwischen 0% (kein Patient) und 33% (1 Patient) ein B-Symptom.

UE

Insgesamt belief sich die Inzidenz der UE in Studie 101-08 auf 100%. Die Inzidenz der UE von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 betrug 77,7%. SUE berichteten 44,4% der Patienten. Ebenfalls 44,4% der Patienten setzten die Studienmedikation aufgrund eines UE ab; bei 55,6% der Patienten wurde aufgrund eines UE die Dosis der Studienmedikation reduziert. Anzumerken ist, dass eine mögliche Zählung von Patienten in mehr als einer UE-Kategorie vorkommen kann.

Gilead sieht für Idelalisib für diese Teilpopulation einen *Anhaltspunkt* auf einen Zusatznutzen, der allerdings im Ausmaß *nicht quantifizierbar* ist.

Anwendungsgebiet B

Im Anwendungsgebiet des gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien refraktären FL stand eine Teilpopulation aus einer einarmigen Phase 2 Studie in iNHL-Patienten 101-09 zur Verfügung. In Tabelle 1-8 sind die Ergebnisse der Subgruppe der FL-Patienten zusammenfassend dargestellt. Über alle betrachteten Subgruppen hinweg zeigen sich weitgehend konstante Ergebnisse. Subgruppenanalysen mit dem Ziel, mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, waren aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppe der FL-Patienten aus der Studie 101-09

Endpunktkategorie Endpunkt	Schätzer [95%-KI]
Mortalität	
Gesamtüberleben (OS)	Median: NR [NR;NR] 48-Wochen Überlebensrate: 88,8% [80,9;96,7]
Morbidität	
Gesamtansprechrate (ORR)	ORR: 54,2% [42,0;66,0] (CR: 11,1%; PR: 43,1%)
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median: 8,5 [5,7;13,1] Monate Im Median war das individuelle PFS der Patienten unter Idelalisib 40% länger als ihr individuelles PFS unter der letzten Vortherapie, wo die mediane Zeit bis zum Progress 5,1 Monate [4,4;6;0] betrug.
Größe der Index-Läsionen	Beste prozentuale Änderung gegenüber BL (Mittel): 46,6% [37,4;55,9] LNR: 54,2% [42,0;66,0]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Schätzer [95%-KI]
Lebensqualität	
FACT-Lym: PWB	Beste Änderung gegenüber BL (Mittel): 1,0 [0,0;1,9]
FACT- Lym: SWB	Beste Änderung gegenüber BL (Mittel): 1,3 [0,6;2,1]
FACT- Lym: EWB	Beste Änderung gegenüber BL (Mittel): 2,8 [1,9;3,7]
FACT- Lym: FWB	Beste Änderung gegenüber BL (Mittel): 1,6 [0,5;2,8]
FACT- Lym: LymS	Beste Änderung gegenüber BL (Mittel): 4,8 [3,1;6,5]
FACT- Lym: FACT-Lym TOI	Beste Änderung gegenüber BL (Mittel): 5,7 [2,5;9,0]
FACT- Lym: FACT-G Total	Beste Änderung gegenüber BL (Mittel): 4,1 [1,3;7,0]
FACT- Lym: FACT-Lym Total	Beste Änderung gegenüber BL (Mittel): 7,8 [3,5;12,0]
Karnofsky-Performance-Status	Beste Änderung gegenüber BL (Mittel): 2,2 [0,0;4,3]
Sicherheit	
Alle UE	98,6%
UE von CTCAE-Grad ≥ 3	63,9%
Schwerwiegende UE	44,4%
Abbruch der Behandlung aufgrund eines UE	22,2%
Erhöhte Transaminase	1,4%
Diarrhö	48,6%
Exanthem	29,2%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	61,1%
Abkürzungen: BL: Baseline; NR: Nicht erreicht; CR: komplettes Remission; PR: partielle Remission; LNR: Lymph Node Response Rate; BL: Baseline; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; LymS: zusätzliche Lymphom-spezifische Belange; FACT-Lym TOI: FACT-Lym Studienergebnisscore; FACT-G Total: FACT-G-Gesamtscore; FACT-Lym Total: FACT-Lym-Gesamtscore.	

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	nein
	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	ja
	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die weder eine Chemotherapie noch eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist	nein
	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	ja
B	Erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Anwendungsgebiet A

Die CLL ist eine chronische Erkrankung für die es – außer durch eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) – bisher keine Heilung gibt. Trotz Fortschritten in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittelentwicklung sieht die EMA weiterhin einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf. Insbesondere für früh-rez. Patienten (Progress <24 Mo.) und Hochrisiko-Patienten (u. a. 17p-Deletion/TP53-Mutation) sind die Therapieoptionen weiterhin limitiert und die Prognose schlecht.

Mit Idelalisib liegt nun der erste zugelassene, oral verfügbare, hochselektive Inhibitor der Delta-Form der PI3-Kinase vor. Nach Ansicht der EMA verfügt Idelalisib über das Potential, die vorhandene Therapielücke im Anwendungsgebiet schließen zu können. Bei der FDA erfüllt Idelalisib die Kriterien der „Breakthrough Therapy“. Zur Definition des Begriffs im Rahmen der Diskussion des Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) wurde für die Onkologie vorgeschlagen, ein Medikament als „Breakthrough therapy“ aufzunehmen, wenn es fundamental die Denkweise über eine Erkrankung bzgl. Prognose, Therapieoptionen und Lebensqualität ändert.

Über alle Studien hinweg erachtet die EMA die Ergebnisse zu Idelalisib als klinisch höchst relevant. Von besonderer Bedeutung ist hierbei für die EMA, dass die hohe Aktivität von Idelalisib in Bezug auf hohe und lang anhaltende Ansprechraten bei gleichzeitig vertretbarer Verträglichkeit unabhängig der Therapielinie bzw. des Ansprechens auf vorhergegangene Therapien oder ungünstige Prognosefaktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) gezeigt werden konnte.

Die Phase 3 Zulassungsstudie, die die Basis zur Ableitung des Zusatznutzen für die Teilpopulation 2 darstellt und zusätzlich unterstützende Ergebnisse für Teilpopulation 4 liefert, wurde aufgrund überragender Ergebnisse auf Anraten eines unabhängigen Datenkontrollkommittees vorzeitig gestoppt. Dieser vorzeitige Studienabbruch ermöglicht allen Patienten den Erhalt von Idelalisib.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, der Einschätzung der europäischen Zulassungsbehörde zu den Studiendaten und dem dringenden Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen für Hochrisiko-Patienten und r/r Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, beansprucht Gilead folgende Zusatznutzen:

Teilpopulation 2: **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für Patienten ohne diese Aberrationen

Teilpopulation 4: **Anhaltspunkt** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen

Anwendungsgebiet B

Für die doppelt-refraktären FL-Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes stehen zum jetzigen Zeitpunkt keine wirksamen Therapien zur Verfügung. Auch wurde diese Patientenpopulation, die stark vorbehandelt ist (diese Patienten sind nicht nur gegen Rituximab und alkylierende Substanzen, sondern auch gegen die meisten Arzneimittel in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lymphomtherapie refraktär) und schlechte Prognosefaktoren aufweist, bis dato noch nie in klinischen Studien beobachtet. In Ermangelung anderer Optionen werden bereits früher durchgeführte Therapien trotz fehlenden Ansprechens wiederholt oder den Patienten werden experimentelle Therapien angeboten. Für diese Patienten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, was sich auch darin zeigt, dass kein einheitlicher Therapiealgorithmus, geschweige denn eine Therapieempfehlung gemäß deutscher und europäischer Leitlinien für diese Patienten vorliegt; ein Punkt, der auch von der EMA anerkannt wird, die explizit einer einarmigen Studie in diesem besonderen Setting zustimmt, um die Wirksamkeit von Idelalisib nachzuweisen. Die hier dargestellte Studie 101-09 verdeutlicht das unterschiedliche Vorgehen der Ärzte in dieser Therapiesituation. Die in der Studie 101-09 eingeschlossenen 125 iNHL-Patienten hatten insgesamt 47 verschiedene Therapien als letztes Therapieregime erhalten; darunter Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, wie unterschiedlichste Chemo(Immun)Therapien, experimentelle Therapien (knapp 20%) und auch SZT. Dieses heterogene Vorgehen der behandelnden Ärzte und die häufig ungenügende oder fehlende Wirksamkeit dieser eingesetzten Therapien verdeutlichen den dringenden Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für die schwer erkrankten Patienten.

Idelalisib ist der erste zugelassene, oral verfügbare, hochselektive Inhibitor der Delta-Form der PI3-Kinase. Als Konsequenz der Hemmung durch Idelalisib werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben der malignen Zellen in hämatologischen Erkrankungen verhindert. Durch den neuen Wirkmechanismus steht den schwer erkrankten, mehrfach refraktären FL-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bisher nicht verfügbare Therapieoption zur Verfügung. Ein direkter oder indirekter (adjustierter) Vergleich gegen die vom G-BA festgelegte ZVT BSC ist auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie für Idelalisib aufgrund des fehlenden Vergleichsarms nicht möglich. Erschwerend kommt für einen Vergleich hinzu, dass das hier vorliegende Patientenkollektiv mit der Studie 101-09 erstmals in einer klinischen Studie beobachtet wurde; ein Aspekt, der auch von der EMA bestätigt wird. Folglich ist es gar nicht möglich, andere Studien in dieser Patientengruppe zu identifizieren, die für einen Vergleich herangezogen werden könnten. Um für die vorliegende Nutzenbewertung die klinischen Ergebnisse von Idelalisib dennoch vergleichend einordnen zu können, werden die Daten der Studie 101-09 mit Daten zu BSC aus der Literatur deskriptiv dargestellt. Für das PFS wurde darüber hinaus ein intraindividueller Vergleich durchgeführt, in dem für jeden Patienten die progressionsfreie Überlebenszeit unter Idelalisib ins Verhältnis zur Dauer des PFS unter der vorangegangenen Therapie gesetzt wurde.

Nach Ansicht der EMA wurden mit Studie 101-09 überzeugende und klinisch relevante Ergebnisse dargelegt. Von besonderer Bedeutung für die EMA ist, dass die Aktivität von Idelalisib unabhängig von der Refraktärität auf die verschiedenen Vortherapien konsistent über alle Patienten(gruppen) gezeigt werden konnte.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und dem dringenden Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen beansprucht Gilead Sciences auf Grundlage der überzeugenden Daten (mit Ansprechraten von 54,2%; Dauer des Ansprechens von 7,4 Monaten und einem

PFS von 8,5 Monaten) einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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)

Anwendungsgebiet A

Idelalisib wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL angewendet, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

CLL zählt zu den iNHL und ist durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert. Männer sind im Verhältnis 60:40 häufiger von CLL betroffen als Frauen. Die CLL gilt als eine Erkrankung des höheren Alters. Ungefähr 70% der Erkrankung werden im Alter von 70 Jahren oder älter diagnostiziert. Die Stadieneinteilung erfolgt in Deutschland 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 schließlich dazu, dass Infektionen mit Abstand die Haupt-Todesursache in dieser Patientenpopulation darstellen.

Anwendungsgebiet B

Idelalisib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.

FL ist mit 70% der häufigste Vertreter der iNHL. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind die Patienten meist über 50 Jahre alt. Das mediane

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überleben liegt bei 15 Jahren. Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der Ann-Arbor-Klassifikation. Durch den langsamen progredienten, meist symptomlosen Verlauf der Erkrankung befinden sich die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose in den fortgeschrittenen Stadien III und IV der Erkrankung. Typische Symptome sind persistierende und/oder progrediente, meist schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen, die von den Patienten lange Zeit nicht bemerkt werden, Allgemeinsymptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) und Beeinträchtigung der Hämatopoese. Das Knochenmark ist bei ca. 70% aller Patienten betroffen. Die Aggressivität der Erkrankung kann anhand der WHO-Klassifikation beurteilt werden: Anhand der Anzahl der entarteten Zentroblasten wird das FL in die Grade I bis III (A oder B) eingeteilt. Während FL vom Grad I, II und IIIA zu den indolenten Lymphomen zählen, werden FL vom Grad IIIB als aggressive Lymphome betrachtet.

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)

Anwendungsgebiet A

In den vergangenen Dekaden hat es besonders für fitte und behandlungsnaive CLL-Patienten Fortschritte in der Therapie gegeben. Für einen Teil der Patienten stehen eine Reihe verschiedener Chemo(Immun)Therapien und die allogene SZT zur Verfügung. Letztere stellt die einzige kurative Option in der Therapie der CLL dar, wird jedoch aufgrund der hohen Therapie-assoziierten Mortalität nur bei jungen fitten Patienten mit progressivem Verlauf angewendet. Mit fortschreitender Erkrankung und dem Einsatz intensiver Poly-Chemo(Immun)Therapien in den Vortherapien weisen mehrfach vorbehandelte Patienten zumeist eingeschränkte Nieren- und Knochenmarksfunktionen auf, was sie für einen weiteren Einsatz mit Chemotherapien ungeeignet werden lässt. Für diese Patienten gibt es einen ungedeckten medizinischen Bedarf, was sich darin widerspiegelt, dass es keinen definierten Therapiestandard oder Empfehlungen in den Leitlinien für diese Patientengruppe gibt. Chromosomale Aberrationen (wie eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation), welche entweder primär oder sekundär in Folge der Behandlung auftreten, erschweren zusätzlich die Wahl der Therapie. Während eine 17p-Deletion nur bei 5 bis 8% bzw. eine TP53-Mutation bei 8 bis 12% der behandlungsnaiven CLL-Patienten vorkommt, liegt der Anteil bei refraktären Patienten nach einer intensiven FCR-Therapie bei bis zu 50%. Patienten mit Vorliegen dieser Risikofaktoren haben eine deutlich schlechtere Prognose, die mit niedrigeren Ansprechraten, einem kürzeren PFS und einem kürzeren OS nach Chemotherapie einhergeht.

Idelalisib bietet Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkreserve und Nierenfunktion sowie anderen Komorbiditäten, die sie für eine Chemotherapie ungeeignet machen, die Möglichkeit einer Chemotherapie-freien Behandlung. Die klinischen Studienergebnisse zeigen, dass mit Hilfe des zielgerichteten und hochspezifizierten Wirkmechanismus von Idelalisib – einem small molecule - auch bei diesen Patienten eine hohe Wirksamkeit bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

akzeptabler Verträglichkeit erzielt werden kann. Diese gilt im gleichen Maße für Patienten mit und ohne Risikoprofil (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation).

Anwendungsgebiet B

Wie alle iNHL ist FL grundsätzlich nicht heilbar. Das Ziel der Therapie ist eine langjährige Kontrolle der Erkrankung bei möglichst guter Lebensqualität. Trotz der verfügbaren Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen rezidiert ein Großteil der Patienten. Die Dauer der Remission nimmt dabei mit jedem weiteren Rezidiv ab. Die Wahl der Therapie ist beim FL im Wesentlichen von der Vorbehandlung, dem klinischen Zustand und dem Alter der Patienten abhängig. Dies gilt umso mehr beim refraktären FL, welches zumeist mit einem schlechten Gesundheitszustand einhergeht. Insbesondere bei doppelt-refraktären Patienten sind die Therapieoptionen ausgeschöpft; die Prognose ist schlecht. Folglich gibt es einen großen therapeutischen Bedarf nach neuen und besseren Therapieoptionen. Diesen Bedarf deckt Idelalisib mit seinem zielgerichteten, hochspezifischen Wirkmechanismus, der bei doppelt-refraktären Patienten zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie einem hohen und langanhaltenden Ansprechen führt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit CLL	2.128 bis 8.379
B	Erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	832 bis 3.303

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit CLL	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Erheblich	759 bis 2.991
		Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Nicht quantifizierbar	229 bis 902
B	Erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	Nicht quantifizierbar	832 bis 3.303

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 1-12 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 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit CLL	97.265,32 € 97.267,40 €	206.980.600,96 € 815.003.544,60 €
B	Erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	68.546,29 €	57.030.513,28 € 226.408.395,87 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
264.011.114,24 €
1.041.411.940,47 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit CLL	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	97.265,32 € 97.267,40 €	73.824.377,88 € 290.926.793,40 €
		Therapienaive Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	97.265,32 € 97.267,40 €	22.273.758,28 € 87.735.194,80 €
B	Erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	68.546,29 €	57.030.513,28 € 226.408.395,87 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
153.128.649,44 €
605.070.384,07 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 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)

Es muss angemerkt werden, dass für den Begriff BSC weder national noch international eine allgemein gültige Definition vorliegt. Auch stellt BSC keine einheitliche Therapie dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten-individuell sowie über den Verlauf der Erkrankung patienten-intraindividuell können eine Vielzahl verschiedener Arzneimittel und weiterer Maßnahmen zum Einsatz kommen. Diese schließen sich nicht im Sinne eines Entweder-Oder aus, sondern kommen in der Regel gemeinsam zur Anwendung und dies durchaus auch zusammen mit der antineoplastischen Therapie. Eine allgemeine Darstellung des Behandlungsmodus und der Kosten der ZVT wird dadurch erschwert. In vorhergehenden Verfahren führte der G-BA wiederholt aus, dass *„sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel [...] durchzuführenden Best-Supportive-Care nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive Care unterscheiden“*, so dass *„die Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care“* entfallen könne. Dies gilt auch für die vorliegenden Anwendungsgebiete. Illustrativ wird im Folgenden versucht, sich auf Grundlage in den Indikationen eingesetzter supportiver Begleittherapien den Kosten der ZVT BSC anzunähern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit CLL	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	17.955,90 € 27.393,73 €	20.469.726,00 € 122.888.272,78 €
		BSC	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	0 € 493.546,17 €	0 € 1.476.196.594,47 €
		BSC	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	0 € 474.448,03 €	0 € 427.952.123,06 €
B	Erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	BSC	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	0 € 493.546,17 €	0 € 1.630.182.999,51 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan beschrieben. Die Hinweise zur qualitätsgesicherten Anwendung sind für die Anwendungsgebiete Chronisch Lymphatische Leukämie (Modul A) und Follikuläre Lymphome (Modul B) identisch. 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.

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 vermieden werden. Wenn möglich sollten andere Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber einer CYP3A4-Hemmung sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.