

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

*Idelalisib (Zydelig<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 3 A**

Chronisch lymphatische Leukämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	99
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	104
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	106
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	107
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	109
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	119
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	120
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	120
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	134
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	135
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	135

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht über die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib .....	10
Tabelle 3-2: Übersicht über die Teilpopulationen der vorbehandelten CLL-Patienten und die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	14
Tabelle 3-3: Teilpopulation der therapie-naiven Hochrisiko-CLL-Patienten und die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendete zweckmäßige Vergleichstherapien .....	16
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981).....	22
Tabelle 3-5: Kriterien zur Therapieentscheidung für die CLL .....	27
Tabelle 3-6: Inzidenz der CLL (C91.1) im Jahr 2010 in Deutschland.....	39
Tabelle 3-7: 1- und 5-Jahresprävalenzen an Leukämie im Jahr 2010 in Deutschland.....	40
Tabelle 3-8: Ableitung der Prävalenz für CLL als prozentualer Anteil der Leukämien.....	41
Tabelle 3-9: Fortschreibung der Erkrankungszahlen für Leukämie in Deutschland für 2014.....	41
Tabelle 3-10: 1- und 5-Jahresprävalenz der Leukämien in Deutschland in den Jahren 2004 bis 2010 .....	42
Tabelle 3-11: Errechnete Tendenz der 1- und 5-Jahresprävalenz der Leukämien in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2021 und Prognose für CLL.....	43
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	44
Tabelle 3-13: Ableitung der Zielpopulation der vorbehandelten CLL in der Bevölkerung bzw. in der GKV .....	46
Tabelle 3-14: Ableitung der Zielpopulation der therapie-naiven Hochrisiko-Patienten (Deletion 17p/TP53-Mutation) in der GKV .....	47
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-16: Wirkstoffklassen, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können .....	57
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-20: Mögliche Bestandteile Best Supportive Care - Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient .....	68
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	84
Tabelle 3-24: Prämedikation und Prophylaxe- Kosten pro Anwendung .....	86
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	87
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	100
Tabelle 3-27: Maximale Jahrestherapiekosten für Therapien, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.....	104
Tabelle 3-28: Entwicklung der Jahrestherapiekosten auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile.....	106
Tabelle 3-29: Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und anderen Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind .....	114
Tabelle 3-30: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken .....	121
Tabelle 3-31: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan.....	122
Tabelle 3-32: Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung .....	126

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Festlegung der Therapieziele bei CLL-Patienten im hohen Alter .....	25
Abbildung 2: Veränderung in der Lymphozytenanzahl im Behandlungsverlauf mit Idelalisib plus Rituximab bzw. Placebo plus Rituximab.....	27
Abbildung 3: Erst- und Zweitlinientherapie der CLL (adaptiert nach: Leitlinien der DGHO und CLL-Studiengruppe).....	29
Abbildung 4: Steigender medizinischer Bedarf mit jeder weiteren Therapielinie.....	33
Abbildung 5: Abnehmende Lebensqualität mit fortschreitender Erkrankung .....	34
Abbildung 6: Einfluss der PI3-Kinase auf verschiedene Signalwege in B-Zell-Erkrankungen .....	35
Abbildung 7: Altersverteilung der CLL bei Männern (blau) und Frauen (rot) in Deutschland 2010.....	39
Abbildung 8: Inzidenz Jahresverteilung der CLL (Fallzahlen) 2005-2010 für Männer (blau), Frauen (rot) und Gesamt (schwarz) aller Altersklassen (0 - 85+) .....	40
Abbildung 9: Geschätzte Patientenverteilung gemäß CIRS-Score (Anzahl Patienten: n = 402).....	49

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
ATU	Autorisations temporaires d'utilisation (zeitlich begrenzte Authorisierung des Gebrauchs)
BCR	B-Zell-Rezeptor
B-R	Bendamustin + Rituximab
BSC	Best Supportive Care
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
Clb+R	Chlorambucil + Rituximab
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP	Cytochrom P450
DCLLSG	Deutsche CLL-Studiengruppe
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMC	Data Monitoring Committee (Datenkontrollkomitee)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäischen Zulassungsbehörde)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR	Europa-Standard
FC	Fludarabin + Cyclophosphamid

FC-R	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
FCM-R	Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab
FDA	Food and Drug Administration (amerikanische Zulassungsbehörde)
FDASIA	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
FR	Fludarabin + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgM	Immunglobulin M
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
INR	Internationale Normalisierte Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITP	Immunthrombozytopenie
IU	International Unit
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität (München)
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
NCI	National Cancer Institute
MRP	Minimal Residual Disease
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OATP	Organic anion-transporting polypeptide
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCP	Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie
PC-R	Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	Permeability Glycoprotein
PI3-Kinase	Phosphatidylinositol 3-Kinase

PIP	Paediatric Investigation Plan (pädiatrisches Prüfkonzept)
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PRCA	Pure Red Cell Aplasia
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristine + Prednison
R-CVP	Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristine + Prednison
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
SYK	Milz-Tyrosinkinase
SZT	Stammzell-Therapie
TE	Transfusionseinheit
TTP	Time to Progression (Zeit bis zum Progress)
VerfO	Verfahrensordnung
VH-Gen	Variable Heavy chain-Gen
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WSR	Welt-Standard
ZAP-70	Zeta-chain-associated protein kinase-70
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Zydelig® wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind [1].

Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht der geführten Beratungsgespräche [2, 3] mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sind für die Teilpopulationen im Anwendungsgebiet der vorbehandelten CLL folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) hergeleitet worden:

Tabelle 3-1: Übersicht über die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib

Indikation: CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care
Teilpopulation 3: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die <i>weder</i> eine Chemotherapie <i>noch</i> eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Best Supportive Care
Teilpopulation 4: Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Best Supportive Care
CLL: Chronisch lymphatische Leukämie	

Die Ausweitung der Zulassung auf die Population der therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, zeichnete sich erst sehr spät im Zulassungsprozess ab, so dass Gilead Sciences im Rahmen der regelhaften Beratungsanforderung für diese Population keine ZVT beim G-BA anfragen konnte. Die Geschäftsstelle wurde über die Änderung informiert [3]. Da die Festlegung der ZVT für diese neue Population durch den G-BA nicht mehr zeitgerecht erfolgen konnte, richtet sich Gilead Sciences nun mehr nach den Grundlagen zur Festlegung der ZVT gemäß § 6, Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA. Im Anwendungsgebiet der

Erstlinientherapie für CLL-Hochrisiko-Patienten, die ungeeignet für eine Chemoimmuntherapie sind, ergibt sich hierdurch Best Supportive Care (BSC) als ZVT.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 14. April 2014 fand ein erstes Beratungsgespräch zum Thema der ZVT mit dem G-BA gemäß § 8 AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) (Vorgangsnummer 2014-B-014) statt. Basierend auf dem zu diesem Zeitpunkt angenommenen Zulassungstext wurden für das Anwendungsgebiet der rezidivierenden CLL vom G-BA folgende ZVT bestimmt [2].

<b>Indikation: rezidivierende CLL</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</b>
Teilpopulation A: Rezidivierende Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
Teilpopulation B: Rezidivierende Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Best Supportive Care
CLL: Chronisch lymphatische Leukämie	

Aufgrund sich abzeichnender Änderungen im Zulassungstext hatte sich Gilead Sciences am 25. Juli 2014 ergänzend gemäß § 8 AM-NutzenV vom G-BA beraten lassen (Vorgangsnummer 2014-B-044), um die bereits festgelegten ZVT nochmals zu überprüfen. Für die Populationen der rezidivierenden CLL-Patienten wurden die bereits im ersten Beratungsgespräch festgelegten ZVT bestätigt. Aufgrund einer Erweiterung der Zulassung auf alle erwachsenen CLL-Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, wurden vom G-BA zwei weitere Teilpopulationen definiert und entsprechend zwei neue ZVT bestimmt [3].

<b>Indikation: refraktäre CLL</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</b>
Teilpopulation C: Refraktäre Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
Teilpopulation D: Refraktäre Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	Best Supportive Care
CLL: Chronisch lymphatische Leukämie	

Gilead Sciences kann der vom G-BA im ergänzenden Beratungsgespräch vom 25. Juli 2014 vorgenommenen Unterteilung des Anwendungsgebiets nur teilweise folgen und kommt daher auch bei der Herleitung der ZVT teilweise zu anderen Schlüssen:

Die im Beratungsgespräch vom 25. Juli 2014 vorgenommenen Unterteilung der Patienten in solche mit einer rezidivierenden und solche mit einer refraktären CLL begründet der G-BA im Beratungsgespräch damit, dass nach Änderung des Zulassungstextes nun nicht nur Patienten mit rezidivierender, sondern auch Patienten mit refraktärer Erkrankung zu berücksichtigen seien. Eine Differenzierung zwischen diesen Patienten ist aus Sicht des G-BA notwendig, da von einer deutlich schlechteren Prognose der Patienten mit refraktärer Erkrankung gegenüber Patienten mit rezidivierender Erkrankung auszugehen sei. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Erstlinien-Therapie ist in der Zweitlinie nicht angezeigt [3]. Eine genauere Definition der Refraktärität, eine Spezifizierung oder Differenzierung gegenüber einer rezidivierenden Erkrankung erfolgte im Rahmen der G-BA Beratung nicht.

In der Literatur findet sich folgende Definition zur refraktären bzw. rezidivierenden CLL, wobei die Begriffe „refraktäre CLL“ und „fludarabin-refraktäre CLL“, historisch bedingt, häufig synonym verwendet werden [4]:

- Patienten sind refraktär, wenn sie nicht auf die Therapie ansprechen oder innerhalb von sechs Monaten rezidivieren.
- Patienten sind rezidivierend, wenn sie auf die Behandlung ansprechen und erst nach sechs Monaten oder mehr ein Rezidiv erfahren [5].

Diese starre Unterteilung und der Schwellenwert für das Kriterium der Refraktärität (Remissionsdauer von weniger als sechs Monaten) wird jedoch zunehmend in Frage gestellt [4, 6]. Angesichts des wachsenden Spektrums an Behandlungsoptionen weicht diese historische Trennung in refraktäre, progressive und rezidivierende Krankheitsverläufe einer eher risikobasierten Klassifizierung der CLL-Patienten. Dabei geht man sowohl bei Patienten mit refraktärer Erkrankung als auch bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen im Sinne einer Progression innerhalb von 12-24 Monaten von Patienten mit dem höchsten Risiko aus [4, 7]. Ergänzt wird diese risikobasierte Klassifizierung durch eine frühzeitige Analyse zytogenetischer und molekulargenetischer Faktoren wie partieller Deletion der Chromosomen 11 und 17 oder einer Mutation des TP53-Gens [8, 9].

Die deutsche Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sieht die therapierefraktäre und die früh-rezidivierende CLL als eine Entität und grenzt diese gegenüber der spät-rezidivierenden Erkrankung ab [10]. Sowohl hinsichtlich der Prognose als auch hinsichtlich der Behandlungsempfehlungen werden sie gemeinsam betrachtet.

In der europäischen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) ist neben der Dauer der Remission auch die Art der Therapie als zu beachtender Faktor für die weiterführende Behandlung aufgeführt. Tritt ein Rezidiv innerhalb von 12-24 Monaten nach

einer Monotherapie auf, kann die Erstlinientherapie wiederholt werden. Nach der Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie sollte die Remissionszeit allerdings 24-36 Monate betragen, bevor die Therapie der Erstlinie wiederholt werden kann [11].

Die ursprüngliche Unterteilung von refraktären und rezidivierenden CLL-Patienten wird somit im derzeitigen Behandlungsalltag nicht mehr angewendet. Darüber hinaus sind auch der Gesundheitszustand der Patienten und die Analyse der zytogenetischen Faktoren vor Beginn der Zweitlinientherapie entscheidende Faktoren bei der Auswahl der Therapieoptionen. Bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation gelten die Patienten als Hochrisiko-Patienten, die derzeit nur eingeschränkt mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen behandelt werden können [8, 9].

Der G-BA weist für rezidivierende Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation B) BSC als ZVT aus. Für refraktäre Patienten, die für eine antineoplastische Therapie in Frage kommen, wird eine patientenindividuelle Therapie bestimmt (Teilpopulation C). Wie der G-BA ausführt, ist bei refraktären Patienten eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Erstlinienbehandlung in der Zweitlinie nicht angezeigt [3]. Wie in Abschnitt 3.2.1 ausführlich dargestellt, hat sich in der Erstlinientherapie die Chemotherapie in Kombination mit Rituximab etabliert. Viele Patienten sind in der Zweitlinie durch die Folgen der Therapie (unfite Patienten mit verminderten Knochenmarksreserven und/oder eingeschränkter Nierenfunktion) oder durch Refraktärität nicht für eine weitere Chemotherapie geeignet, welches die Auswahl weiterer zugelassener Therapieoptionen, die als Standard nach medizinischen Erkenntnissen zu bewerten sind, deutlich reduziert. In Analogie zur Differenzierung der Teilpopulationen A und B auf Basis der Chemotherapie-Eignung, müsste Teilpopulation C eigentlich zusätzlich in zwei Teilpopulationen unterteilt werden; nämlich

- refraktäre Patienten, für die eine antineoplastische und auch eine Chemotherapie angezeigt ist und
- refraktäre Patienten, für die eine antineoplastische, aber keine Chemotherapie angezeigt ist.

Diese weitere Unterteilung unternimmt der G-BA nicht, weshalb geschlussfolgert werden könnte, dass der G-BA Teilpopulation C als gänzlich ungeeignet für eine Chemotherapie erachtet, was die Auswahl weiterer Therapieoptionen erneut reduziert. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass der G-BA refraktären Patienten gegenüber rezidivierenden Patienten eine schlechtere Prognose zuschreibt [3].

Aus vorstehenden Gründen sieht Gilead Sciences Teilpopulationen B und C als sehr ähnlich hinsichtlich der Vorbehandlung, des Krankheitsstadiums und -verlaufs an. Auch ist im klinischen Alltag von einer ähnlichen – nämlich einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten – Behandlung auszugehen. In Anlehnung an die nationalen und europäischen Leitlinien wurde auch bei den Einschlusskriterien der Phase 3 Zulassungsstudie GS-US-312-0116 von Idelalisib eine Einschränkung auf Patienten mit Frührezidiv (<24 Monaten)

vorgenommen [10, 11]. Eine weitere Differenzierung in rezidivierende und refraktäre Patienten erfolgte nicht.

Folglich werden bei der Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib die vom G-BA spezifizierte Teilpopulation B und nicht-chemotherapiefähige Patienten der vom G-BA spezifizierten Teilpopulation C gemeinsam betrachtet (im Folgenden als Teilpopulation 2, „Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist“ bezeichnet). Die Bewertung erfolgt gegenüber der ZVT BSC.

Als Teilpopulation 3 werden die noch verbleibenden, erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die *weder* eine Chemotherapie *noch* eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist, bezeichnet.

Tabelle 3-2: Übersicht über die Teilpopulationen der vorbehandelten CLL-Patienten und die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien

Indikation: CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care
Teilpopulation 3: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die <i>weder</i> eine Chemotherapie <i>noch</i> eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Best Supportive Care
CLL: Chronisch lymphatische Leukämie	

Mit der Erstlinientherapie bei Hochrisiko-Patienten ist erst sehr spät im Zulassungsprozess eine gänzlich neue Patientenpopulation hinzugekommen, so dass Gilead Sciences im Rahmen der regelhaften Beratungsanforderung für diese Population keine ZVT mehr beim G-BA anfragen konnte. Dies wurde im ergänzenden Beratungsgespräch am 25. Juli 2014 mit der Geschäftsstelle des G-BA diskutiert und erste Überlegungen zur ZVT wurden angestellt. Gilead Sciences wurde geraten, die Ableitung der ZVT ausführlich im Nutzendossier darzulegen.

Bei der Ableitung einer ZVT für die Nutzenbewertung richtet sich Gilead Sciences nach den Grundlagen zur Festlegung der ZVT, die unter § 6 im 5. Kapitel der VerfO des G-BA dargestellt sind.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Ad 1: Der einzige Wirkstoff, der eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie von erwachsenen CLL-Patienten bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind“ hat, ist Ofatumumab. Da die positive Opinion für die erweiternde Zulassung von Ofatumumab für die Erstlinientherapie erst am 22. Mai 2014 vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) erteilt wurde, stellt Ofatumumab zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht den Therapiestandard nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse dar [10, 12].

Für Alemtuzumab, einen weiteren monoklonalen Antikörper, hat der Hersteller die Zulassung am 15. August 2012 zurückgegeben.

Ad 2: Als nicht-medikamentöse Therapie kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation in Frage. Da die Stammzelltransplantation ausschließlich für fitte Patienten empfohlen wird und sich an eine Chemotherapie anschließt, für die die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ungeeignet sind, kommt sie als ZVT nicht in Betracht [10, 13].

Ad 3: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde noch keine Nutzenbewertung vom G-BA durchgeführt.

Ad 4: Die Leitlinien der DGHO empfehlen für unfitte (slow go) Patienten mit einer 17p-Deletion die Therapie mit Alemtuzumab [10]. Wie unter ad 1. bereits angeführt, wurde die Zulassung für diese Therapie vom Hersteller zurückgegeben.

Nach ausführlicher Analyse der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel und nichtmedikamentösen Behandlungen sowie dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse kommt Gilead Sciences zu dem Schluss, dass in der Erstlinientherapie für Hochrisiko-Patienten, die ungeeignet für eine Chemoimmuntherapie sind, BSC als ZVT heranzuziehen ist.

Tabelle 3-3: Teilpopulation der therapienaiven Hochrisiko-CLL-Patienten und die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendete zweckmäßige Vergleichstherapien

Indikation: CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilpopulation 4: Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Best Supportive Care
CLL: Chronisch lymphatische Leukämie	

Aus der Darstellung der ZVT in den verschiedenen Teilpopulationen im Anwendungsgebiet von Idelalisib wird deutlich, dass für einen Großteil der Patienten keine „klassische“ Therapie nach den Kriterien des § 6, Kap. 5 der Verfo zur ZVT definiert werden kann. Folglich muss für diese Patienten, die bislang lediglich rein supportiv oder mit experimentellen Therapien behandelt werden konnten, BSC als ZVT herangezogen werden.

Der G-BA versteht BSC als diejenige Therapie, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [3].

Damit unterscheiden sich die Ziele von BSC von denen einer antineoplastischen Therapie, die spezifisch gegen die bösartige Neubildung von Tumoren gerichtet ist und so auf eine Verbesserung der Ansprechrate, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) oder des progressionsfreien Überlebens (PFS) abzielt. Streng genommen kann somit BSC keine „klassische“ ZVT im Sinne von § 6 Satz 3 Verfo darstellen, sondern bildet eher ein Hilfskonstrukt.

Aus der Literatur wird deutlich, dass weder national noch international eine einheitliche Definition für BSC vorliegt und der Begriff in Publikationen eher selten verwendet wird [14]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Arbeitspapier „Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung“ (Auftrag GA-12-01) [15].

Allgemein ist jedoch zu beachten, dass die supportive, nicht antineoplastische Therapie grundsätzlicher Bestandteil des therapeutischen Vorgehens in allen Stadien der Krebstherapie ist und nicht mit „End of Life Care“ gleichgesetzt werden darf [14, 16, 17]. Im Sinne einer fluktuierenden Morbidität ist ihr Einsatz patientenindividuell und intraindividuell höchst variabel und es zeigt sich durchaus, dass bei schwer erkrankten Patienten auch wieder therapeutische Maßnahmen zum Einsatz kommen können. Auch werden in Ermangelung von Alternativen intensivere und z. T. experimentelle Therapien eingesetzt, welche in einer erweiterten Auslegung von BSC ebenfalls mit in die Betrachtung einfließen können [14].

Eine Konkretisierung der im Rahmen von BSC möglichen Vielzahl von (therapeutischen) Maßnahmen seitens des G-BA erfolgte nicht.

Aus Gesprächen mit medizinischen Experten, deutschen und internationalen Leitlinien [10, 11, 18] sowie aus der Literatur [7, 19] wurden folgende Anwendungen identifiziert, die supportiv bzw. als therapeutische Maßnahmen bei CLL-Patienten eingesetzt werden, für die es bis dato keine ausreichenden und zugelassenen Therapieoptionen mehr gibt:

Transfusion (Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate), bakterielle und virale Infektionstherapie, Steroidstöße, prophylaktische Substitution mit Immunglobulinen, Rituximab Monotherapie [20-24], Rituximab in Kombination mit hochdosierten Kortikosteroiden [11, 25, 26], Lenalidomid [7, 27, 28], Ofatumumab [11, 29], Antrazykline (inklusive liposomalen [Caelyx<sup>®</sup>] und nicht liposomalen), Bortezomib und Alemtuzumab [7, 10, 28]. Auch im Falle der Studie GS-US-312-0116 zu Idelalisib war die supportive Begleittherapie im Sinne von BSC fester therapeutischer Bestandteil und konnte sowohl im Verum- als auch im Kontrollarm nach Ermessen des Arztes weit eingesetzt werden [30].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für den Abschnitt 3.1 wurden die Fachinformation von Idelalisib und die Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA als Quelle herangezogen. Weitere Literatur zur ZVT BSC und zur Behandlung von CLL wurde durch orientierende Recherchen auf PubMed identifiziert.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Gilead Sciences. Fachinformation Zydelig (Idelalisib); Stand der Information: September. 2014.

- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Nutzen V Beratungsanforderung 2014-B-014 - Idelalisib zur Behandlung der rezidivierenden chronisch lymphatischen Leukämie. 2014.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-044 - Idelalisib zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie nach mindestens einer Vortherapie. 2014.
- [4] Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*. 2012;119(18):4101-7.
- [5] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
- [6] Brown JR. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2011;2011:110-8.
- [7] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:481-8.
- [8] Gribben JG, O'Brien S. Update on Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(5):544-50.
- [9] Maurer C, Hallek M. Chronische lymphatische Leukämie. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(42):2153-66.
- [10] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2012.
- [11] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
- [12] European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion Arzerra (Ofatumumab) Procedure No.: EMA/CHMP/312178/2014. 2014.
- [13] Schnaiter A, Stilgenbauer S. Aktuelle Therapieoptionen bei der chronischen lymphatischen Leukämie. *Journal Onkologie*. 2012(2):97-105.
- [14] Lübke AS. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. *Im Focus Onkologie*. 2003;1-2:50-5.
- [15] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Arbeitspapier Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung; Auftrag: GA12-01; Version: 1.1; Stand: 15.04.2014. 2014.
- [16] Marchetti P, Voltz R, Rubio C, Mayeur D, Kopf A. Provision of Palliative Care and Pain Management Services for Oncology Patients. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013;11 Suppl 1:S17-27.
- [17] Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9930):1721-30.

- [18] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Non-Hodgkin's Lymphomas Version 1.2014. 2014.
- [19] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. - Eine Standortbestimmung. 2013.
- [20] Zarkali A, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI, Falagas ME. Frequency of the off-label use of monoclonal antibodies in clinical practice: a systematic review of the literature. *Current medical research and opinion*. 2014;30(3):471-80.
- [21] Itälä M, Geisler CH, Kimby E, Juvonen E, Tjonnfjord G, Karlsson K, et al. Standard-dose anti-CD20 antibody rituximab has efficacy in chronic lymphocytic leukaemia: results from a Nordic multicentre study. *European journal of haematology*. 2002;69(3):129-34.
- [22] O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab Dose-Escalation Trial in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2165-70.
- [23] Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, Ho AD, Hallek M, Kuse R, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98(5):1326-31.
- [24] Hallek M, Pflug N. State of the art treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood reviews*. 2011;25(1):1-9.
- [25] Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, Jain S, Bole J, Rassenti L, et al. Rituximab in Combination with High-Dose Methylprednisolone for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*. 2009;23(10):1779-89.
- [26] Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2013;2013:158-67.
- [27] Stilgenbauer S, Hallek M. Chronische lymphatische Leukämie. Therapie und genetisches Risikoprofil. *Der Internist*. 2013;54(2):164, 6-70.
- [28] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2013;88(9):803-16.
- [29] Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1749-55.
- [30] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of GS-1101 (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Clinical Study Protocol. 2011.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

##### **Beschreibung der Erkrankung**

Die World Health Organization (WHO)-Klassifikation beschreibt die CLL als indolentes lymphozytisches Lymphom vom B-Zell-Typ. Sie zählt zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL) und ist durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert [1]. Das Knochenmark ist, im Gegensatz zu anderen Lymphomen, immer mitbetroffen [2].

Die CLL ist eine chronische Erkrankung, für die es bisher - außer durch die allogene Stammzelltransplantation - keine Heilung gibt. Anfangs wird bei den meisten Patienten eine Blut-Lymphozytose festgestellt, für die noch keine zytoreduktiven Therapien angezeigt sind [3].

Die Diagnose einer CLL ist nach den Kriterien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008 gesichert bei:

- Lymphozyten  $>5.000/\mu\text{l}$  im peripheren Blut über mehr als 4 Wochen
- zytologischer Nachweis von kleinen reif-wirkenden Lymphozyten im Blutaussstrich
- Nachweis einer Leichtkettenrestriktion (Monoklonalität der B-Lymphozyten)
- typisches CD-Muster der B-Zellen: immunphänotypischer Nachweis der B-Zellantigene CD19, CD20 und CD23 mit den T-Zellantigenen CD5 [4]

Liegen alle Kriterien einer CLL vor, aber die Lymphozytenzahl liegt unter  $5.000/\mu\text{l}$ , so spricht man von einer monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL) [5], falls keine palpable Lymphadenopathie festgestellt werden kann. In Anwesenheit von vergrößerten Lymphknoten wird die Diagnose kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL) gestellt. Während die MBL nicht als Erkrankung angesehen wird, unterscheidet sich das Therapiemanagement der SLL nicht von dem der CLL [6].

Anamnestisch sind bei der CLL zum Teil unspezifische Allgemeinsymptome wie körperliche Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsminderung und B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust  $>10\%$  des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten) zu eruieren. Diese entwickeln sich in der Regel schleichend. Teilweise tritt ein druckhaftes Missempfinden im

linken Oberbauch auf, was auf eine Splenomegalie hinweist. Ca. 25% der Patienten leiden unter gehäuften Infekten oder fieberhaften Zuständen im Sinne einer Grippe oder Bronchitis [2]. Bei 70-80% der Patienten lassen sich zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknotenschwellungen feststellen. Am häufigsten sind die zervikalen, gefolgt von axillären und inguinalen Lymphknotenstationen befallen. Die Lymphknoten sind meist wenige Zentimeter groß, mittelhart und schmerzlos unter der Haut verschiebbar. Bei gut der Hälfte der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnose eine tastbare, vergrößerte Milz vor. Auch die Leber ist in etwa der Hälfte der Fälle vergrößert. Hautblutungen in Form von Petechien treten zum Zeitpunkt der Diagnose bei unter 10% auf [2].

Mit Fortschreiten der Erkrankung treten Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie, Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz durch Knochenmarkinfiltration und eventuell Autoimmun-Zytopenien auf. Anämien (Hb <10 g/dl) und/oder Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000/ $\mu$ l) können direkt durch die beim CLL auftretende Verdrängung des Knochenmarks oder indirekt durch Autoimmunphänomene bedingt sein. Insgesamt kann hierbei zwischen drei verschiedenen Autoimmunerkrankungen unterschieden werden: einer autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA), einer Immunthrombozytopenie (ITP) sowie einer „Pure Red Cell Aplasia“ (PRCA). Eine Unterscheidung ist durch eine Knochenmarkpunktion sowie durch einen Autoantikörper-Test (Coombs-Test) möglich. Autoimmunphänomene (insbesondere die AIHA) können in der CLL recht häufig beobachtet werden [2].

Konstitutionelle Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Fatigue begleiten die fortgeschrittenen Stadien und können zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. 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 [7].

#### *Prognostische Faktoren: Stadieneinteilung*

In der CLL existieren zwei Stadieneinteilungen: Rai et al. (1975) [8] und Binet et al. (1981) (siehe Tabelle 3-4) [9]. Beide Stadieneinteilungen prognostizieren den Verlauf der Erkrankung anhand des Ausmaßes von klinisch palpabler Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie sowie Anämie und Thrombozytopenie. In Europa hat sich die Stadieneinteilung nach Binet gegenüber der von Rai durchgesetzt, weshalb im Folgenden ausschließlich auf diese Bezug genommen wird [5].

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981)

Stadium	Definition	Medianes Überleben
<b>Binet A</b>	Hb >10,0 g/dl, TZ >100 G/l, <3 vergrößerte LK-Regionen	>10 Jahre
<b>Binet B</b>	Hb >10,0 g/dl, TZ >100 G/l, ≥ 3 vergrößerte LK-Regionen	5 Jahre
<b>Binet C</b>	Hb ≤10,0 g/dl, TZ <100 G/l	2-3 Jahre

TZ: Thrombozyten; LK: Lymphknoten Hb: Hämoglobin  
Quelle: [9]

Die Stadieneinteilung ist einfach anzuwenden und erfordert keine apparativen Zusatzuntersuchungen wie z. B. bildgebende Verfahren. Bei der körperlichen Untersuchung gelten hierbei zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen unilateral oder bilateral sowie Leber- und Milzvergrößerungen als je eine Region. Als vergrößert gelten Lymphknoten >1 cm. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befinden sich gemäß der Stadieneinteilung nach Binet etwa 60% der Patienten im Stadium A, 30% im Stadium B und 10% im Stadium C [2].

Während asymptomatische Patienten im frühen Stadium der CLL im Median mehr als 10 Jahre überleben, gilt dies nicht für symptomatische Patienten oder bei progressiver Erkrankung. Hier liegt die mittlere Überlebenszeit ohne Behandlung zwischen 18 Monaten und drei Jahren [8]. Sobald Patienten auf zur Verfügung stehende Therapien refraktär werden, reduziert sich die Überlebenszeit auf 6 bis 14 Monate [10].

Als Folge einer zunehmend verbesserten Diagnose, werden heutzutage immer mehr Patienten in frühen Stadien diagnostiziert. Die Prognosen sind zumeist relativ inhomogen, so dass zusätzliche Faktoren notwendig sind, um indolente Frühformen von solchen mit rascherer Progression zu unterscheiden:

- Lymphozytenverdopplungszeit <12 Monate,
- $\beta_2$ -Mikroglobulin erhöht,
- Expression der Thyrosinkinase „zeta-chain-associated protein kinase-70“ (ZAP-70),
- Erhöhung der Thymidinkinase,
- Mutationsstatus des Immunglobulinschwerketten-„variable heavy chain“ (VH)-Gens,
- Verschiedene Chromosomenaberrationen [5].

Auf der Ebene der chromosomalen Aberrationen wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von genetischen Prognosefaktoren und Prädiktoren für das Therapieansprechen beschrieben, die aber im Hinblick auf ihre Aussagekraft weiter validiert werden müssen [11]. Belegt ist, dass der Nachweis einer 17p-Deletion sowie einer Tp53-Mutation (auf Chromosom 17) mit einer deutlich ungünstigeren Prognose verbunden ist und ein alternatives Behandlungskonzept erfordert (siehe Abschnitt 3.2.2) [5, 12].

### ***Ursachen der Erkrankung***

Die Ursachen von chronischen Leukämien gelten als weitgehend ungeklärt [13]. Bevölkerungsbezogene Erhebungen haben ein um den Faktor 7 erhöhtes Auftreten von CLL bei Angehörigen ersten Grades gegenüber Angehörigen der Kontrollgruppe ergeben [14]. Genotypisierungsstudien liefern einen Hinweis darauf, dass eine Reihe von Genlokationen mit einem leicht erhöhten Erkrankungsrisiko für CLL assoziiert sind [15, 16].

Männer sind im Verhältnis 60:40 häufiger von CLL betroffen als Frauen. Die CLL gilt als eine Erkrankung des Alters. Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt für Männer 70 Jahre, für Frauen 72 Jahre [17].

### ***Pathogenese***

Eine der wichtigsten Einsichten in die Pathogenese dieser Erkrankung lieferte die Erkenntnis, dass der B-Zell-Rezeptor (BCR)-Signalweg essentiell für die Proliferation und das Überleben von malignen CLL-Lymphozyten ist. Die bisherigen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass antigen-abhängige und –unabhängige BCR-Signale eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CLL spielen. Inzwischen sind gut charakterisierte Marker, wie unmutierte variable Ig-Schwereketten-Genregion oder ZAP-70-Expression bekannt, die mit einer Verstärkung der BCR-Signalaktivität assoziiert und damit mit einer schlechten Prognose korreliert sind [18]. Nach dem heutigen Verständnis expandiert die CLL-Erkrankung aus sogenannten Proliferationszentren in Lymphknoten, Knochenmark und Milz, in denen der BCR-Signalweg aktiviert ist [19].

Der BCR-Komplex wird von einem membrangebundenen Immunglobulin M (IgM) gebildet. Die Bindung von löslichem oder membrangebundenem Antigen an den Rezeptor führt über eine Phosphorylierung zu einer Aktivierung einer Signalkette von weiteren Kinasen und Adapterproteinen. Kinasen, die in der Signalkette abwärts unmittelbar auf den BCR-Komplex folgen, die Milz-Tyrosinkinase (SYK) und die Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase), sind bei der Mehrzahl der CLL-Patienten konstitutiv aktiviert [20, 21].

PI3-Kinasen sind an zahlreichen essentiellen Zellfunktionen beteiligt: Zellwachstum, Proliferation, Differenzierung, Überleben, Migration und Adhäsion. Die zentrale Rolle dieses Protein-Komplexes hat lange Zeit die Entwicklung bzw. Anwendung eines Inhibitors in der Krebstherapie gebremst. PI3-Kinasen sind Lipid-Kinasen, die mit vier verschiedenen Isoformen der katalytischen Untereinheit vorkommen: p110  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$  [22]. Als schließlich nachgewiesen werden konnte, dass die PI3-Kinase-p110 $\delta$  nur in hämatopoetischen Zellen vorkommt und darin hoch exprimiert vorliegt, ergab sich daraus ein Angriffspunkt einer gezielten Inhibition des BCR-Signalweges. Eine weitere Zielstruktur innerhalb des BCR-Signalweges von CLL-Zellen, die zur Entwicklung eines pharmatherapeutischen Inhibitors geführt hat, ist die Bruton-Tyrosin-Kinase. Basierend auf der Komplexität des Signalwegs und der beträchtlichen genetischen Heterogenität innerhalb der CLL-Erkrankungen sind weitere Angriffspunkte denkbar [20].

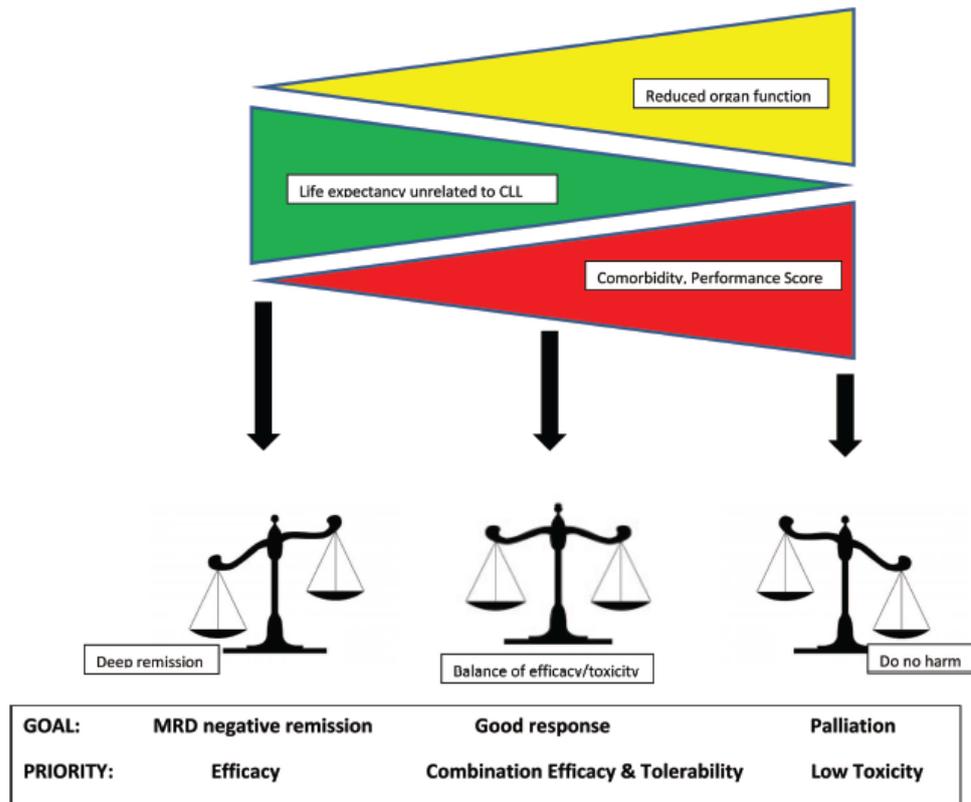
***Therapieziele***

Aufgrund großer Unterschiede im natürlichen Verlauf der Erkrankung ergeben sich unterschiedliche Behandlungsindikationen. Patienten im frühen Stadium sowie mit einer stabilen Erkrankung werden bisher zumeist keiner Behandlung unterzogen. Die Empfehlung des beobachtenden Abwartens (Watch-and-Wait-Strategie) gründet auf der Erkenntnis aus prospektiv randomisierten Studien, in denen eine sofortige Therapie mit einer verzögert einsetzenden Therapie verglichen wurde, und die keine Unterschiede im Langzeitüberleben zeigten [23, 24].

Progressive oder fortgeschrittene Erkrankungen sprechen auf Chemotherapien an, gelten aber bisher als unheilbar. Die einzige kurative Option stellt die allogene Stammzelltransplantation dar, die allerdings mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden ist [20, 25].

In den vergangenen Jahren hat es in der Arzneimittelentwicklung deutliche Fortschritte in der Therapie der CLL gegeben und auch aktuell befinden sich weitere Therapieoptionen in der klinischen Erprobung. Folglich ist das Ziel der Therapie für viele Patienten nicht mehr, nur Symptome zu lindern, sondern (komplette) Remissionen zu erreichen, die krankheitsfreie Zeit und nach Möglichkeit auch das OS zu verlängern [2, 26].

Die erzielten Fortschritte in der Therapie gelten jedoch nicht gleichermaßen für alle Patienten. Gerade die Behandlung alter Patienten gestaltet sich gegenüber der Therapie junger Patienten als komplex, da vermehrte Komorbiditäten, funktionale Beeinträchtigungen und eingeschränkte Organfunktionen berücksichtigt werden müssen. Hier liegt das Therapieziel folglich in einer guten Balance aller relevanten Aspekte [27].



CLL – Chronisch lymphatische Leukämie, MRD – Minimal Residual Disease

Quelle: [27]

Abbildung 1: Festlegung der Therapieziele bei CLL-Patienten im hohen Alter

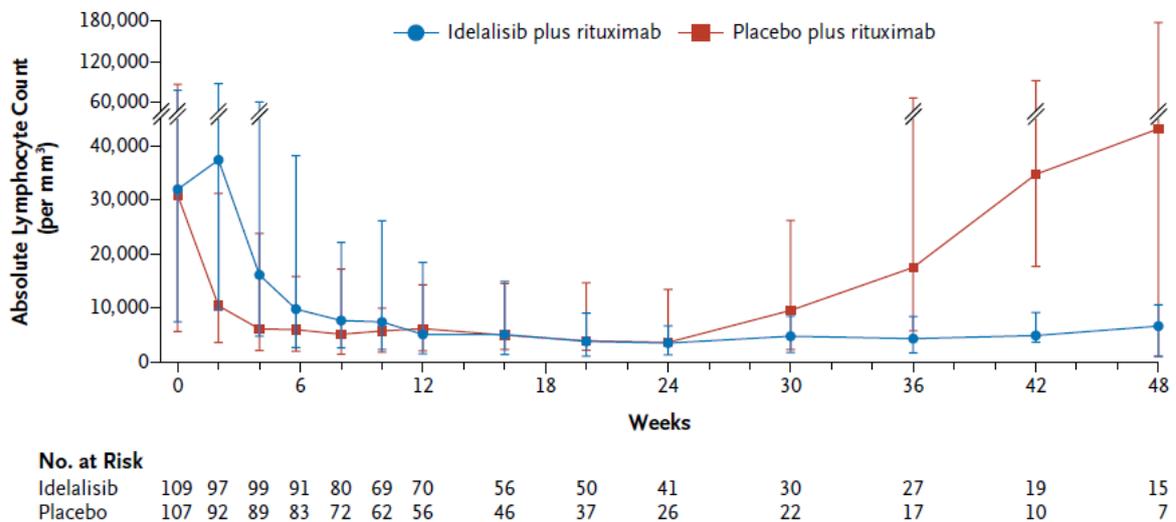
### **Responsekriterien**

Anhand standardisierter Responsekriterien innerhalb klinischer Studien werden einheitliche Endpunkte und vergleichende studienübergreifende Bewertungen von Arzneimittelwirkungen gewährleistet. Da es jedoch weitreichende Differenzen innerhalb der bewerteten Responsekriterien für maligne Lymphome gab, veröffentlichte das National Cancer Institute (NCI) im Jahr 1988 homogene Bewertungskriterien für CLL. Diese wurden 1996 überarbeitet [28]. Anhand einheitlicher und auf maligne Lymphome spezialisierte Leitlinien sollte eine uniforme Evaluation des Therapieansprechens gewährleistet werden, da bereits kleine Differenzen innerhalb der Definition weitreichenden Einfluss auf die Ansprechraten haben können [29].

Im Jahr 2008 wurden die 1996 erstellten Kriterien des IWCLL durch Leitlinien zur Bewertung geringer Resterkrankungen nach Therapieende erweitert [4]. Therapieergebnisse wurden nun zusätzlich basierend auf Surrogat-Endpunkten der Tumorlast, wie beispielsweise Anzahl der peripheren Blutlymphozyten, Größe der Lymphknoten oder Knochenmarksfunktionen, in komplettes und partielles Ansprechen (CR/PR), stabile Erkrankung oder progressive Erkrankung differenziert. Diese Responsekriterien korrelierten – bezogen auf den zu dieser Zeit aktuellen Therapiestandard der Chemoimmuntherapien - mit der Dauer des PFS und mitunter dem OS nach einer Therapie [28]. Die hohe Relevanz dieser

Surrogat-Endpunkte liegt in der frühen Verfügbarkeit im Vergleich zu den deutlich später erhobenen Überlebensdaten und einer damit assoziierten früheren Bewertung des untersuchten Arzneimittels. Trotz der Bedeutung dieser standardisierten Responsekriterien sind die einzelnen Surrogat-Endpunkte nicht auf alle Patienten übertragbar. So ist die Bestimmung der Knochenmarksfunktion anhand einer Knochenmarkspunktion Voraussetzung für Erreichen eines CR. Dieser Eingriff ist bei stark geschwächten Patienten meist weder möglich noch aus ethischen Gesichtspunkten vertretbar, weshalb es auch in klinischen Studien zu einer Unterschätzung der Ansprechraten kommen kann und CR möglicherweise als PR dokumentiert werden. Aus Patientensicht erscheint diese Unterscheidung deutlich weniger relevant, da ein Ansprechen per se, sowie eine Stabilisierung der Erkrankung bei diesen schwer kranken Patienten als Erfolg zu sehen ist und – wie klinische Studien zeigen – mit PFS und bisweilen mit OS korrelieren [28]. Auch hat sich gezeigt, dass Inhibitoren des BCR-Signalwegs - anders als bei bisherigen Therapien in der CLL gesehen - trotz partieller Remissionen zu lang andauernden Ansprechraten mit einer sich langsam verringernden Krankheitslast führen. Sogar in höchst refraktären Erkrankungsstadien wurden mit PI3-Kinase-Delta-Inhibitoren Remissionen erreicht, die über 12 bis 18 Monate anhielten [30]. Diese Beobachtungen haben bereits dazu geführt, dass eine Überarbeitung der Konsenskriterien erwogen wird [18]. Diese Notwendigkeit spiegelt sich auch darin wider, dass Inhibitoren des BCR-Signalweges eine ausgeprägte Umverteilung von B-CLL-Lymphozyten verursachen, die nicht in den Responsekriterien des IWCLL [4] berücksichtigt wird. Im Verlauf einer Therapie mit inhibierenden Substanzen des BCR-Signalwegs, wie Idelalisib, weisen CLL-Patienten eine charakteristische vorübergehend deutlich erhöhte Anzahl an peripheren Lymphozyten auf. Diese Lymphozytose geht mit einer gleichzeitigen Verringerung krankheitsspezifischer Lymphadenopathien einher und ist im Gegensatz zur Bewertung durch traditionelle Responsekriterien nicht mit einer Krankheitsprogression assoziiert [31-33]. Die Anzahl peripherer Lymphozyten verringert sich im weiteren Verlauf der Therapie wieder. Besonders die Beurteilung der progressiven Erkrankung als Surrogat-Endpunkt wird durch innovative Wirkmechanismen, welche mit einer Veränderung der leukämischen Antwort (changed trafficking) assoziiert sind, ungenau. Hallek et al. haben aus diesem Grund eine Klarstellung in Bezug auf die deutschen und europäischen Leitlinien publiziert, in dem es heißt, dass die vorübergehende Lymphozytose nicht fälschlicherweise als progressive Erkrankung oder Behandlungsversagen betrachtet werden darf [34]; in der neuesten Version der NCCN-Guidelines findet sich bzgl. der vorübergehenden Lymphozytose nun eine ähnliche Aussage [35].

B



Quelle: [36]

Abbildung 2: Veränderung in der Lymphozytenanzahl im Behandlungsverlauf mit Idelalisib plus Rituximab bzw. Placebo plus Rituximab

Da die jetzigen Responsekriterien diese Wirkung der neuen Substanzklassen nicht berücksichtigen, wurden bereits neue Kategorien von Ansprechraten vorgeschlagen, z. B. „partial response with lymphocytosis“, „objective response“ oder „nodale response“. Außerdem könnte eine Quantifizierung der Lymphozyten-Umverteilung in die Definition der „overall response“ aufgenommen werden [31].

### Therapie der CLL

Aufgrund großer Unterschiede im natürlichen Verlauf der Erkrankung ergeben sich unterschiedliche Behandlungsmuster. Zusätzlich zur vorstehend beschriebenen Diagnose werden vor jeder Therapieentscheidung die folgenden Kriterien herangezogen [2, 27, 37].

Tabelle 3-5: Kriterien zur Therapieentscheidung für die CLL

Körperliche Verfassung mit Fitness und Komorbiditäten unter Berücksichtigung der Kreatinin-Clearance und des Punktwerts des cumulative illness rating scale (CIRS) zur Unterscheidung in fitte, sogenannte „go-go“, unfitte, sogenannte „slow-go“ und gebrechliche, sogenannte "no-go" Patienten
Individuelles Risikoprofil der Erkrankung anhand genetischer Veränderungen (z. B. 17p-Deletion)
Stadium der Erkrankung nach Binet sowie krankheitsassoziierte Symptome

Quelle: [2]

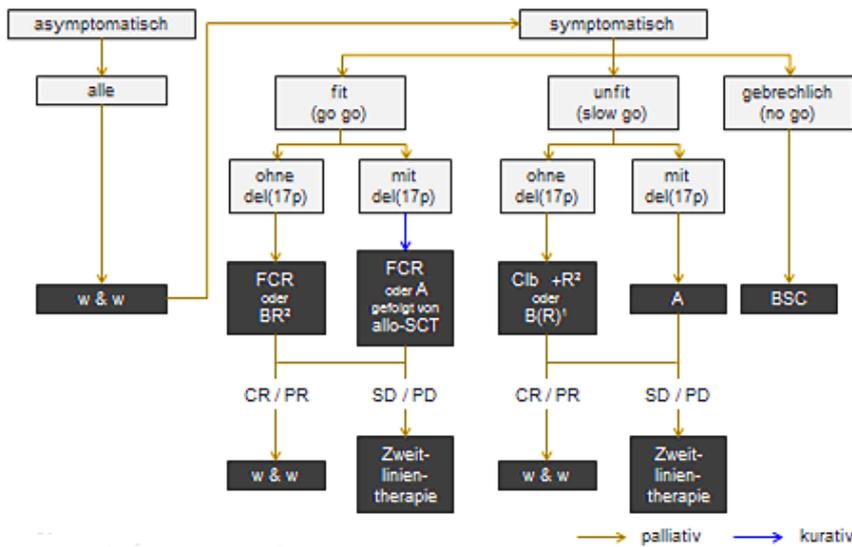
Patienten im frühen Stadium (Binet A und B) sowie mit einer stabilen Erkrankung werden bisher keiner medikamentösen Behandlung unterzogen, wenn keine weiteren Kriterien für

eine Therapiepflichtigkeit (z. B. Auftreten/Verschlechterung einer Anämie/Thrombozytopenie; massive, progrediente oder symptomatische Splenomegalie) erfüllt sind [17]. Wie vorstehend bereits erwähnt, gründet die empfohlene „Watch-and-wait“-Strategie auf der Erkenntnis aus prospektiv randomisierten Studien, in denen eine sofortige Therapie verglichen mit einer verzögert einsetzenden Therapie keine Unterschiede im Langzeitüberleben zeigte [23, 24].

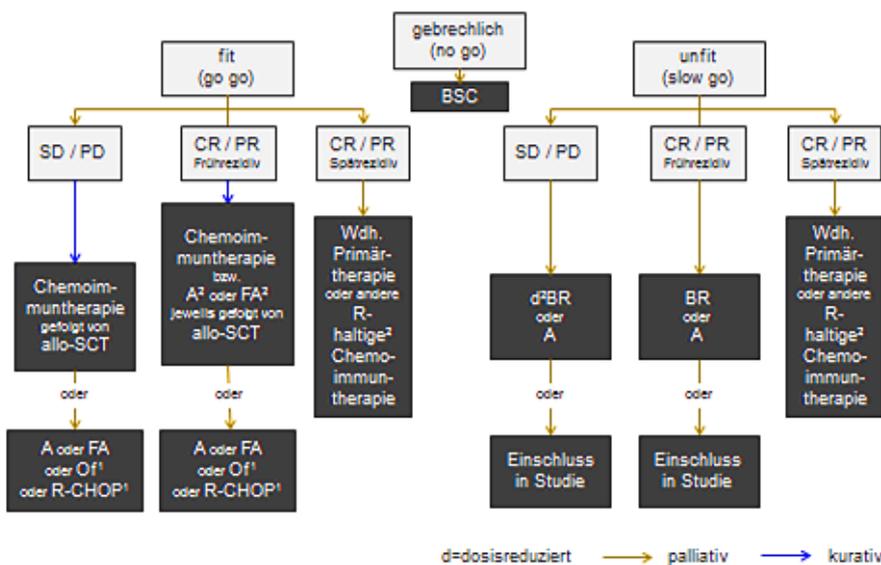
Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung (Binet C) und einer aktiven, d.h. rasch voranschreitenden oder symptomatischen Erkrankung sollten hingegen einer Therapie unterzogen werden [2, 17, 37, 38].

Basierend auf den vorstehenden Kriterien (siehe Tabelle 3-5) ergibt sich eine beträchtliche Anzahl unterschiedlicher Patientengruppen mit jeweiligen Therapieempfehlungen (siehe Abbildung 3). Ein allgemein gültiges Behandlungsregime als Therapiestandard ist nicht erkennbar. Insgesamt hat sich jedoch über die große Mehrheit aller Populationen hinweg basierend auf überzeugenden Ergebnissen verschiedener klinischer Studien die Empfehlung einer Chemoimmuntherapie in den deutschen Leitlinien durchgesetzt [37-39]. Dabei wird eine Chemotherapie (basierend auf Wirkstoffen wie Fludarabin, Cyclophosphamid oder Bendamustin) mit einem Immuntherapeutikum (Antikörper wie Rituximab oder Alemtuzumab) kombiniert [17, 40].

Übersicht Erstlinientherapie CLL:



Übersicht Zweitlinientherapie CLL:



A - Alemtuzumab, allo SZT - allogene Stammzelltransplantation, B - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, C - Cyclophosphamid, CR – complete response, d - dosisadaptiert, F – Fludarabin, H - Doxorubicin, O - Vincristin, Of - Ofatumumab, P - Prednison, PD - Progress, PR – partial response, R - Rituximab, SD - stabile Erkrankung

1 = gemäß DGHO Leitlinien; 2 = gemäß CLL-Studiengruppe; ohne Kennzeichnung = gemäß DGHO Leitlinie und CLL-Studiengruppe

Abbildung 3: Erst- und Zweitlinientherapie der CLL (adaptiert nach: Leitlinien der DGHO und CLL-Studiengruppe)

Wie vorstehend erwähnt, hat es in den vergangenen Dekaden besonders für fitte und behandlungs-naive Patienten substanzielle Fortschritte in der Therapie gegeben. Für einen Teil der Patienten stehen verschiedene Chemotherapien, Chemoimmuntherapien und die

allogene Stammzelltherapie zur Verfügung. Letztere stellt die einzige kurative Option in der Therapie der CLL dar. Aufgrund ihrer Risiken wird sie allerdings nur bei ausgewählten Patienten - i. d. R. jungen fitten Patienten mit progressivem Verlauf - empfohlen und durchgeführt [25].

Insbesondere für den monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab als Kombinationspartner konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die Wirksamkeit gegenüber der Gabe einer Chemotherapie alleine deutlich gesteigert werden kann [39, 41-44]. So haben sich vor allem in der Erstlinientherapie, aber auch in der Rezidiv-Behandlung, die Therapieregime Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FC-R) oder Bendamustin + Rituximab (B-R) als mehrheitlich eingesetzte Therapien etabliert [17, 20, 39, 40, 44-46].

In der Zweitlinientherapie gestaltet sich das Bild ähnlich zur Erstlinientherapie. Auch hier sind die Therapieempfehlungen der Leitlinien geprägt durch unterschiedliche Patientenpopulationen: Guter versus schlechter Gesundheitszustand (sogenannte „go-go“, „slow-go“, „no-go“ Patienten), individueller genetischer Status (u. a. mit oder ohne Risikofaktoren wie 17p-Deletion oder TP53-Mutation), ggf. eingeschränkte Nierenfunktion und/oder limitierte Knochenmarksreserven.

Zusätzlich muss bei der Auswahl der Rezidivtherapie in der Zweit- und allen folgenden Linien noch die Art der Primär- bzw. Vortherapie und die damit erreichte Remissionsdauer (Früh- vs. Spätrezidiv) berücksichtigt werden [2, 17, 40]. Im Allgemeinen kann die Erst- bzw. Vorlinientherapie wiederholt werden, wenn ein Ansprechen von mindestens 12 Monaten (24 Monate im Falle einer Chemoimmuntherapie mit FC-R/B-R) bestanden hat [17, 47].

Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass durch den Fortschritt der Erkrankung und den Einsatz intensiver Chemo(Immun)Therapie in den Vortherapien, mehrfach vorbehandelte Patienten zumeist eine eingeschränkte Nieren- und Knochenmarksfunktionen aufweisen, was sie für einen weiteren Einsatz mit einer Chemotherapie ungeeignet werden lässt [48]. Chemotherapien wirken nicht spezifisch gegen leukämische Zellen, sondern allgemein auf hämatopoetische Zellen und Immunzellen. Dieser unspezifischen Wirkmechanismus ist mit einer hohen zytotoxischen Wirkung und Immunsuppression verbunden [18, 49].

Viele Patienten können daher nicht mehr mit aggressiven Therapien bzw. überhaupt einer Chemotherapie behandelt werden, insbesondere wenn sie sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden oder vielfältige Komorbiditäten aufgrund eines hohen Alters bei der Erstdiagnose hinzukommen [27, 30, 50].

Bei unfitten Patienten mit schlechter Prognose oder gebrechlichen Patienten ist die Therapie folglich deutlich erschwert. Schon seit einigen Jahren versucht die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG), nicht nur die Behandlung jüngerer und damit meist fitter Patienten zu verbessern, sondern widmet sich auch den älteren CLL-Patienten mit verminderter Fitness. Gerade durch die in jüngster Zeit erzielten Erfolge bei der Therapie der CLL und die damit verbundene Verlängerung der Remissions- und der Überlebenszeit gibt es immer mehr

Patienten in fortgeschrittenem Stadium, die auf die verfügbaren Therapieoptionen nur ungenügend ansprechen [10].

Der Mangel an zugelassenen Therapieoptionen spiegelt sich sowohl im deutschen Versorgungsalltag wider, der durch häufigen Gebrauch von Arzneimitteln außerhalb ihres Zulassungsstatus geprägt ist, als auch in den deutschen Leitlinien, welche den Einschluss von Patienten in klinische Studien anregen. Es wird versucht, Patienten als Alternative zu rein supportiven Maßnahmen, welche nur auf die Linderung von Symptomen und die Verbesserung der Lebensqualität abzielen, experimentelle Therapien, wie z. B. Chemotherapie-freie Regime, anzubieten, um weitere Therapieerfolge erzielen zu können [17]. Ähnlich verhält es sich mit den Leitlinien zur Behandlung der CLL in Frankreich und UK, die mangels zugelassener Alternativen experimentelle Ansätze für dieses schwerkranke und austherapierte Patientenkollektiv vorschlagen [51, 52].

#### *Besonderer Behandlungsbedarf: Hochrisiko-Patienten*

Als Hochrisiko-Patienten werden Patienten definiert, die einen genetischen Defekt (z. B. 17p-Deletion, Tp53-Mutation oder Deletion 11q) aufweisen und/oder nur schlecht auf eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie ansprechen. Alle verfügbaren Analysen zeigen, dass zwischen dem genetischen Profil und dem Therapieergebnis ein starker Zusammenhang besteht [12]. Eine 17p-Deletion prognostiziert eine Resistenz auf die meisten verfügbaren Therapien und erhöht das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf [12, 37, 38]. Die Ansprechrate ist bei Hochrisiko-Patienten nach einer Chemotherapie (mit Chlorambucil/Fludarabin/Bendamustin, mit oder ohne Rituximab) niedriger. PFS und OS sind deutlich verkürzt [17, 39, 53-55]. Auch ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit einer 17p-Deletion nach einer Chemoimmuntherapie eine komplette Remission erreichen sehr selten, wie die Studie CLL8 zeigen konnte. Während in der Gruppe ohne eine 17p-Deletion komplette Ansprechraten von 21,8% (Fludarabin + Cyclophosphamid [FC]) bzw. 44,1% (FC-R) erzielt wurden, lag in der Gruppe mit 17p-Deletion die Rate kompletter Remissionen unabhängig der Behandlung nur bei 2,3% [12].

Chromosomale Aberrationen treten entweder primär oder sekundär in Folge der Behandlung auf. Während eine 17p-Deletion nur bei 5 bis 8% der behandlungsnaiven CLL-Patienten vorkommt [38], liegt der Anteil bei refraktären Patienten nach einer intensiven FC-R-Therapie bei bis zu 50% [12, 53, 56]. Da ca. 80% mit einer 17p-Deletion auch eine TP53-Mutation auf dem verbleibenden Allel aufweisen, beträgt die Inzidenz für TP53-Mutationen entsprechend 8 bis 12% in der primären Behandlungssituation und bis zu 50% in der refraktären Situation nach einer intensiven Therapie [56]. Häufig ist das Nicht-Ansprechen auf Fludarabin mit der Risiko-Deletion 17p und/oder einer TP53-Mutation verbunden, da das Purin-Analogon Fludarabin seine Wirkung über den p53-Signalweg entfaltet [20].

Generell gestaltet sich die Behandlung von Hochrisiko-Patienten schwierig. Mögliche Behandlungsoptionen für therapiepflichtige, unfitte CLL-Patienten mit 17p-Deletion bieten Alemtuzumab oder Ofatumumab [17]. Wie aus den Zulassungsstudien hervorgeht, liegt die Zeit bis zum Progress (TTP) bzw. das PFS nur bei wenigen Monaten (zwischen 4,7 und

5,9 Monaten für die Gesamtpopulation) [48, 57-60]. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass die europäische Zulassung für Alectuzumab in der Indikation CLL vom Hersteller zum 15. August 2012 zurückgezogen wurde und Ofatumumab erst am 22. Mai 2014 die positive Opinion für eine Zulassungserweiterung für die Erstlinientherapie erhalten hat [61].

Die ebenfalls empfohlene allogene Stammzelltransplantation bildet insofern eine Ausnahme, als dass sie aufgrund des mit ihr verbundenen hohen Mortalitätsrisikos nur bei jungen, fitten Hochrisiko-Patienten in Betracht gezogen wird [25].

Folgerichtig werden Hochrisiko-Patienten auch als beste Kandidaten für klinische Studien gesehen, um ihnen mit neuen Arzneimitteln weitere Therapieoptionen zu ermöglichen [12].

### **Zielpopulation – CLL**

Basierend auf dem dargestellten medizinischen Bedarf und den Ergebnissen der klinischen Studien mit Idelalisib ist die Zielpopulation für die Therapie mit Idelalisib die Population, für die die europäische Zulassung explizit erteilt wurde:

Idelalisib wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind [62].

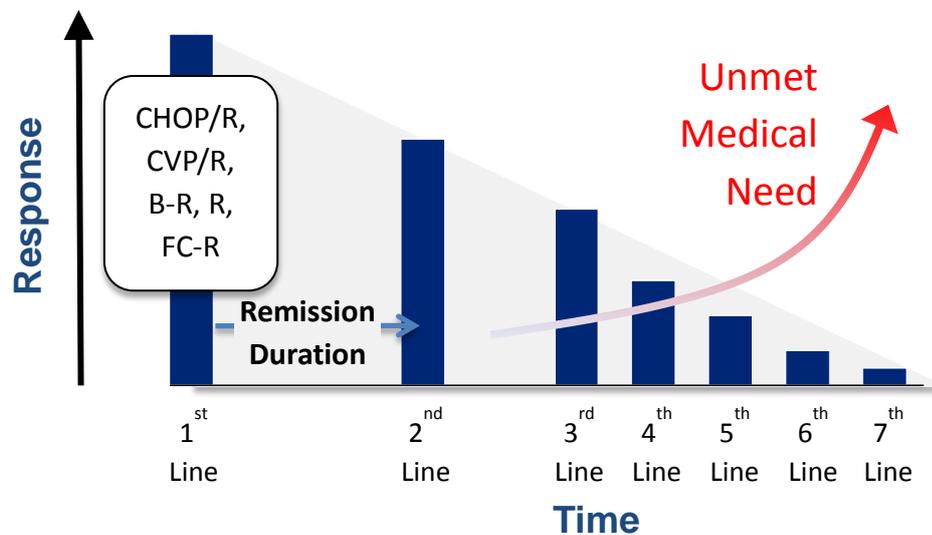
### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

In der CLL besteht noch immer ein hoher medizinischer Bedarf für neue 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. Dieser ungedeckte medizinische Bedarf wird auch von der europäischen Zulassungsbehörde gesehen, die in Bezug auf den Wirkstoff Idelalisib schreibt: „...*There is an unmet medical need and a need for new treatment options*

in relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) and in refractory indolent NHL (iNHL)“ [58].

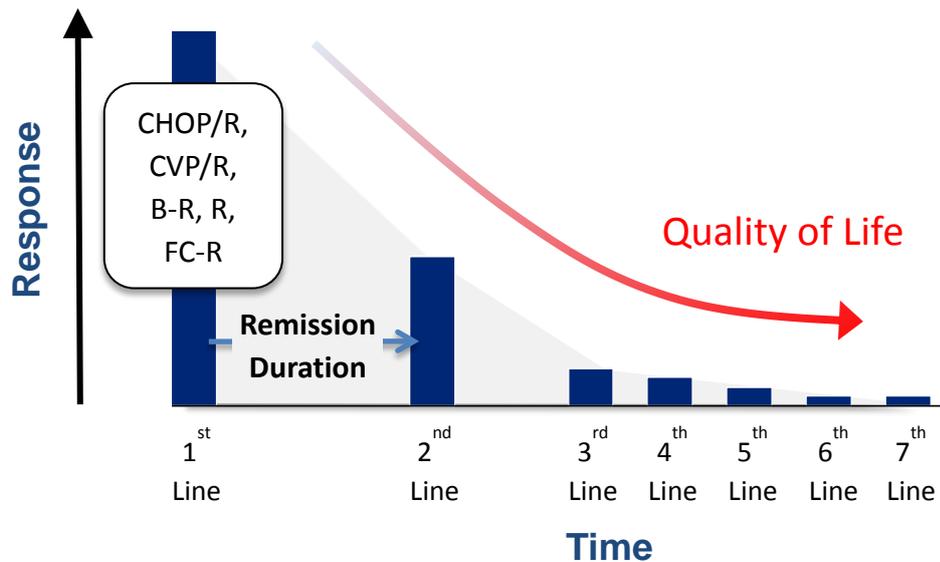
Rezidive treten im Laufe der Erkrankung in immer kürzeren Abständen auf, während das Ansprechen auf neue Therapien stetig abnimmt (siehe Abbildung 4). Aufgrund dessen schöpft die Mehrzahl der Patienten im Laufe der Behandlung alle Therapiemöglichkeiten aus; zum darauf folgenden Zeitpunkt ist ihre weitere Prognose schlecht. Auch geht mit jedem Rezidiv eine Abnahme der Lebensqualität einher. 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, eine entscheidende Rolle [45, 46, 63].



R - Rituximab; CHOP/R - Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison ± Rituximab;  
 CVP/R - Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison ± Rituximab, B-R – Bendamustin + Rituximab,;  
 FC-R - Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab

Quelle: [64] in Anlehnung an Hallek, Hematology Am Soc Hematology Education Program, 2009

Abbildung 4: Steigender medizinischer Bedarf mit jeder weiteren Therapielinie



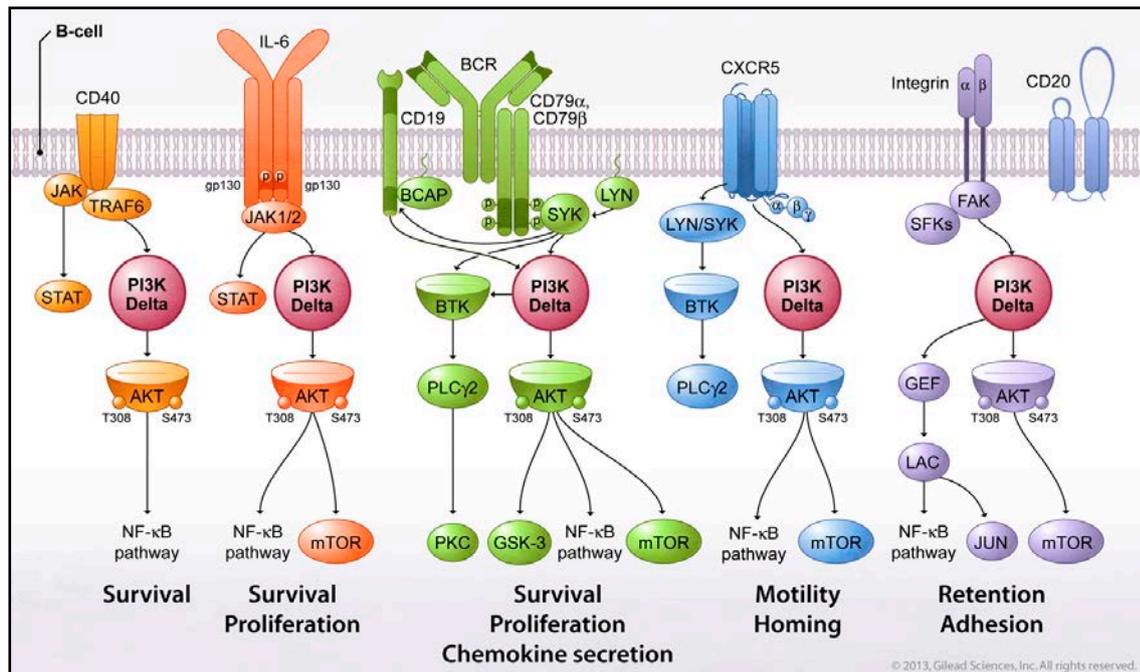
R - Rituximab; CHOP/R - Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison ± Rituximab;  
 CVP/R - Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison ± Rituximab, B-R – Bendamustin + Rituximab;  
 FC-R - Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab

Quelle: [64] in Anlehnung an Hallek, Hematology Am Soc Hematology Education Program, 2009

Abbildung 5: Abnehmende Lebensqualität mit fortschreitender Erkrankung

### ***Deckung des therapeutischen Bedarfs***

Der BCR und die durch ihn vermittelten Signalwege sind in der CLL von entscheidender pathogenetischer Bedeutung [2, 20]. Idelalisib ist eine niedermolekulare Substanz (Molekulargewicht: 415 Da), welche die PI3-Kinase-p110 $\delta$  hemmt und somit die Aktivierung des BCR-Signalweges verhindert. In der Konsequenz werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben maligner Zellen gehemmt. Die Delta-Isoform der PI3-Kinase ist überwiegend in Antikörper-bildenden Zellen aktiv, so dass die Wirkung von Idelalisib, einem sog. small molecule, primär in den Zielzellen erfolgt und der PI3-Kinase-Signalweg in nicht-neoplastischen Zellen unbeeinflusst bleibt [22, 36, 65]. Außerdem führt die Hemmung der Signalwege des BCR zu einer verminderten Ausschüttung von Chemokinen, so dass das Überleben der CLL-Zellen nicht nur direkt, sondern auch indirekt über die Beeinflussung des Microenvironments beeinträchtigt wird [7, 20].



Quelle: [66]

Abbildung 6: Einfluss der PI3-Kinase auf verschiedene Signalwege in B-Zell-Erkrankungen

Das hohe Potential von Idelalisib, diesen medizinischen Bedarf zu decken, wurde auch von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im Schreiben zum beschleunigten Zulassungsverfahren anerkannt:

*"...The data provided suggest that Idelalisib in monotherapy or in combination with chemotherapy or immunotherapy is highly active in terms of response rate, duration of response, PFS and OS in iNHL and CLL.*

*The Benefit of this high activity in CLL patients is further supported by results of a Phase 3 randomized, controlled study [58]"*.

Die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) sprach Idelalisib eine „Breakthrough designation“ zu [67]. 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 (*„...fundamentally alters the way oncologists think about a disease in terms of the prognosis, treatment options, and quality of life of our patients“*...) [68].

Idelalisib bietet Patienten mit verminderten Knochenmarkreserven, einer eingeschränkten Nierenfunktion und Komorbiditäten, die nicht für die Therapie mit einer Chemotherapie geeignet sind, die Möglichkeit einer Chemotherapie-freien Behandlung. Die klinischen Studienergebnisse zeigen – trotz vorzeitigen Studienendes aufgrund überragender Ergebnisse und der Empfehlung eines unabhängigen Datenkontrollkomitees (DMC) – dass mit Hilfe des

zielgerichteten Wirkmechanismus auch bei mehrfach vorbehandelten Patienten, die einer Chemotherapie nicht zugänglich sind, sowohl eine hohe Wirksamkeit als auch eine gute Verträglichkeit erzielt werden können. Diese gilt im gleichen Maße für Patienten mit und ohne Risikoprofil.

Dass es sich bei der CLL um eine seltene und schwerwiegende Erkrankung handelt, in der es für die Patienten der Zielpopulation bislang keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen gibt, wird auch in den positiven Bescheiden der deutschen und französischen Behörden für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm sowie ein ATU für Idelalisib gesehen [69]. In UK wurde Idelalisib in den National Cancer Fund aufgenommen [70].

Um weitere klinische Erkenntnisse zum Stellenwert von Idelalisib in der Behandlung von CLL-Patienten zu erhalten, führt Gilead Sciences derzeit u.a. weitere Phase 3 Studien mit Idelalisib bei vorbehandelten CLL-Patienten durch, welche die Wirksamkeit und Sicherheit in Kombination mit der Therapieoption B-R (GS-US-312-0115) bzw. mit dem CD20-Antikörper Ofatumumab (GS-US-312-0119) evaluieren [71, 72].

Die Studienpopulationen in diesen beiden laufenden Phase 3 Studien schließen eine breitere Population vorbehandelter CLL-Patienten ein und werden somit Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit auch für fittere CLL-Patienten liefern [71, 72].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Epidemiologische Daten**

Da in Deutschland bisher kein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister besteht, sind der pharmazeutischer Unternehmer sowie das IQWiG bei Arzneimitteln für onkologische Erkrankungen auf Schätzungen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität angewiesen. Dies gestaltet sich besonders schwierig, wenn die Therapie für eine neue, molekulargenetisch definierte Subgruppe die Kriterien von Orphan Drugs erfüllt [68], wie dies bei der CLL der Fall ist [73]. Die für die Diagnosestellung erforderlichen Biomarker sind in den bisherigen Registern nicht zuverlässig erfasst [68].

Zur Bestimmung bzw. Abschätzung der epidemiologischen Daten für die Zielpopulation werden daher verschiedene Quellen verwendet und diese miteinander verbunden. Unterliegen

die verwendeten Daten und Schätzungen bestimmten Einschränkungen, so sind diese im Detail beschrieben.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass Analysen zur Epidemiologie maligner Lymphome in der Vergangenheit durch die Existenz verschiedener Klassifikationen erschwert waren. Mit der im Jahr 2001 erstmals veröffentlichten, international akzeptierten WHO-Klassifikation für blutbildende und lymphatische Gewebe wurde eine Definition vorgelegt, die neben der Unterteilung in Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) u. a. eine Gruppierung der NHL nach B- und T-Zell-Linie festlegt [1].

Maligne NHL gehören zu den malignen Erkrankungen, deren jährliche Inzidenz in den letzten 30 Jahren am schnellsten gestiegen ist. Das mediane Alter bei Erstdiagnose stieg an, wodurch sich der Anteil der Patienten mit behandlungsbedürftigen Komorbiditäten erhöht hat [74].

Die CLL zählt zu den iNHL und ist durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert [1]. Nach der WHO-Klassifikation wird sie als indolentes lymphozytisches Lymphom vom B-Zell-Typ klassifiziert.

Mit einer Inzidenz von 2-4 auf 100.000 pro Jahr ist die CLL gleichzeitig das häufigste NHL (C82-C85, C91.1), sowie die häufigste Leukämieform (C91-C95) bei Erwachsenen in der westlichen Hemisphäre [54]. Im Vergleich zu anderen Erkrankungen fällt die CLL jedoch in die Gruppe der seltenen Leiden [73].

Zur Bestimmung von Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in Deutschland wurde auf veröffentlichte Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zurückgegriffen, die als allgemein anerkannte Datenquelle gelten. Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI sammelt die auf Landesebene erhobenen Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland. Anhand dieser Daten schätzt und analysiert das ZfKD regelmäßig die Zahl jährlich neu aufgetretener Krebserkrankungen. Das ZfKD veröffentlicht gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) alle zwei Jahre den Bericht „Krebs in Deutschland“ zu Häufigkeiten und Entwicklungen von Krebserkrankungen in Deutschland. Die aktuellste durch das RKI veröffentlichte Auswertung von 2013 basiert auf Daten aus den Landeskrebsregistern aus den Jahren 2009/2010 [13].

Die Auswertung des RKI fasst Erkrankungen mit dem „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD)-10-Code C91-C95 als Leukämien zusammen. Gemäß ICD-10-Code der WHO gehört die CLL zu den Leukämien (C91-C95), darunter wiederum zu C91, den lymphatischen Leukämien, unter denen die CLL mit C91.1 kodiert ist.

Wie in Abschnitt 3.1.1 ausgeführt, wird Idelalisib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL angewendet, die sich zuvor mindestens einer vorangegangenen Therapie unterzogen haben, sowie für erwachsene Patienten in der Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, wenn diese für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

Da für die relevanten Kennzahlen die Informationen auf den spezifischen Unterebenen nicht vorliegen, muss zur Berechnung der Prävalenz der chronisch lymphatischen Leukämie auf die Angaben aller Leukämien zurückgegriffen werden und anhand dieser geschätzt werden.

### **Methodisches Vorgehen**

Für die beiden Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 wurde folgendes Vorgehen gewählt:

1. Abruf der aktuellsten verfügbaren Daten des ZfKD des RKI:

Leukämien (C91-C95):

**Inzidenzen:** Fallzahlen, rohe Inzidenz, altersstandardisiert nach Europa-Standard (ESR) bzw. Welt-Standard (WSR), Gesamt/Männer/Frauen (Bezug 2010)

**Prävalenzen:** 1-Jahresprävalenz, 5-Jahresprävalenz Gesamt/Männer/Frauen (Bezug 2010)

CLL (C91.1):

**Inzidenzen:** Fallzahlen, rohe Inzidenz, ESR, WSR (Bezug 2010)

**Prävalenzen:** keine Daten vorhanden

2. Berechnung der CLL-Prävalenz anteilig aus den Prävalenzen der Leukämie [13].
  - a. Die 1- und 5-Jahresprävalenzen werden als Ober- und Untergrenze für die CLL-Population bezogen auf die deutsche Bevölkerung angesehen.
  - b. Entsprechende Umrechnung auf die Zielpopulation in der GKV.
3. Ermittlung der Behandlungsraten (Anzahl Patienten), die für a.) Zweit- Dritt- und Folgelinien sowie für b.) alle Linien für Patienten mit Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, wenn diese für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, in Frage kommen.

### **Anzahl der CLL- Neuerkrankungen (Inzidenz)**

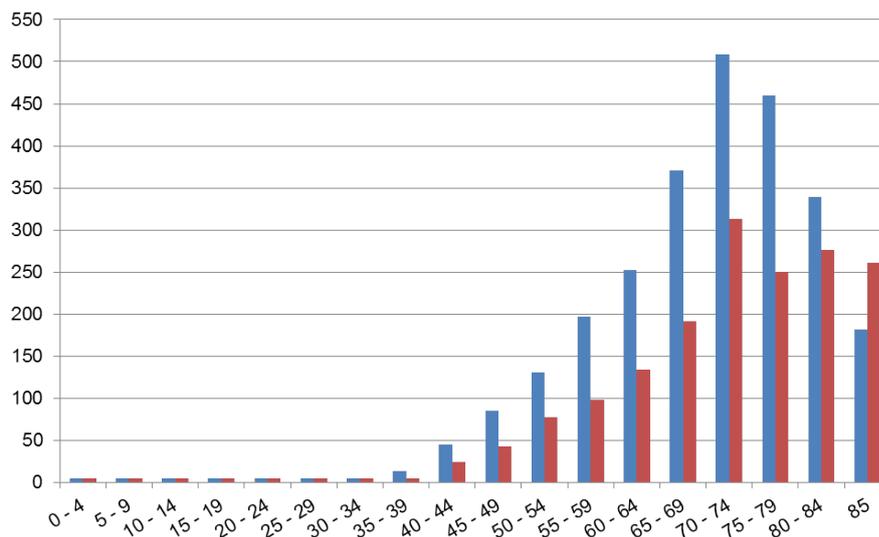
Die Anzahl der Neuerkrankungen an CLL in Deutschland betrug 4.267 Personen für das Jahr 2010 bei einer Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2010 von 81.751.600 (Abruf der aktuellsten verfügbaren Daten des ZfKD des RKI). Daraus ergibt sich eine bevölkerungsbezogene Inzidenz von 5,2 pro 100.000 Einwohner. Die Altersstandardisierung auf den ESR berechnet sich mit 3,2 und auf den WSR mit 2,1 CLL-Neuerkrankungen pro Jahr bezogen auf 100.000 Einwohner (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz der CLL (C91.1) im Jahr 2010 in Deutschland

2010	Anzahl Patienten	Inzidenz (bezogen auf 100.000 Einwohner)	ESR*	WSR**
Gesamt	4.267	5,2	3,2	2,1
Frauen	1.678	4,0	2,2	1,5
Männer	2.589	6,5	4,4	2,9

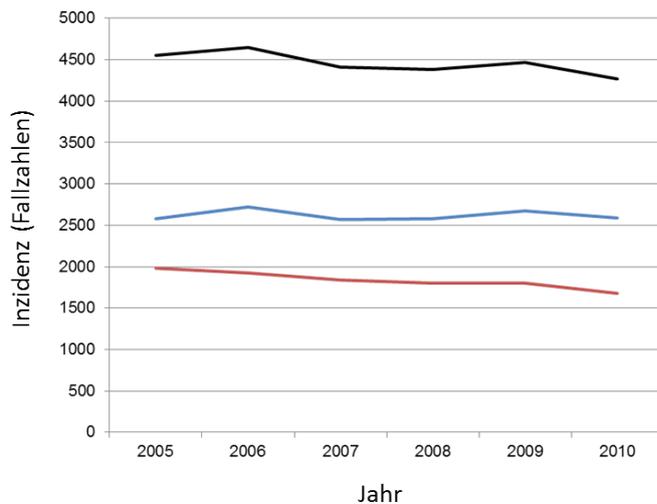
\* ESR: altersstandardisierte Rate pro 100.000/Jahr gemäß Bevölkerungsstandard EU  
\*\* WSR: altersstandardisierte Rate pro 100.000/Jahr gemäß Welt-Bevölkerungsstandard  
Quelle: [75]

Das Erkrankungsrisiko von Kindern und jungen Erwachsenen ist sehr gering (siehe Abbildung 7). Erst oberhalb des 30. Lebensjahres steigt das Risiko kontinuierlich an, mit einer höheren Inzidenz bei Männern im Vergleich zu Frauen (siehe Abbildung 7).



Quelle: [75]

Abbildung 7: Altersverteilung der CLL bei Männern (blau) und Frauen (rot) in Deutschland 2010



Quelle: [75]

Abbildung 8: Inzidenz Jahresverteilung der CLL (Fallzahlen) 2005-2010 für Männer (blau), Frauen (rot) und Gesamt (schwarz) aller Altersklassen (0 - 85+)

### **Prävalenz CLL**

1- und 5-Jahresprävalenzen werden für die CLL im Krebsregister des RKI nicht ausgewiesen. Deshalb werden im Folgenden die Daten für die Gesamtheit der Leukämien (C91-C95) herangezogen, und der Anteil der CLL daraus ermittelt.

### **Anteil CLL (C91.1) an allen Leukämieformen (C91-C95):**

Die Anzahl der Einwohner in Deutschland, bei denen in den 5 Jahren zuvor eine Leukämie diagnostiziert wurde, betrug 35.260 im Jahr 2010; davon waren 15.101 Frauen und 20.159 Männer.

Tabelle 3-7: 1- und 5-Jahresprävalenzen an Leukämie im Jahr 2010 in Deutschland

2010	1-Jahresprävalenz	5-Jahresprävalenz
Gesamt	8.935	35.260
Frauen	3.710	15.101
Männer	5.225	20.159

Quelle: [76]

Die Häufigkeit der CLL-Fälle an der Gesamtheit aller Leukämien wird vom RKI für das Jahr 2010 mit 40% für Männer und 34% für Frauen angegeben [13].

Aus diesem prozentualen Anteil der CLL an allen Leukämien errechnet sich die in Tabelle 3-8 dargestellte 5-Jahresprävalenz für die CLL von 13.198 Patienten, wobei 8.064 der Fälle auf Männer (61,1%) und 5.134 der Fälle auf Frauen (38,9%) entfallen.

Tabelle 3-8: Ableitung der Prävalenz für CLL als prozentualer Anteil der Leukämien

<b>Prävalenzen aller Leukämien (C91-C95) in Deutschland (2010)</b>			
<b>2010</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Gesamt</b>
1-Jahresprävalenz	3.710	5.225	8.935
5-Jahresprävalenz	15.101	20.159	35.260
<i>CLL als % aller Leukämien</i>	<i>34%</i>	<i>40%</i>	<i>37%</i>
<b>Geschätzte Prävalenzen der CLL (C91.1) in Deutschland (2010)</b>			
<b>2010</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Gesamt</b>
1-Jahresprävalenz	1.261	2.090	3.351
5-Jahresprävalenz	5.134	8.064	13.198
CLL: Chronisch lymphatische Leukämie			

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der CLL**

Für die Fortschreibung der Inzidenz und Prävalenz für die CLL wird ebenso auf die Gesamtheit der Leukämien zurückgegriffen [13].

Tabelle 3-9: Fortschreibung der Erkrankungszahlen für Leukämie in Deutschland für 2014

<b>2014</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Inzidenz (bezogen auf 100.000 Einwohner)</b>	<b>ESR*</b>
Frauen	5.300	12,9	8,0
Männer	6.800	17,2	12,0
* ESR = altersstandardisiert nach Europa-Standard Quelle: [13]			

Laut Aussage des RKI wird (bezogen auf den Erfassungszeitraum bis 2010) eine Abnahme der altersstandardisierten Leukämie-Erkrankungsraten bei gleichzeitiger Zunahme der NHL verzeichnet [13]:

*„Die altersstandardisierten Erkrankungsraten für Leukämien sind bei beiden Geschlechtern rückläufig. Angesichts der unscharfen Abgrenzung der CLL zu den Non-Hodgkin-Lymphomen sollte dies jedoch zurückhaltend interpretiert werden, zumal die Inzidenz der NHL in einem ähnlichen Ausmaß gestiegen ist. Die altersstandardisierten Sterberaten für beide Geschlechter sind in den letzten Jahren kontinuierlich zurückgegangen.“*

Aussagen zur Entwicklung der CLL-Erkrankung können durch folgende Widersprüche nur eingeschränkt getroffen werden:

- Es gibt geringfügig gegenläufige Tendenzen bei den altersstandardisierten Inzidenzraten zwischen den Geschlechtern (Zunahme bei den Frauen, Abnahme bei den Männern).
- Laut RKI finden sich ebenfalls gegenläufige Tendenzen bei den altersstandardisierten Inzidenzraten zwischen den Leukämien (abnehmend) und NHL (zunehmend). Als Erklärung wird auf eine unscharfe Abgrenzung zwischen der CLL (C91.1) und den NHL (C82-C85) hingewiesen.
- Es besteht eine Differenz in den Aussagen, je nachdem ob die altersstandardisierten Inzidenzen (nach Aussage des RKI abnehmende Inzidenz) oder die Fortschreibung der Zahlen für 2014 (zunehmende Inzidenz) betrachtet werden.

Insgesamt werden diese Effekte vom ZfKD in einen leicht steigenden Trend übersetzt (Tabelle 3-10). D. h. die Prävalenz der Leukämien nimmt durchschnittlich um 0,176% pro Jahr in der 1-Jahresprävalenz und um 0,921% in der 5-Jahresprävalenz zu. Sollte sich dieser Trend in den kommenden Jahren fortführen, kann von den in Tabelle 3-11 errechneten Prävalenzen ausgegangen werden.

Da CLL mit etwa 37% anteilig an allen Leukämien beteiligt ist, kann die Prognose für die Entwicklung der CLL entsprechend übertragen werden (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-10: 1- und 5-Jahresprävalenz der Leukämien in Deutschland in den Jahren 2004 bis 2010

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Durchschnittliche 1-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	10,8	11,1	11,3	11	11,1	11,2	10,9
Durchschnittliche 5-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	40,8	41,5	42,2	42,7	42,9	43,3	43,1
Prävalenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner; Männer und Frauen zusammengefasst Quelle: [76]							

Tabelle 3-11: Errechnete Tendenz der 1- und 5-Jahresprävalenz der Leukämien in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2021 und Prognose für CLL

<b>Errechnete Entwicklung der Prävalenzen aller Leukämien (C91-C95) in Deutschland</b>							
	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>
Durchschnittliche 1-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	11,0	11,0	11,0	11,1	11,1	11,1	11,1
Durchschnittliche 5-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	45,1	45,5	46,0	46,4	46,8	47,2	47,7
<i>CLL als 37%-iger Anteil aller Leukämien (Gesamt für Frauen und Männer)</i>							
<b>Errechnete Entwicklung der Prävalenzen der CLL (C91.1) in Deutschland</b>							
	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>
Durchschnittliche 1-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
Durchschnittliche 5-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	16,7	16,8	17,0	17,2	17,3	17,5	17,6
CLL: Chronisch lymphatische Leukämie Prävalenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner Quelle: nach [76]							

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b> <i>1-Jahres vs. 5 Jahresprävalenz</i>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b> <i>1-Jahres vs. 5 Jahresprävalenz</i>
Idelalisib gesamt	2.490 bis 9.805	2.128 bis 8.379
Davon vorbehandelte CLL-Patienten	2.222 bis 8.750	1.899 bis 7.477
Nicht-vorbehandelte Hochrisiko-CLL-Patienten	268 bis 1.056	229 bis 902
Ungenauigkeiten in den Summen sind auf Rundungsfehler zurückzuführen GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; CLL: Chronisch lymphatische Leukämie		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Zur Berechnung der Zielpopulation wird für Deutschland von einer aktuellen Bevölkerungszahl von 81,75 Mio. Einwohnern ausgegangen [13, 77]. Etwa 84% der Bevölkerung (67,8 Mio.) sind älter als 18 Jahre [78, 79]. Für die 69.861.000 GKV-Versicherten [80] wird ebenfalls ein Anteil von 84% für über 18-jährige angenommen. Somit verbleiben 58.683.240 erwachsene GKV-Versicherte.

Der Abruf der aktuellsten Daten aus dem ZfKD des RKI ergab folgende Zahlen für die Inzidenz und Prävalenz der CLL bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2010 (siehe Abschnitt 3.2.3):

- Inzidenz: 5,2/100.000 Einwohner
- 1-Jahresprävalenz: 3.351 CLL-Erkrankte
- 5-Jahresprävalenz: 13.197 CLL-Erkrankte

Es wird hier für die Inzidenzen und Prävalenzen von CLL in den nächsten fünf Jahren von dem gleichen, leicht steigenden Trend ausgegangen, wie für die Leukämien angezeigt ist (siehe Abschnitt 3.2.3).

Bei einer Inzidenzrate von 5,2/100.000 treten jährlich 3.633 CLL-Neuerkrankungen in der GKV auf. Die 1-Jahresprävalenz beträgt 2.864, die 5-Jahresprävalenz 11.278 CLL-Erkrankte. CLL ist eine Erkrankung, die überwiegend in der zweiten Lebenshälfte auftritt. Da in der Datenbank des RKI keine CLL-Patienten unter 18 Jahre registriert sind (Angabe <5), wird

davon ausgegangen, dass alle Patienten in der GKV zu den erwachsenen Patienten gezählt werden können.

Nicht alle neu-diagnostizierten CLL-Erkrankten werden unmittelbar einer Therapie unterzogen. Basierend auf Befragungen von Experten erhalten 65% der diagnostizierten Patienten eine Erstlinientherapie – ein Teil davon nach einer gewissen Zeit des beobachtenden Abwartens [17]. Für die Zweitlinientherapie wird eine Behandlungsrate von 60%, für die Drittlinitientherapie eine Behandlungsrate von 50%, für die Viert- und Folgelinitientherapie eine Rate von 40% angenommen.

Unter Annahme dieser Behandlungsraten ergibt sich aus den 1- und 5-Jahresprävalenzen für erwachsene GKV-Versicherte eine Spanne von 1.117 bis 4.398 Patienten, die gemäß der Zulassung für die vorbehandelte CLL mit Idelalisib in der 2. Linie behandelt werden könnten. Da Idelalisib gemäß seiner Zulassung auch in späteren Therapielinien eingesetzt werden kann, ist diese Spanne für eine ganzheitliche Betrachtung über alle auch folgenden Therapielinien auf eine Spanne von 1.899 bis 7.477 Patienten zu erhöhen (siehe Tabelle 3-12).

In Bezug auf das zusätzliche Patientenkollektiv in der Erstlinientherapie mit einer Deletion 17p-oder TP53-Mutation ist folgendes festzuhalten:

Chromosomale Aberrationen treten entweder primär oder sekundär in Folge der Behandlung auf. Während eine 17p-Deletion nur bei 5 bis 8% der behandlungsnaiven CLL-Patienten vorkommt [38], liegt der Anteil bei refraktären Patienten nach einer intensiven FC-R-Therapie bei bis zu 50% [12, 53, 56]. Da ca. 80% mit einer 17p-Deletion auch eine TP53-Mutation auf dem verbleibenden Allel aufweisen, beträgt die Inzidenz für TP53-Mutationen entsprechend 8 bis 12% in der primären Behandlungssituation und bis zu 50% in der refraktären Situation nach einer intensiven Therapie [56]. Auf Basis der Ergebnisse der Studie CLL8 in der Erstlinie wird angenommen, dass Hochrisiko-Patienten aufgrund eines schlechten Ansprechens auf FC und FC-R nicht für eine Chemoimmuntherapie in Frage kommen [12].

Mit der Annahme, dass 8% der behandlungsnaiven CLL-Patienten eine entsprechende Mutation aufweisen und für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, ergibt sich damit zusätzlich für GKV-Versicherte eine Spanne von 229 bis 902 Patienten für die Zulassung in der Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation. Da es sich bei diesen Patienten um Hochrisiko-Patienten handelt (siehe Abschnitt 3.2.1), wird angenommen, dass die Behandlungsrate 100% beträgt.

Tabelle 3-13: Ableitung der Zielpopulation der vorbehandelten CLL in der Bevölkerung bzw. in der GKV

Gesamtbevölkerung in Deutschland: 81,75 Millionen [13]
1-Jahresprävalenz der CLL in der Gesamtbevölkerung: 3.351 CLL-Erkrankte 5-Jahresprävalenz der CLL in der Gesamtbevölkerung: 13.197 CLL-Erkrankte
GKV-Versicherte in Deutschland: 69.861.000 GKV-Versicherte [80]
1-Jahresprävalenz der CLL in der GKV: 2.864 CLL-Erkrankte 5-Jahresprävalenz der CLL in der GKV: 11.278 CLL-Erkrankte
Erwachsene GKV-Versicherten in Deutschland: 58.683.240
1-Jahresprävalenz der CLL in der GKV (Erwachsene): 2.864 Erwachsene CLL-Erkrankte 5-Jahresprävalenz der CLL in der GKV (Erwachsene): 11.278 Erwachsene CLL-Erkrankte
65% der CLL-Patienten werden in Erstlinie behandelt (Annahme):
<u>Gesamtbevölkerung</u> 2.178 bis 8.578 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV-Versicherte</u> 1.861 bis 7.330 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>Erwachsene GKV-Versicherte</u> 1.861 bis 7.330 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
60% der CLL-Patienten (aus der Erstlinie) werden in Zweitlinie behandelt (Annahme):
<u>Gesamtbevölkerung</u> 1.307 bis 5.147 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV-Versicherte</u> 1.117 bis 4.398 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>Erwachsene GKV-Versicherte</u> 1.117 bis 4.398 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
50% der CLL-Patienten (aus der Zweitlinie) werden in Drittlinie behandelt (Annahme):
<u>Gesamtbevölkerung</u> 653 bis 2.573 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV-Versicherte</u> 558 bis 2.199 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>Erwachsene GKV-Versicherte</u> 558 bis 2.199 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
40% der CLL-Patienten (aus der Drittlinie) werden in Viert- oder Folgelinie behandelt (Annahme):
<u>Gesamtbevölkerung</u> 261 bis 1.029 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV-Versicherte</u> 223 bis 880 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>Erwachsene GKV-Versicherte</u> 223 bis 880 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; CLL: Chronisch lymphatische Leukämie Quelle: [81]

Tabelle 3-14: Ableitung der Zielpopulation der therapienaiven Hochrisiko-Patienten (Deletion 17p/TP53-Mutation) in der GKV

Erwachsene GKV-Versicherten in Deutschland: 58.683.240
1-Jahresprävalenz der CLL in der GKV (Erwachsene): 2.864 Erwachsene CLL-Erkrankte Davon 8% Del 17p/TP53: 229 Erwachsene CLL-Erkrankte
5-Jahresprävalenz der CLL in der GKV (Erwachsene): 11.278 Erwachsene CLL-Erkrankte Davon 8% Del 17p/TP53: 902 Erwachsene CLL-Erkrankte
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; CLL: Chronisch lymphatische Leukämie Quelle: [81]

Um die Angaben zu den Anteilen der behandelten Patienten in den verschiedenen Therapielinien zu validieren, wurde eine webbasierten Online-Umfrage in onkologischen Vertragsarztpraxen (23 Zentren mit 56 Ärzten) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass deutlich weniger Patienten eine aktive medikamentöse Therapie erhalten als in Tabelle 3-13 angenommen [82] (nur 15-20% aller diagnostizierten Patienten erhalten eine aktive medikamentöse Therapie oder BSC; 50% davon eine Erstlinien-, knapp 30% eine Zweitlinien- und knapp 20% eine Drittlinientherapie). Da die Anzahl diagnostizierte CLL-Patienten in der Befragung wiederum deutlich höher als die vorstehend herangezogenen Prävalenzdaten des RKI liegen, lassen sich die Anteile therapierter Patienten aus der Befragung nicht auf die vorstehende Tabelle übertragen. Worauf die Unterschiede zwischen den RKI-Daten zur Prävalenz und den Angaben zu der Anzahl diagnostizierter CLL-Patienten zurückzuführen sind, lässt sich nicht erklären. Da es für die CLL kein spezifisches Register gibt, ist anzumerken, dass Daten zur Epidemiologie unabhängig der Quelle mit Unsicherheit behaftet sind.

Gilead Sciences arbeitet im Weiteren mit den auf Basis der RKI-Daten hergeleiteten Zahlen. Der Transparenz und Vollständigkeit halber wurden auch die Daten der Online-Befragung dargestellt.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

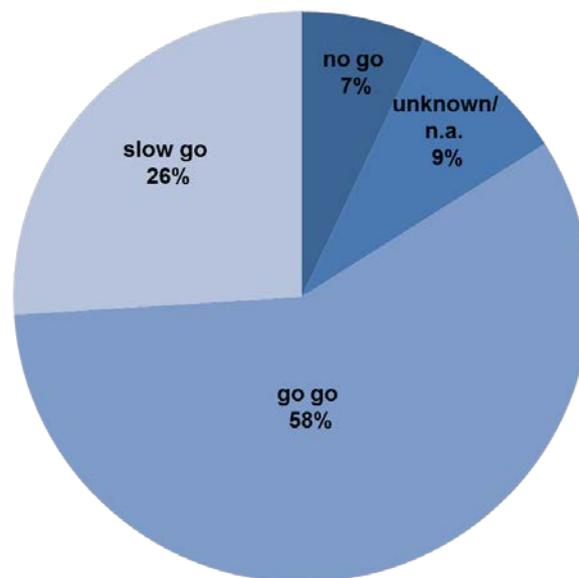
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Idelalisib	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Erheblich	759 bis 2.991
Idelalisib	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Nicht quantifizierbar	229 bis 902

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; CLL: Chronisch lymphatische Leukämie

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Im vorbehandelten Setting ist Idelalisib bei CLL-Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie zugelassen. Wie in Abschnitt 3.2.1 ausführlich dargestellt, bleibt zu berücksichtigen, dass durch den Fortschritt der Erkrankung und den Einsatz intensiver Chemo(Immun)Therapie in den Vortherapien mehrfach vorbehandelte Patienten zumeist eine eingeschränkte Nieren- und Knochenmarksfunktionen aufweisen, was sie für einen weiteren Einsatz mit einer Chemotherapie ungeeignet werden lässt [48]. Aufgrund dessen unterteilte der G-BA das Kollektiv der vorbehandelten Patienten in solche, die eine Chemotherapie erhalten können und welche, die für eine weitere Chemotherapie ungeeignet sind [83, 84].

Genau Zahlen dazu, wie viele Patienten noch für eine Chemotherapie geeignet sind, liegen nicht vor. Um sich möglichen Größenordnungen zu nähern, wird eine Befragung der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München herangezogen, die CLL-Patienten – unabhängig der Therapielinie - anhand des CIRS-Score auf ihre Fitness hin bewerteten (siehe Abbildung 9). Diese Unterscheidung in fitte, unfitte und gebrechliche Patienten wird im vorliegenden Dossier zur Annäherung an Zahlen bzgl. einer Chemo-Eignung bzw. Nicht-Eignung herangezogen. Es wird angenommen, dass ausschließlich fitte, sogenannte „go-go“ Patienten und ein Teil der „slow-go“ Patienten für eine Chemotherapie in Frage kommen. Wie vorstehend erwähnt, wird dieser Anteil mit fortschreitenden Therapielinien tendenziell kleiner werden. Damit sind ca. 40% aller CLL-Patienten (bzw. GKV-Versicherten) ungeeignet, eine Chemotherapie zu erhalten.



Quelle: [85]

Abbildung 9: Geschätzte Patientenverteilung gemäß CIRS-Score (Anzahl Patienten: n = 402)

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

Zur Bestimmung bzw. Abschätzung der epidemiologischen Daten wurden die Daten des RKI herangezogen. Des Weiteren wurden mittels Expertenbefragungen bzw. aus der Literatur Angaben zu den verschiedenen Therapielinien bzw. der Eignung auf Chemo(Immun)therapien abgeleitet.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. Auflage 2008.
- [2] Maurer C, Hallek M. Chronische lymphatische Leukämie. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2013;138(42):2153-66.
- [3] Kay NE, Hamblin TJ, Jelinek DF, Dewald GW, Byrd JC, Farag S, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2002:193-213.
- [4] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.
- [5] Tumorzentrum München. Maligne Lymphome 2012.
- [6] Ghia P, Hallek M. Management of chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2014;99(6):965-72.
- [7] European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Arzerra. 2010; Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001131/WC500093094.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001131/WC500093094.pdf).
- [8] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 1975;46(2):219-34.
- [9] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis. Cancer. 1981;48(1):198-206.
- [10] Tam CS, O'Brien S, Lerner S, Khouri I, Ferrajoli A, Faderl S, et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who fail alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. Leukemia & lymphoma. 2007;48(10):1931-9.
- [11] Montserrat E. New Prognostic Markers in CLL. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2006:279-84.
- [12] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2010;2010:481-8.

- [13] Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013.
- [14] Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2009;94(5):647-53.
- [15] Di Bernardo MC, Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Webb E, Sellick G, Wild R, et al. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nature genetics*. 2008;40(10):1204-10.
- [16] Enjuanes A, Benavente Y, Bosch F, Martín-Guerrero I, Colomer D, Pérez-Álvarez S, et al. Genetic Variants in Apoptosis and Immunoregulation-Related Genes Are Associated with Risk of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer research*. 2008;68(24):10178-86.
- [17] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2012.
- [18] Jones JA, Byrd JC. How will B-cell-receptor-targeted therapies change future CLL therapy? *Blood*. 2014;123(10):1455-60.
- [19] Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- $\kappa$ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;117(2):563-74.
- [20] Schnaiter A, Stilgenbauer S. Aktuelle Therapieoptionen bei der chronischen lymphatischen Leukämie. *Journal Onkologie*. 2012(2):97-105.
- [21] Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*. 2012;120(6):1175-84.
- [22] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K $\delta$  Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370:1008-18.
- [23] Chemotherapeutic Options in Chronic Lymphocytic Leukemia: a Meta-analysis of the Randomized Trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(10):861-8.
- [24] Unger C. Die medikamentöse Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. *Arzneimitteltherapie*. 2013;31:116-20.
- [25] Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21(1):12-7.
- [26] Gribben JG, O'Brien S. Update on Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(5):544-50.
- [27] Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2013;2013:158-67.
- [28] Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2820-2.

- [29] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.
- [30] Chang JE, Kahl BS. PI3-Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. 2014;9(1):33-43.
- [31] Jaksic O, Vitale B, Jaksic B. An old and simple solution for a new problem--more on clinical staging and evaluation of response in B-cell chronic lymphocytic leukaemia in the era of new therapies. *British journal of haematology*. 2014;165(5):737-40.
- [32] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Non-Hodgkin's Lymphomas Version 1.2014. 2014.
- [33] Schmidt C. Therapierealität in Deutschland - Indolente Lymphome. Eine repräsentative, retrospektive, bevölkerungsbasierte Untersuchung zur Diagnostik und Therapie indolenter Lymphome in Deutschland. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. 2011.
- [34] Hallek M. Response Assessment in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Novel Agents Causing an Increase of Peripheral Blood Lymphocytes. *Blood*. 2012;e-letter.
- [35] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Non-Hodgkin's Lymphoma Version 4.2014. 2014.
- [36] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;370:997-1007.
- [37] Hallek M, Knauf W, Dreyling M, Trümper L. Aktuelle und künftige Indikationen mit Bendamustin: chronische lymphatische Leukämie, indolente Lymphome, Mantelzell-Lymphome und diffuse grosszellige B-Zell-Lymphome. *Onkologie*. 2013;36 Suppl 1:11-8.
- [38] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2013;88(9):803-16.
- [39] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
- [40] Deutsche Studiengruppe CLL. Diagnostik und individualisierte Therapie der CLL. 2013.
- [41] Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(26):3559-66.
- [42] Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *The New England journal of medicine*. 2014.
- [43] Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy MS, Wickham N, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic

- lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013;27(5):1172-4.
- [44] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared With Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1756-65.
- [45] Else M, Smith AG, Cocks K, Richards SM, Crofts S, Wade R, et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *British journal of haematology*. 2008;143(5):690-7.
- [46] Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS, et al. Age at Diagnosis and the Utility of Prognostic Testing in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer*. 2010;116(20):4777-87.
- [47] Hallek M, Pflug N. State of the art treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood reviews*. 2011;25(1):1-9.
- [48] Wendtner CM. Chemotherapie-freie Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie? *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(41):2104-6.
- [49] Robak P, Robak T. The Emerging Role of Ibrutinib and Idelalisib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Hematology & Transfusion*. 2013;1(1):1001.
- [50] Wendling P. Idelalisib plus rituximab boosts survival in relapsed CLL. *The Oncology Report*. 2014;10(1):13.
- [51] Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2012;159(5):541-64.
- [52] Aurrant T, Callet-Bauchu E, Cymbalista F, Delmer A, Dreyfus B, Nguyen Khac F, et al. Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique - 2012 SFH Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Hématologie*. 2013;19.
- [53] Brown JR. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2011;2011:110-8.
- [54] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
- [55] Siddon AJ, Rinder HM. Pathology Consultation on Evaluating Prognosis in Incidental Monoclonal Lymphocytosis and Chronic Lymphocytic Leukemia. *American journal of clinical pathology*. 2013;139(6):708-12.
- [56] Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*. 2012;119(18):4101-7.
- [57] Cheson BD. Ofatumumab, a Novel Anti-CD20 Monoclonal Antibody for the Treatment of B-Cell Malignancies. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(21):3525-30.
- [58] European Medicines Agency (EMA). Request for Accelerated Assessment - Outcome of November 2013 CHMP meeting. 2013.
- [59] Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab Compared With Chlorambucil As First-Line Therapy for Chronic

- Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(35):5616-23.
- [60] Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1749-55.
- [61] European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion Arzerra (Ofatumumab) Procedure No.: EMA/CHMP/312178/2014. 2014.
- [62] Gilead Sciences. Fachinformation Zydelig (Idelalisib); Stand der Information: September. 2014.
- [63] Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
- [64] Ziegler J. Market Overview. 2014.
- [65] Markham A. Idelalisib: First Global Approval. *Drugs*. 2014.
- [66] European Medicines Agency (EMA). Vorläufiger CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
- [67] Food and Drug Administration (FDA). Grant – Breakthrough Therapy Designation. 2013.
- [68] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. - Eine Standortbestimmung. 2013.
- [69] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Retour sur la réunion de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé du 10 avril 2014. 2014.
- [70] National Cancer Drug Fund Prioritisation Scores. Idelalisib. 2014.
- [71] Clinicaltrials.gov. NCT01659021 - Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2014.
- [72] Clinicaltrials.gov. NCT01569295 - A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2014
- [73] European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - Idelalisib for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma. 2013.
- [74] Schmidt C, Fingerle-Rowson G, Boehme A, Brendel K, Fischer R, Gonnermann M, et al. Indolente Non Hodgkin Lymphome - Trends in der Diagnose und in der Therapie in Deutschland (2006-2009). Poster. 2012.
- [75] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, Daten für Leukämie und Chronisch Lymphatische Leukämie. 2014.
- [76] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Prävalenz der Erkrankung in Deutschland, Daten für Leukämie und Chronisch Lymphatische Leukämie. 2014.
- [77] Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand auf Grundlage früherer Zählungen. 2014.
- [78] Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2009. 2014.
- [79] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2014.

- [80] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln- KF12Bund Stand: Juni 2014. 2014.
- [81] Gilead Sciences. Grundlage der Epidemiologie Berechnung für CLL. 2014.
- [82] GermanOncology GmbH. Ergebnisse der Online-Befragung zur Behandlung von Patienten mit B-CLL und Follikulärem Lymphom. 2014.
- [83] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Nutzen V Beratungsanforderung 2014-B-014 - Idelalisib zur Behandlung der rezidivierenden chronisch lymphatischen Leukämie. 2014.
- [84] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-044 - Idelalisib zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie nach mindestens einer Vortherapie. 2014.
- [85] Zoellner A.-K., Höhler T., Fries S., Böhme A.A., Kiewe P., L. K, et al. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Germany - Results of a representative population-based survey in 2011. LMU Klinikum der Universität München,. 2011.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Gemäß der VerfO des G-BA sind die tatsächlich entstehenden Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT darzustellen.

Für Teilpopulation 1 wurde vom G-BA Chemoimmuntherapie mit Rituximab als ZVT bestimmt. Hier kommen verschiedene Regime zur Anwendung: Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (R-CHOP), B-R, Chlorambucil + Rituximab (Clb+R), Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison (R-CVP), Fludarabin + Rituximab (FR), FC-R, Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab (FCM-R), Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab (PC-R). Zur Ermittlung des Kostenrahmens werden im Folgenden immer das billigste (R-CVP) und das teuerste Rituximab-basierte Regime (B-R) herangezogen. Da Rezidive im Laufe der Erkrankung in immer kürzeren Abständen auftreten, ist anzunehmen, dass Patienten in späteren Therapielinien häufig mehr als nur eine Chemoimmuntherapie pro Jahr bekommen. Die im Weiteren dargestellte Kostenberechnung auf Basis nur einer abgeschlossenen Therapie pro Jahr ist somit als konservativ zu betrachten.

Teilpopulation 3 wird im Folgenden nicht dargestellt, da für Idelalisib keine relevanten Daten aus klinischen Studien vorliegen.

Für die Teilpopulationen 2 und 4 stellt BSC die ZVT dar. Der G-BA definiert BSC als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität [1].

Wie unter 3.1.2 bereits ausgeführt, liegt eine einheitliche Definition von BSC nicht vor. Auch stellt BSC keine einheitliche Therapie dar. Patientenindividuell und über den Verlauf der Erkrankung auch 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, durchaus auch 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 ZVT anzuwendenden Best-Supportive Care unterscheiden*“, so dass „*die Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care*“ entfallen könne [2].

Dies gilt auch für das vorliegende Anwendungsgebiet. Illustrativ wird im Folgenden versucht, sich auf Grundlage der eingesetzten Begleittherapien in der Studie GS-US-312-0116, die sich nicht regelhaft von einer BSC-Behandlung unterscheiden, und weiterer Literatur zur supportiven Behandlung der CLL in Deutschland, den Kosten der ZVT anzunähern. Bezugnehmend auf die weitere Auslegung von BSC (siehe Abschnitt 3.1.2) werden ebenfalls exemplarisch auch experimentelle Therapien, die in dieser Situation zum Einsatz kommen, dargestellt. Tabelle 3-16 enthält eine Auswahl der im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen von BSC häufig eingesetzten Wirkstoffklassen sowie häufig verordnete Vertreter dieser Wirkstoffklassen.

Tabelle 3-16: Wirkstoffklassen, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Im Folgenden betrachtete Präparate
A01	Stomatologika	Amphotericin
A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	Pantoprazol
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	Ondansetron
A11	Vitamine	nicht auswertbar*
B01	Antithrombotische Mittel	Enoxaparin
B02	Antihämorrhagika und systemische Hämostatika	Eltrombopag
B03	Antianämika	Eisen
B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	Erythrozyten, Thrombozyten, Plasma
H02	Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	Dexamethason
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	Bactrim/Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol, Trimethoprim)
J02	Antimykotika zur systemischen Anwendung	Fluconazol
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	Aciclovir
J06	Immunsere und Immunglobuline	Immunglobulin human
L02	Hormone und verwandte Mittel	Megestrol
L03	Immunstimulantien	Pegfilgrastim
M04	Gichtmittel	Allopurinol
M05	Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	Alendronsäure
N01	Anästhetika	Propofol
N02	Analgetika	Morphin

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Im Folgenden betrachtete Präparate
N03	Antiepileptika	Gabapentin
N05	Psycholeptika	Lorazepam
N06	Psychoanaleptika	Sertralin
R05	Antitussiva	Codein
R06	Antihistaminika zur systemischen Anwendung	Diphenhydramin

\* Da der Bedarf an Vitaminen unabhängig von der Grunderkrankung patientenindividuell sehr unterschiedlich ist, wird auf einer Darstellung im Folgenden verzichtet.  
ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisch

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zielpopulation</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 8 Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 1 Tag je Zyklus (Rituximab)
<b>Teilpopulation 1</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 8 Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 1 Tag je Zyklus (Rituximab)
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	2 Tage je Zyklus (erster Zyklus: 3)
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 3 Wochen	6 Tage je Zyklus
<b>Teilpopulation 2</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 8 Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 1 Tag je Zyklus (Rituximab)
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	nach Bedarf	0-365	0-365
Rituximab		in Zyklen	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Rituximab + Steroide		in Zyklen	8 Zyklen	5 Tage je Zyklus
Lenalidomid		in Zyklen	13 Behandlungszyklen von 4 Wochen	21 Tage je Zyklus
Bortezomib		in Zyklen	8 Behandlungszyklen von 3 Wochen	4 Tage je Zyklus
Alemtuzumab		in Zyklen	wöchentliche Behandlung über 12 Wochen	3 Tage je Zyklus
Ofatumumab		in Zyklen	wöchentliche Behandlung über 8 Wochen, 4 weitere Infusionen alle 4 Wochen	1 Tag je Zyklus
<b>Teilpopulation 4</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 8 Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 1 Tag je Zyklus (Rituximab)
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	nach Bedarf	0-365	0-365
Ofatumumab		in Zyklen	wöchentliche Behandlung über 8 Wochen, 4 weitere Infusionen alle 4 Wochen	1 Tage je Zyklus
Alemtuzumab		in Zyklen	wöchentliche Behandlung über 12 Wochen	3 Tage je Zyklus
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>CLL: Chronisch lymphatische Leukämie</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Behandlungsmodus Idelalisib**

Idelalisib wird in Kombination mit Rituximab verabreicht. Die Gabe von Idelalisib (150 mg) erfolgt oral kontinuierlich zweimal täglich. Eine Dosisanpassung auf zweimal täglich 100 mg kann in bestimmten Fällen angezeigt sein (diese Wirkstärke wird im Weiteren nicht weiter dargestellt). Rituximab wird im ersten Zyklus in einer Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> intravenös verabreicht. In den darauf folgenden vier Zyklen wird Rituximab alle zwei Wochen in einer Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> verabreicht, gefolgt von drei weiteren Zyklen mit 500 mg/m<sup>2</sup> alle vier Wochen [3].

### **Chemotherapie in Kombination mit Rituximab**

#### *Behandlungsmodus Bendamustin + Rituximab (B-R)*

Die Kombinationstherapie B-R setzt sich im ersten Zyklus aus der intravenösen Gabe von Bendamustin (70 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1 und 2 und der intravenösen Gabe von Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) am Tag 0 zusammen. In den weiteren Zyklen wird Rituximab in einer Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 gegeben. Die Zykluslänge beträgt 4 Wochen und es werden bis zu sechs Zyklen verabreicht [4].

#### *Behandlungsmodus Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison (R-CVP)*

Die Kombinationstherapie R-CVP setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von 750 mg/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid und 1,4 mg/m<sup>2</sup> Vincristin am Tag 1 sowie der oralen Gabe von 40 mg/m<sup>2</sup>/Tag Prednison an den Tagen 1-5 eines 3-Wochen-Zyklus. Rituximab wird mit einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> einen Tag vor der Chemotherapie intravenös verabreicht. Es werden bis zu sechs Zyklen verabreicht [5].

### **Best Supportive Care und weitere supportive Maßnahmen**

#### *Behandlungsmodus Best Supportive Care*

Die Zusammensetzung der Therapie und die Häufigkeit der Behandlung werden patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand angepasst.

#### *Behandlungsmodus weitere supportive Maßnahmen*

#### Rituximab

Rituximab wird im ersten Zyklus mit einer Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> intravenös verabreicht. In den darauf folgenden vier Zyklen wird Rituximab alle zwei Wochen mit einer Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> verabreicht, gefolgt von drei weiteren Zyklen mit 500 mg/m<sup>2</sup> alle vier Wochen [3].

### Rituximab+Steroide

Rituximab wird im ersten Zyklus mit einer Dosis von  $375 \text{ mg/m}^2$  intravenös verabreicht. In den darauf folgenden vier Zyklen wird Rituximab alle zwei Wochen mit einer Dosis von  $500 \text{ mg/m}^2$  verabreicht, gefolgt von drei weiteren Zyklen mit  $500 \text{ mg/m}^2$  alle vier Wochen. Prednison wird an den Tagen 1-5 in jedem Zyklus in einer Dosierung von  $40 \text{ mg/m}^2$  verabreicht.

### Lenalidomid

Die Monotherapie Lenalidomid (25 mg) wird täglich an 21 Tagen eines 28 Tage Zyklus oral verabreicht und bis zur Krankheitsprogression fortgesetzt [6].

### Bortezomib

Die Monotherapie Bortezomib (1,3 mg) wird an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 3 Wochen Zyklus intravenös für bis zu acht Zyklen verabreicht [7].

### Ofatumumab

Die Monotherapie Ofatumumab wird über acht Wochen wöchentlich verabreicht. In der ersten Woche beträgt die Dosis 300 mg gefolgt von 2.000 mg in den Wochen 2-8. Vier weitere Infusionen erfolgen im monatlichen Abstand (alle 4 Wochen) [8].

### Alemtuzumab

Die Monotherapie Alemtuzumab wird über 12 Wochen wöchentlich verabreicht. In der ersten Wochen werden an Tag 1 3 mg, an Tag 2 10 mg und an Tag 3 30 mg Alemtuzumab verabreicht. In den Wochen 2-12 wird 3 x wöchentlich mit jeweils eintägiger Unterbrechung eine Dosis von 30 mg verabreicht [9].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zielpopulation</b>			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p- Deletion oder TP53- Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 8 (Rituximab)
<b>Teilpopulation 1</b>			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 8 (Rituximab)
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	in Zyklen	13
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)		in Zyklen	36
<b>Teilpopulation 2</b>			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 8 (Rituximab)
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere supportive Maßnahmen)			
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	nach Bedarf	0-365
Rituximab		in Zyklen	8
Rituximab + Steroide		in Zyklen	40
Lenalidomid		in Zyklen	252
Bortezomib		in Zyklen	32
Alemtuzumab		in Zyklen	36

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ofatumumab		in Zyklen	12
<b>Teilpopulation 4</b>			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL- Patienten mit 17p- Deletion oder TP53- Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) bzw. 8 (Rituximab)
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere supportive Maßnahmen)			
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL- Patienten mit 17p- Deletion oder TP53- Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	nach Bedarf	0-365
Ofatumumab		in Zyklen	12
Alemtuzumab		in Zyklen	36
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> CLL: Chronisch lymphatische Leukämie			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Teilpopulation 1</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	365 (Idelalisib) bzw. 8 (Rituximab)	150 mg 2x täglich (Idelalisib) bzw. 375 mg/m <sup>2</sup> initial, dann 500 mg/m <sup>2</sup> (Rituximab)	150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg pro Jahr (Idelalisib) bzw. 708,75 mg + 7 x 945 mg = 7.323,75 mg (Rituximab)
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	13	Bendamustin 70 mg/m <sup>2</sup> /d an den Tagen 1 und 2 + 375 mg/m <sup>2</sup> Rituximab am Tag 0 (erster Zyklus) bzw. 500 mg/m <sup>2</sup> Rituximab an Tag 1 (Zyklen 2-6)	132,30 mg x 2 x 6 = 1.587,60 mg (Bendamustin) + 708,75 mg + 5 x 945 mg = 5.433,75 mg (Rituximab)
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)		36	Cyclophosphamid 750 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 + 1,4 mg/m <sup>2</sup> Vincristin an Tag 1 + 40 mg/m <sup>2</sup> /d Prednison an den Tagen 1-5 + 375 mg/m <sup>2</sup> Rituximab an Tag 0	1.417,50 mg x 6 = 8.505 mg (Cyclophosphamid) + 2,65 mg x 6 = 15,90 mg (Vincristin) + 75,60 mg x 5 x 6 = 2.268 mg (Prednison) + 708,75 mg x 6 = 4.252,50 mg (Rituximab)
<b>Teilpopulation 2</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	365 (Idelalisib) bzw. 8 (Rituximab)	150 mg 2x täglich (Idelalisib) bzw. 375 mg/m <sup>2</sup> initial, dann 500 mg/m <sup>2</sup> (Rituximab)	150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg pro Jahr (Idelalisib) bzw. 708,75 mg + 7 x 945 mg = 7.323,75 mg (Rituximab)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	patientenindividuell und –intraindividuell über den Zeitverlauf verschieden		
Rituximab		8	375 mg/m <sup>2</sup> initial, dann 500 mg/m <sup>2</sup> (Rituximab)	708,75 mg + 7 x 945 mg = 7.323,75 mg (Rituximab)
Rituximab + Steroide		8	375 mg/m <sup>2</sup> initial, dann 500 mg/m <sup>2</sup> (Rituximab) + 40 mg/m <sup>2</sup> /d Prednison an den Tagen 1-5	708,75 mg + 7 x 945 mg = 7.323,75 mg (Rituximab) + 75,6 mg x 5 x 8 = 3.024 mg (Prednison)
Lenalidomid		252	25 mg an 21 Tagen eines 4 Wochen Zyklus	25 mg x 21 x 12 = 6.300 mg
Bortezomib		32	1,3 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1,4,8 und 11; 3 Wochen Zyklus	2,46 mg x 4 x 8 = 78,72 mg
Alemtuzumab		36	1. Woche: 3 mg an Tag 1, 10 mg an Tage 2, 30 mg an Tag 3; Woche 2-12: 3 x wöchentlich 30 mg	3 mg + 10 mg + 34 x 30 mg = 1.033 mg
Ofatumumab		12	300 mg in der 1. Woche, 2.000 mg in den Zyklen 2-12	300 mg + 2.000 mg x 11 = 22.300 mg
<b>Teilpopulation 4</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind	365 (Idelalisib) bzw. 8 (Rituximab)	150 mg 2x täglich (Idelalisib) bzw. 375 mg/m <sup>2</sup> oder 500 mg/m <sup>2</sup> (Rituximab)	150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg pro Jahr (Idelalisib) bzw. 708,75 mg + 7 x 945 mg = 7.323,75 mg (Rituximab)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind	patientenindividuell und –intraindividuell über den Zeitverlauf verschieden		
Ofatumumab		12	300 mg in der 1. Woche, 2.000 mg in den Zyklen 2-12	300 mg + 2.000 mg x 11 = 22.300 mg
Alemtuzumab		36	1. Woche: 3 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 2, 30 mg an Tag 3; Woche 2-12: 3 x wöchentlich 30 mg	3 mg + 10 mg + 34 x 30 mg = 1.033 mg
CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; DDD: Defined Daily Dose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Angaben zum Verbrauch von Idelalisib

Der Durchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Idelalisib in Kombination mit Rituximab ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation zu Idelalisib [3]. Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wird von einer ganzjährigen Therapie mit Idelalisib in Kombination mit acht Zyklen Rituximab ausgegangen.

### Angaben zum Verbrauch der Chemoimmuntherapien

Die Therapieschemata der aufgeführten Chemoimmuntherapien wurden den entsprechenden Studienpublikationen entnommen [4, 5].

Da sich die verabreichte Dosierung der Chemoimmuntherapien auf die Körperoberfläche des Patienten bezieht, wird der Jahresdurchschnittsverbrauch eines Standardpatienten mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Körpergewicht von 75,6 kg angegeben [10]. Die Körperoberfläche wurde mit Hilfe der DuBois-Formel berechnet:

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Somit ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup>.

### Angaben zum Verbrauch von BSC

Der Durchschnittsverbrauch der Bestandteile der ZVT BSC wurde den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe bzw. den Angaben zur Defined Daily Dose (DDD) des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK entnommen [11]. Da nicht alle Bestandteile der BSC kontinuierlich angewendet werden, wird für den Verbrauch eine Spanne von 0 bis zur maximal zugelassenen Dosierung angenommen.

Tabelle 3-20: Mögliche Bestandteile Best Supportive Care - Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) Verbrauch unter Angabe der DDD	Quelle
A01 Amphotericin B	0-365	0-40 mg	0-14.600 mg(40 mg x 365)	[12]
A02 Pantoprazol	0-365	0-80 mg	0-29.200 mg (80 mg x 365)	[13]
A04 Ondansetron	0-365	0-16 mg	0-5.840 mg (16 mg x 365)	[14]
B01 Enoxaparin	0-365	0-80 mg	0-29.200 mg (80 mg x 365)	[15]
B02 Eltrombopag	0-365	0-50 mg	0-18.250 mg (50 mg x 365)	[16]
B03 Eisen	0-365	0-200 mg	0-73.000 mg (200 mg x 365)	[17]
B05 Blutersatzmittel und Perfusionslösungen				
Erythrozyten	0-365	1 TE	0-365 TE	[18]
Thrombozyten	0-365	1 TE	0-365 TE	[18]
Albumin	0-365	1 TE	0-365 TE	[18]
H02 Dexamethason	0-365	0-12 mg	0-4.380 mg (12 mg x 365)	[19]
J01 Bactrim/ Cotrimoxazol	0-365	0-960 mg	0-350.400 mg (960 mg x 365)	[20]
J02 Fluconazol	0-365	0-200 mg	0-73.000 mg (200 mg x 365)	[21]
J05 Aciclovir	0-365	0-4.000 mg	0-1.460.000 mg (4.000 mg x 365)	[22]
J06 Immunglobulin human	0-52	0-250 mg/kg wöchentlich	0-982.800 mg (18.900 mg x 52)*	[23]
L02 Megestrol	0-365	0-160 mg	0-58.400 mg (160 mg x 365)	[24]
L03 Pegfilgrastim	0-17**	0-6 mg	0-102 mg (6 mg x 17)	[25]
M04 Allopurinol	0-365	0-300 mg	0-109.500 mg (300 mg x 365)	[26]
M05 Alendronsäure	0-52	0-70 mg	0-3.640 mg (70 mg x 52)	[27]
N01 Propofol	0-365	0-140 mg	51.100 mg (140 mg x 365)	[28]
N02 Morphin	0-365	0-100 mg	0-36.500 mg (100 mg x 365)	[29]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) Verbrauch unter Angabe der DDD	Quelle
N03 Gabapentin	0-365	0-1.800 mg	0-657.000 mg (1.800 mg x 365)	[30]
N05 Lorazepam	0-365	0-2,5 mg	0-912,5 mg (2,5 mg x 365)	[31]
N06 Sertralin	0-365	0-50 mg	0-18.250 mg (50 mg x 365)	[32]
R05 Codein	0-365	0-240 mg	0-87.600 mg (240 mg x 365)	[33]
R06 Diphenhydramin	0-365	0-50 mg	0-18.250 mg (50 mg x 365)	[11]
* Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurde ein Standardpatient mit einem Gewicht von 75,6 kg als Grundlage verwendet [10].				
** Ausgehend von einer Behandlung alle drei Wochen				
TE: Transfusionseinheit; DDD: Defined Daily Dose				

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Zydelig® (Gilead Sciences GmbH) N2 60 Tabletten mit 150 mg: 5.572,97 €	5.256,17 € (5.572,97 €- 1,80 €- 315,00 €)
	MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 2.044,49 €	1.886,71 € (2.044,49 €- 1,80 €- 155,98 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Chemotherapie in Kombination mit Rituximab</b>		
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Levact® (Mundipharma GmbH) N2 5 Durchstechflaschen mit 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer 100 ml-Infusionslsg.: 1.742,10 €  MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	1.542,39 € (1.742,10 €- 1,80 €- 197,91 €)  1.886,71 € (2.044,49 €- 1,80 €- 155,98 €)
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)	MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €  Endoxan (Baxter Oncology) N2 6 Durchstechflaschen mit je 500 mg zur Herstellung einer Injektionslsg.: 81,92 €  Cellcristin (Cell Pham GmbH) N3 10 Durchstechflaschen mit je 2 mg: 317,73 €  Prednison Hexal (Hexal) N3 100 Tabletten mit 20 mg: 26,51 €	1.886,71 € (2.044,49 €- 1,80 €- 155,98 €)  76,19 € (81,92 €- 1,80 €- 3,93 €)  277,32 € (317,73 €- 1,80 €- 38,61 €)  24,71 € (26,51 €- 1,80 €)
<b>Best Supportive Care</b>		
A01 Amphotericin B	Amphotericin B (Bristol-Myers Squibb) N1 50 mg zur Herstellung einer Infusionslsg.: 86,20 €	74,88 € (86,20 €- 1,80 €- 9,52 €)
A02 Pantoprazol	Pantoprazol AL (Aliud Pharma®) N3 100 Tabletten mit 40 mg: 25,99 €	24,19 € (25,99 €- 1,80 €)
A04 Ondansetron	Ondansetron Aristo (Aristo Pharma GmbH) N3 10 Ampullen mit 8 mg Injektionslsg.: 122,24 €	115,16 € (122,24 €- 1,80 €- 5,28 €)
B01 Enoxaparin	Clexane (Sanofi Aventis) N3 50 Fertigspritzen mit 40 mg: 263,49 €	261,69 € (263,49 €- 1,80 €)
B02 Eltrombopag	Revolade® (GSK) N2 28 Tabletten mit 25 mg: 4.191,11 €	3.668,09 € (4.191,11 €- 1,80 €- 521,22 €)
B03 Eisen	Eisensulfat Lomapharm (Lomapharm) N3 100 Tabletten mit 100 mg: 21,36 €	19,24 € (21,36 €- 1,07 €- 1,05 €)
B05 Blutersatzmittel und Perfusionslösungen*  Erythrozyten	Durchschnittskosten pro Transfusionseinheit: 67 €	67 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Thrombozyten	Durchschnittskosten pro Transfusionseinheit: 311 €	311 €
Albumin	Durchschnittskosten pro Transfusionseinheit: 33 €	33 €
H02 Dexamethason	Dexa-CT (AbZ Pharma GmbH) N3 100 Tabletten mit 8 mg: 123,05 €	121,25 € (123,05 €- 1,80 €)
J01 Bactrim/Cotrimoxazol	Cotrimoxazol AL (Aliud Pharma®) N3 50 Filmtabletten mit 400 mg Sulfamethoxazol/ 80 mg Trimethoprim: 13,92 €	12,12 € (13,92 €- 1,80 €)
J02 Fluconazol	Flucobeta (Beta Pharm) N3 100 Hartkapseln mit 200 mg: 392,62 €	390,82 € (392,62 €- 1,80 €)
J05 Aciclovir	Aciclovir 1 A Pharma (1 A Pharma GmbH) N3 100 Stück mit 200 mg: 22,50 €	20,70 € (22,50 €- 1,80 €)
J06 Immunglobulin human	Flebogamma DIF (Grifols) N1 200 ml mit 100 mg/ml Infusionslsg.: 1.686,69 €	1.591,84 € (1.686,69 €- 1,80 €- 93,05 €)
L02 Megestrol	Megestat (Swedish Orphan International) N3 84 Tabletten mit 160 mg: 865,59 €	816,47 € (865,59 €- 1,80 €- 47,32 €)
L03 Pegfilgrastim	Neulasta (Amgen) 1 Fertigspritze mit 6 mg Injektionslsg.: 1.542,10 €	1.455,50 € (1.542,10 €- 1,80 €- 84,80 €)
M04 Allopurinol	Allopurinol AL (Aliud Pharma®) N3 100 Tabletten mit 300 mg: 14,85 €	13,05 € (14,85 €- 1,80 €)
M05 Alendronsäure	Alendronsäure 1 A Pharma (1 A Pharma GmbH) N3 12 Filmtabletten mit 70 mg: 35,31 €	33,51 € (35,31 €- 1,80 €)
N01 Propofol	Propofol MCT Fresenius (Fresenius Kabi) N3 10 x 50 ml Emulsion zur Injektion oder Infusion: 248,82 €	216,92 € (248,82 €- 1,80 €- 30,10 €)
N02 Morphin	M Stada (STADAPharm GmbH) N3 100 Retardtabletten mit 200 mg: 287,27 €	285,47 € (287,27 €- 1,80 €)
N03 Gabapentin	Gabapentin Heumann (Heumann Pharma) N3 200 Filmtabletten mit 800 mg: 133,63 €	131,83 € (133,63 €- 1,80 €)
N05 Lorazepam	Lorazepam dura (Mylan dura GmbH) N3 50 Tabletten mit 2,5 mg: 16,73 €	14,93 € (16,73 €- 1,80 €)
N06 Sertralin	Sertralin Bluefish (Bluefish Pharmaceuticals) N3 100 Filmtabletten mit 100 mg: 35,08 €	33,28 € (35,08 €- 1,80 €)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
R05: Codein	Talvosilen Forte® (bene Arzneimittel GmbH) N3 50 Zäpfchen mit 1.000 mg Paracetamol/ 60 mg Codein: 23,00 €	20,25 € (23,00 €- 1,80 €)
R06: Diphenhydramin	Diphenhydramin Hevert (Hevert Arzneimittel) N2 10 Ampullen: 18,29 €	14,99 € (18,29 €- 1,80 €- 1,50 €)
<b>Weitere supportive Maßnahmen</b>		
Rituximab	MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	1.886,71 € (2.044,49 €- 1,80 €- 155,98 €)
Rituximab + Steroide (Bsp. Prednison)	MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €  Prednison Hexal (Hexal) N3 100 Tabletten mit 20 mg: 26,51 €	1.886,71 € (2.044,49 €- 1,80 €- 155,98 €)  24,71 € (26,51 €- 1,80 €)
Lenalidomid	Revlimid® (Celgene) N1 21 Hartkapseln mit 25 mg: 7.912,21 €	7.459,12 € (7.912,21 €- 1,80 €- 451,29 €)
Bortezomib	Velcade® (Janssen Cliag) N1 3,5 mg zur Herstellung einer Injektionslsg.: 1.643,25€	1.516,31€ (1.643,25 €- 1,80 €- 125,14 €)
Ofatumumab	Arzerra® (GSK) N1 1.000 mg zur Herstellung einer Infusionslsg.: 3.200,02 €	3.018,74 € (3.200,02 €- 1,80 €- 179,48 €)
Alemtuzumab**	MabCampath (Genzyme) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 0 €	0 €
* Einträge in der Lauertaxe liegen nicht vor. Die aufgeführten Preise beruhen auf Angaben aus Paeßens 2008 [18]. ** Die Zulassung für MabCampath wurde vom Hersteller zurückgezogen. Das Medikament kann über die Firma Clinigen kostenfrei für CLL-Patienten bezogen werden. Infusionslsg: Infusionslösung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten der jeweiligen Therapie wurden der Lauer-Taxe (Stand 01. August 2014 bzw. Stand 15. August 2014) entnommen [34]. Für die Berechnung der Preise wurden die größtmöglichen Packungen verwendet.

Der Apothekenabgabepreis für Idelalisib inklusive Mehrwertsteuer (AVP-B) beläuft sich auf 5.572,97 € pro Packung und ergibt sich wie folgt:

- Apothekeneinkaufspreis (AEP)

=Herstellerabgabepreis (ApU; 4.500,00 €) + Großhandelszuschlag (37,80 €) + Festzuschlag (0,70 €) = 4.538,50 €

- Apothekenabgabepreis (netto) (AVP-N)

=AEP (4.538,50 €) + 3% Apothekenzuschlag (136,16 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) + Notfallpauschale (0,16 €) = 4.683,17 €

- AVP-B = AVP-N (4.683,17 €) + 19% Mehrwertsteuer (889,80 €) = 5.572,97 €

Davon werden 7% (315,00 €) vom ApU (4.500,00 €) gemäß § 130a Abs. 1a SGB V und 1,80 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB abgezogen.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV in der Höhe von 5.256,17 € (5.572,97 € - 315,00 € - 1,80 €) pro Packung (60 Stk./Packung).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zielpopulation</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus (Rituximab)	8
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus (Rituximab)	8
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus (Rituximab)	8
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus (Rituximab)	8
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung der ALT	Alle 2 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten (danach wenn klinisch angezeigt)	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Bestimmung AST	Alle 2 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten (danach wenn klinisch angezeigt)	12
		Bestimmung Gesamtbilirubin	Alle 2 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten (danach wenn klinisch angezeigt)	12
<b>Teilpopulation 1</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	siehe Zielpopulation	siehe Zielpopulation	siehe Zielpopulation
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung der Kaliumkonzentration	1x/Zyklus	6
		EKG	1x/Zyklus	6
		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		Harnstoff (EBM 32065)	1x/Zyklus	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Teilpopulation 2</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	siehe Zielpopulation	siehe Zielpopulation	siehe Zielpopulation
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	patientenindividuell		
Rituximab		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	8
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	8
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	8
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	8
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Rituximab + Steroide		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	8
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	8
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	8
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	8
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
Lenalidomid		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		medizinisch überwachter Schwangerschaftstest (EBM 01900)	1x/Monat	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Bortezomib		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	12
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung (EBM 32120)	vor jeder Gabe	32
Alemtuzumab		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Behandlung	36
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	1
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	1
		Prämedikation: Steroide (z. B. Prednison)	1x/Behandlung	36
		Prämedikation: Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Behandlung	36
		Prämedikation: Analgetikum (z. B. Paracetamol)	1x/Behandlung	36

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ofatumumab		Prophylaxe: Anti-Herpes (z. B. Aciclovir)	200 mg 4 x täglich (während der Behandlung sowie mind. 2 Monate nach Abschluss der Behandlung)	145
		Prophylaxe: Antibiotika (z. B. Bactrim/Cotrimoxazol)	2 x täglich eine Tablette/3 x wöchentlich (während der Behandlung sowie mind. 2 Monate nach Abschluss der Behandlung)	63
		Praxisklinische Betreuung (EBM 01511)	1x/Zyklus	12
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation Kortikosteroid	vor jeder Gabe	12
		Prämedikation Analgetikum	vor jeder Gabe	12
		Prämedikation Antihistaminikum	vor jeder Gabe	12
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	12
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Teilpopulation 4</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	siehe Zielpopulation	siehe Zielpopulation	siehe Zielpopulation
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	patientenindividuell		
Alemtuzumab		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Behandlung	36
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	1
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	1
		Prämedikation: Steroide (z. B. Prednison)	1x/Behandlung	36
		Prämedikation: Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Behandlung	36
		Prämedikation: Analgetikum (z. B. Paracetamol)	1x/Behandlung	36
		Prophylaxe: Anti-Herpes (z. B. Aciclovir)	200 mg 4 x täglich (während der Behandlung sowie mind. 2 Monate nach Abschluss der Behandlung)	145

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ofatumumab		Prophylaxe : Antibiotika (z. B. Bactrim/Cotrimoxazol)	2 x täglich eine Tablette/3 x wöchentlich	63
		Praxisklinische Betreuung (EBM 01511)	1x/Zyklus	12
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation Kortikosteroid	vor jeder Gabe	12
		Prämedikation Analgetikum (z. B. Paracetamol)	vor jeder Gabe	12
		Prämedikation Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	vor jeder Gabe	12
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten- Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	12
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBsAg: Hepatitis B surface antigen				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe entnommen. Die Anzahl der zusätzlich notwendigen Leistungen pro Jahr basiert auf den Angaben in Tabelle 3-17.

**Angaben zur Prämedikation**

Eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum bzw. mit oralen oder intravenösen Steroiden vor jeder Infusion ist in den Fachinformationen von Rituximab, Alemtuzumab und Ofatumumab gefordert [8, 9, 35].

**Angaben zur Infektionsprophylaxe**

Eine Prophylaxe mit Antibiotika gegen *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie (PCP) ist in der Fachinformation von Alemtuzumab gefordert. Des Weiteren wird eine Anti-Herpes Prophylaxe gefordert. Die Prophylaxe sollte während der Therapie eingeleitet und für mindestens 2 Monate nach Abschluss der Behandlung oder bis zum Erreichen eines CD4+-Werts von mindestens 200 Zellen/ $\mu$ l fortgesetzt werden, je nachdem, was später eintritt [9].

Da die Bestandteile der ZVT BSC inter- und intraindividuell verabreicht werden, wird auf eine Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verzichtet. BSC enthält per Definition alle Therapien, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität garantieren.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	50,85 €
Praxisklinische Betreuung 4h (EBM 01511)	96,74 €
Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	32,42 €
Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	19,35 €
Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,11-0,22 €
Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,15-0,37 €
Prämedikation Kortikosteroide	0,49-0,99 €
Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	0,25 €
Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	0,25 €
Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	0,25 €
Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung (einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration) (EBM 32120)	0,50 €
Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €
Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	0,25 €
EKG (EBM 27320)	8,10 €
Harnstoff (EBM 32065)	0,25 €
medizinisch überwachter Schwangerschaftstest (EBM 01900)	8,21 €
Prophylaxe mit antiviralen Substanzen	0,83 €
Prophylaxe mit Antibiotika	0,48 €
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; EKG: Elektrokardiogramm	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Angaben zur Prämedikation**

Die Fachinformationen von Rituximab und Alemtuzumab enthalten keine spezifischen Angaben zur Dosierung der Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum, einem Antihistaminikum sowie Steroiden (Alemtuzumab) [9, 35]. Daher wird für die Anwendung vor Erhalt von Rituximab oder Alemtuzumab von der empfohlenen Einzeldosis für Paracetamol, Diphenhydramin und Prednison ausgegangen. Die empfohlene Einzeldosis für Paracetamol für Erwachsene bzw. Patienten ab 43 kg beträgt 1-2 Tabletten (500-1.000 mg). Für Diphenhydramin beträgt die Einzeldosis bis 2 Ampullen (20-40 mg). Eine mittlere Dosierung von Prednison entspricht 40-80 mg/Tag.

Genauere Angaben zur Dosis einer Prämedikation mit einem Analgetikum, Antihistaminikum und einem Kortikosteroid gibt die Fachinformation von Ofatumumab [8]:

- 1.000 mg Paracetamol
- 50 mg Diphenhydramin
- 50 mg Prednisolon oder Äquivalent

Die Kortikosteroid-Dosis kann nach Ermessen des Arztes in Abhängigkeit von den Nebenwirkungen nach den ersten beiden Infusionen reduziert werden. Im Folgenden wird von einer maximalen Anzahl (Kortikosteroide vor jeder Anwendung) ausgegangen.

Der Preis für eine Packung Paracetamol (Stada) 500 mg Tabletten (N3, 50 Stück) beträgt nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 10,75 € (12,55 € - 1,80 €) [34]. Pro Anwendung ergeben sich daher die in Tabelle 3-24 dargestellten Kosten.

### **Angaben zur Infektionsprophylaxe**

Die Standarddosierung für Erwachsene von Cotrimoxazol beträgt 2-mal täglich 960 mg Cotrimoxazol (entsprechend 2-mal täglich 1 Tablette) [20].

Immunsupprimierte Patienten erhalten zur Vorbeugung eine Einzeldosis von 200 mg Aciclovir (1 Tablette) 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden [22].

Tabelle 3-24 gibt die daraus resultierenden Kosten pro Anwendung an.

Tabelle 3-24: Prämedikation und Prophylaxe- Kosten pro Anwendung

Wirkstoff	Wirkstärke [mg]	Dosierung /Stück [mg]	Einnahme/ Anwendung [Stück]	Preis*/ Packung	Menge/ Packung [Stück]	Preis/ Anwendung
<b>Prämedikation (Rituximab, Alemtuzumab)</b>						
Paracetamol (Stada N3)	500-1.000	500	1-2	10,75 €	50	0,11-0,22 €
Diphenhydramin (Hevert Arzneimittel N2)	20-40	20	1-2	14,99 €	10	0,15-0,30 €
Prednison (Hexal N3)	40-80	20	2-4	24,71 €	100	0,49-0,99 €
<b>Prämedikation (Ofatumumab)</b>						
Prednison (Hexal N3)	50	20	3 (2,5 gerundet)	24,71 €	100	0,74 €
Paracetamol (Stada N3)	1.000	500	2	10,75 €	50	0,22 €
Diphenhydramin (Hevert Arzneimittel N2)	50	20	3 (2,5 gerundet)	14,99 €	10	0,37 €
<b>Infektionsprophylaxe (Alemtuzumab)</b>						
Cotrimoxazol	1.920	960	2	12,12 €	50	0,48 €
Aciclovir	800	200	4	20,70 €	100	0,83 €

\* Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

*Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
<b>Zielpopulation</b>					
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	406,80 €	865.670,40 € 3.408.577,20 €	
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	129,68 €	275.959,04 € 1.086.588,72 €	
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	77,40 €	164.707,20 € 648.534,60 €	
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,88 € 1,76 €	1.872,64 € 14.747,04 €	
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1,20 € 2,40 €	2.553,60 € 20.109,60 €	
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	4,00 €	8.512,00 € 33.516,00 €	
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	11.704,00 € 46.084,50 €	
		Bestimmung der ALT	3,00 €	6.384,00 € 25.137,00 €	
		Bestimmung AST	3,00 €	6.384,00 € 25.137,00 €	
		Bestimmung Gesamtbilirubin	3,00 €	6.384,00 € 25.137,00 €	
		<b>Summe</b>		634,46 € 636,54 €	1.350.130,88 € 5.333.568,66 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Teilpopulation 1</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	406,80 €	463.752,00 € 1.824.904,80 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	129,68 €	147.835,20 € 581.744,48 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	77,40 €	88.236,00 € 347.216,40 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,88 € 1,76 €	1.003,20 € 7.895,36 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1,20 € 2,40 €	1.368,00 € 10.766,40 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	4,00 €	4.560,00 € 17.944,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	6.270,00 € 24.673,00 €
		Bestimmung der ALT	3,00 €	3.420,00 € 13.458,00 €
		Bestimmung AST	3,00 €	3.420,00 € 13.458,00 €
		Bestimmung Gesamtbilirubin	3,00 €	3.420,00 € 13.458,00 €
		<b>Summe</b>		634,46 € 636,54 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	305,10 €	347.814,00 € 1.368.678,60 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	73.917,60 € 290.872,24 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	44.118,00 € 173.608,20 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,66 € 1,32 €	752,40 € 5.921,52 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,90 € 1,80 €	1.026,00 € 8.074,80 €
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	3,00 €	3.420,00 € 13.458,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	6.270,00 € 24.673,00 €
		Bestimmung der Kaliumkonzentration	1,50 €	1.710,00 € 6.729,00 €
		EKG	48,60 €	55.404,00 € 218.019,60 €
		<b>Summe</b>		468,80 € 470,36 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	305,10 €	347.814,00 € 1.368.678,60 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	73.917,60 € 290.872,24 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	44.118,00 € 173.608,20 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,66 € 1,32 €	752,40 € 5.921,52 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,90 € 1,80 €	1.026,00 € 8.074,80 €
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	3,00 €	3.420,00 € 13.458,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	6.270,00 € 24.673,00 €
		Harnstoff (EBM 32065)	1,50 €	1.710,00 € 6.729,00 €
		<b>Summe</b>		420,20 € 421,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Teilpopulation 2</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	406,80 €	308.761,20 € 1.216.738,80 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	129,68 €	98.427,12 € 387.872,88 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	77,40 €	58.746,60 € 231.503,40 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,88 € 1,76 €	667,92 € 5.264,16 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1,20 € 2,40 €	910,80 € 7.178,40 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	4,00 €	3.036,00 € 11.964,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	4.174,50 € 16.450,50 €
		Bestimmung der ALT	3,00 €	2.277,00 € 8.973,00 €
		Bestimmung AST	3,00 €	2.277,00 € 8.973,00 €
		Bestimmung Gesamtbilirubin	3,00 €	2.277,00 € 8.973,00 €
		<b>Summe</b>		634,46 € 636,54 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)					
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen		patientenindividuell	k.A.	k.A.	
Rituximab	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	406,80 €	308.761,20 € 1.216.738,80 €	
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	49.213,56 € 193.936,44 €	
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	29.373,30 € 115.751,70 €	
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,88 € 1,76 €	667,92 € 5.264,16 €	
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1,20 € 2,40 €	910,80 € 7.178,40 €	
		Mechanisertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	4,00 €	3.036,00 € 11.964,00 €	
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	4.174,50 € 16.450,50 €	
		<b>Summe</b>		521,92 € 524,00 €	396.137,28 € 1.567.284,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
Rituximab + Steroide		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	406,80 €	308.761,20 € 1.216.738,80 €	
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	49.213,56 € 193.936,44 €	
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	29.373,30 € 115.751,70 €	
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,88-1,76 €	667,92 € 5.264,16 €	
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1,20-2,40 €	910,80 € 7.178,40 €	
		Mechanisertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	4,00 €	3.036,00 € 11.964,00 €	
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	4.174,50 € 16.450,50 €	
		<b>Summe</b>		521,92 € 524,00 €	396.137,28 € 1.567.284,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Lenalidomid		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	129,68 €	98.427,12 € 387.872,88 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	77,40 €	58.746,60 € 231.503,40 €
		medizinisch überwachter Schwangerschaftstest (EBM 01900)	98,52 €	74.776,68 € 294.673,32 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	6,00 €	4.554,00 € 17.946,00 €
		<b>Summe</b>	311,60 €	236.504,40 € 931.995,60 €
Bortezomib		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	49.213,56 € 193.936,44 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	29.373,30 € 115.751,70 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung (EBM 32120)	16,00 €	12.144,00 € 47.856,00 €
		<b>Summe</b>	119,54 €	90.730,86 € 357.544,14 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
Alemtuzumab		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1.820,88 €	1.382.047,92 € 5.446.252,08 €	
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	32,42 €	24.606,78 € 96.968,22 €	
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	19,35 €	14.686,65 € 57.875,85 €	
		Prämedikation: Steroide (z. B. Prednison)	17,64 € 35,64 €	13.388,76 € 106.599,24 €	
		Prämedikation: Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	3,96 € 7,92 €	3.005,64 € 23.688,72 €	
		Prämedikation: Analgetikum (z. B. Paracetamol)	5,40 € 10,80 €	4.098,60 € 32.302,80 €	
		Prophylaxe Antiviral (z. B. Aciclovir)	120,35 €	91.345,65 € 359.966,85 €	
		Prophylaxe Antibiotika (z. B. Bactrim/ Cotrimoxazol)	30,24 €	22.952,16 € 90.447,84 €	
		<b>Summe</b>		2.050,24 € 2.077,60 €	1.556.132,16 € 6.214.101,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
Ofatumumab		Praxisklinische Betreuung (EBM 01511)	1.160,88 €	881.107,92 € 3.472.192,08 €	
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	49.213,56 € 193.936,44 €	
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	29.373,30 € 115.751,70 €	
		Prämedikation Kortikosteroid	8,88 €	6.739,92 € 26.560,08 €	
		Prämedikation Analgetikum	2,64 €	2.003,76 € 7.896,24 €	
		Prämedikation Antihistaminikum	4,44 €	3.369,96 € 13.280,04 €	
		Mechanisertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	6,00 €	4.554,00 € 17.946,00 €	
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	4.174,50 € 16.450,50 €	
		<b>Summe</b>		1.291,88 €	980.536,92 € 3.864.013,08 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Teilpopulation 4</b>				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	406,80 €	93.157,20 € 366.933,60 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	129,68 €	29.696,72 € 116.971,36 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	77,40 €	17.724,60 € 69.814,80 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,88 € 1,76 €	201,52 € 1.587,52 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1,20 € 2,40 €	274,80 € 2.164,80 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	4,00 €	916,00 € 3.608,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	1.259,50 € 4.961,00 €
		Bestimmung der ALT	3,00 €	687,00 € 2.706,00 €
		Bestimmung AST	3,00 €	687,00 € 2.706,00 €
		Bestimmung Gesamtbilirubin	3,00 €	687,00 € 2.706,00 €
		<b>Summe</b>		634,46 € 636,54 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	patientenindividuell	k.A.	k.A.
Alemtuzumab		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1.820,88 €	416.981,52 € 1.642.433,76 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	32,42 €	7.424,18 € 29.242,84 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	19,35 €	4.431,15 € 17.453,70 €
		Prämedikation: Steroide (z. B. Prednison)	17,64 € 35,64 €	4.039,56 € 32.147,28 €
		Prämedikation: Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	3,96 € 7,92 €	906,84 € 7.143,84 €
		Prämedikation: Analgetikum (z. B. Paracetamol)	5,40 € 10,80 €	1.813,68 € 9.741,60 €
		Prophylaxe Antiviral (z. B. Aciclovir)	120,35 €	27.560,15 € 108.555,70
		Prophylaxe Antibiotika (z. B. Bactrim/ Cotrimoxazol)	30,24 €	6.924,96 € 27.276,48
		<b>Summe</b>		2.050,24 € 2.077,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
Ofatumumab		Praxisklinische Betreuung (EBM 01511)	1.160,88 €	265.841,52 € 1.047.113,76 €	
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	14.848,36 € 58.485,68 €	
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	8.862,30 € 34.907,40 €	
		Prämedikation Kortikosteroid	8,88 €	2.033,52 € 8.009,76 €	
		Prämedikation Analgetikum (z. B. Paracetamol)	2,64 €	604,56 € 2.381,28 €	
		Prämedikation Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	4,44 €	1.016,76 € 4.004,88 €	
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	6,00 €	1.374,00 € 5.412,00 €	
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	1.259,50 € 4.961,00 €	
		<b>Summe</b>		1.291,88 €	295.840,52 € 1.165.275,76 €
		CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; EKG: Elektrokardiogramm; k.A.: keine Angabe.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zielpopulation</b>			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	97.265,32 €	206.980.600,96 €
		97.267,40 €	815.003.544,60 €
<b>Teilpopulation 1</b>			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	97.265,32 €	110.882.464,80 €
		97.267,40 €	436.341.556,40 €
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	27.392,17 €	31.227.073,80 €
		27.393,73 €	122.888.272,78 €
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	17.955,90 €	20.469.726,00 €
		17.957,46 €	80.557.165,56 €
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab		17.955,90 €	20.469.726,00 €
		27.393,73 €	122.888.272,78 €
<b>Teilpopulation 2</b>			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	97.265,32 €	73.824.377,88 €
		97.267,40 €	290.926.793,40 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)			
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	0 €403.725,13 €	0 € 1.207.541.863,83 €
Rituximab		28.822,57 € 28.824,65 €	21.876.330,63 € 86.214.528,15 €
Rituximab + Steroide		28.871,99 € 28.874,07 €	21.913.840,41 € 86.362.343,37 €
Lenalidomid		89.821,04 €	68.174.169,36 € 268.654.730,64 €
Bortezomib		34.994,67 €	26.560.954,53 € 104.669.057,97 €
Alemtuzumab*		2.050,24 € 2.077,60 €	1.556.132,16 € 6.214.101,60 €
Ofatumumab		70.722,90 €	53.678.681,10 € 211.532.193,90 €
Best Supportive Care (erweiterte Definition)			0 €493.546,17 €
<b>Teilpopulation 4</b>			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-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 €
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere supportive Maßnahmen)			
Best Supportive Care: In Tabelle 3-16 aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	0 €403.725,13 €	0 € 364.160.067,26 €
Ofatumumab		70.722,90 €	16.195.544,10 € 63.792.055,80 €
Alemtuzumab*		2.050,24 € 2.077,60 €	469.504,96 € 1.873.995,20 €
Best Supportive Care (erweiterte Definition)			0 €474.448,03 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>*Die Zulassung für MabCampath wurde vom Hersteller zurückgezogen. Das Medikament kann über die Firma Clinigen kostenfrei für CLL-Patienten bezogen werden. Daher sind nur die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen als Jahrestherapiekosten angegeben.</p> <p>CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

**Jahrestherapiekosten Idelalisib + Rituximab**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr beträgt 109.500 mg. Bei einer Dosis von 150 mg pro Stück werden pro Jahr 13 Packungen (N2) benötigt. Es fallen daher ohne zusätzliche GKV-Leistungen Kosten von 68.330,21 € (13 x 5.256,17 €) an.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab beträgt 7.323,75 mg pro Patient. Bei einer Dosierung von 500 mg werden pro Jahr 15 Infusionen bzw. Packungen (N1) verbraucht. Daraus ergeben sich ohne zusätzliche GKV-Leistungen Kosten von 28.300,65 € (15 x 1.886,71 €).

**Jahrestherapiekosten Bendamustin + Rituximab(B-R)**

Bei Anwendung von Bendamustin in Kombination mit Rituximab werden pro Jahr pro Patient durchschnittlich 1.587,60 mg Bendamustin verbraucht. Bei einer Packungsgröße von 5 Durchstechflaschen mit 100 mg/60 ml (N2) werden aufgerundet vier Packungen pro Jahr verbraucht. Dadurch ergeben sich für Bendamustin Kosten von 6.169,56 € (4 x 1.542,39 €) pro Patient pro Jahr.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab beträgt 5.433,75 mg. Damit werden pro Jahr 11 Infusionen bzw. Packungen verbraucht, was Kosten von 20.753,81 € (11 x 1.886,71 €) entspricht.

In der Summe betragen die Jahrestherapiekosten ohne zusätzliche GKV-Leistungen pro Patient 26.923,37 €

**Jahrestherapiekosten Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison (R-CVP)**

Bei Anwendung von Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab + Vincristin + Prednison werden pro Jahr pro Patient durchschnittlich 8.505 mg verbraucht. Es werden daher pro Jahr aufgerundet 3 Packungen (N2, 6 Durchstechflaschen zu 500 mg) verbraucht, was Kosten von 228,57 € (3 x 76,19 €) entspricht.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Vincristin in dieser Kombination liegt bei 15,90 mg pro Patient. Es wird daher pro Jahr 1 Packung (N3, 10 Durchstechflaschen mit 2 mg) verbraucht (277,32 €).

2.268 mg Prednison werden im Durchschnitt pro Jahr und Patient verbraucht. Es werden 2 N3 Packungen (N3, 100 Tabletten mit 20 mg) verbraucht, dadurch ergeben sich pro Jahr Kosten von 49,42 € (2 x 24,71 €).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in dieser Kombination liegt bei 4.252,50 mg pro Patient. Pro Jahr und Patient werden daher 9 Packungen (N1, 500 mg) verbraucht. Es entstehen Kosten von 16.980,39 € (9 x 1.886,71 €).

Ohne zusätzliche GKV-Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten in der Summe pro Patient 17.535,70 €

**Jahrestherapiekosten Rituximab**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab pro Patient beträgt 7.323,75 mg. Es werden daher pro Jahr 15 Packungen (N1, 500 mg) verbraucht. Pro Patient und Jahr betragen die Kosten ohne zusätzliche GKV-Leistungen daher 28.300,65 € (15 x 1.886,71 €).

**Jahrestherapiekosten Rituximab+Steroide**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab pro Patient in dieser Kombination beträgt 7.323,75 mg (28.300,65 €).

Der Verbrauch von Steroiden (Prednison) pro Patient pro Jahr beträgt 3.024 mg. Es werden 2 N3 Packungen (N3, 100 Tabletten mit 20 mg) verbraucht, dadurch ergeben sich pro Jahr Kosten von 49,42 € (2 x 24,71 €).

Ohne zusätzliche GKV-Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten in der Summe pro Patient 28.350,07 €

**Jahrestherapiekosten Lenalidomid**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient beträgt 6.300,00 mg. Es werden 12 Packungen (N1, 21 Hartkapseln mit 25 mg) verbraucht. Pro Patient und Jahr betragen die Kosten ohne zusätzliche GKV-Leistungen daher 89.509,44 € (12 x 7.459,12 €).

**Jahrestherapiekosten Bortezomib**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient beträgt 78,72 mg. Bei einer Dosis von 3,5 mg pro Stück werden pro Jahr 23 Packungen (N1) benötigt. Es fallen daher ohne zusätzliche GKV-Leistungen Kosten von 34.875,13 € (23 x 1.516,31 €) an.

**Jahrestherapiekosten Ofatumumab**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr beträgt 22.300,00 mg. Es werden daher aufgerundet 23 N1-Packungen pro Jahr (1.000 mg) verbraucht, was ohne zusätzliche GKV-Leistungen Kosten von 69.431,02 € (12 x 3.018,74 €) entspricht.

**Jahrestherapiekosten Best Supportive Care**

Die in Tabelle 3-26 angegebenen Kosten für Therapien, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, geben das Minimum und Maximum der Kosten an, die entstehen, wenn entweder keiner der Patienten eine der in Tabelle 3-16 aufgeführten Behandlungen erhält, oder wenn alle Patienten alle Leistungen erhalten. Auf Basis des in Tabelle 3-20 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauchs (Maximum: 365 Tage) ergeben sich pro Patient maximal die in Tabelle 3-27 angegebenen Kosten.

Tabelle 3-27: Maximale Jahrestherapiekosten für Therapien, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können

Bezeichnung der Therapie	Verbrauch (Packungen, Einheiten) pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
A01 Amphotericin B	292	18.506,96 €
A02 Pantoprazol	8	193,52 €
A04 Ondansetron	73	8.406,68 €
B01 Enoxaparin	15	3.807,60 €
B02 Eltrombopag	27	99.038,43 €
B03 Eisen	8	153,92 €
Erythrozyten	365	24.455,00 €
Thrombozyten	365	12.045,00 €
Albumin	365	113.515,00 €
H02 Dexamethason	6	727,50 €
J01 Bactrim/ Cotrimoxazol	18	218,16 €
J02 Fluconazol	4	1.563,28 €
J05 Aciclovir	73	1.511,10 €
J06 Immunglobulin human	50	79.592,00 €
L02 Megestrol	5	4.082,35 €
L03 Pegfilgrastim	17	24.743,50 €
M04 Allopurinol	4	52,20 €
M05 Alendronsäure	5	167,55 €
N01 Propofol	6	1.301,52 €
N02 Morphin	2	570,94 €
N03 Gabapentin	5	659,15 €
N05 Lorazepam	8	119,44 €
N06 Sertralin	2	66,56 €
R05 Codein	2	40,50 €
R06 Diphenhydramin	92	1.379,08 €
<b>Summe</b>		<b>403.725,13 €</b>

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu*

*bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Mit Idelalisib kommt der erste, oral verfügbare, hochselektive Inhibitor der Delta-Form der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase) auf den Markt. Durch die Neuigkeit des Präparates und Fehlen vergleichbarer Produkte in der zugelassenen Indikation können Versorgungsanteile und/oder ihre Veränderungen nur geschätzt werden.

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. Die Daten der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 zu Idelalisib verdeutlichen die Wirksamkeit von Idelalisib insbesondere bei CLL-Patienten, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind. Für diese Patientengruppe gibt es bis dato keine oder nur ungenügend Therapieoptionen. Auch werden Patienten mit einer 17p-Deletion bzw. einer TP53-Mutation als Hochrisiko-Patienten eingestuft, für die ebenfalls ein dringender Bedarf an neuen Behandlungsoptionen besteht.

Um die Marktdynamik der CLL zu bewerten, muss berücksichtigt werden, dass zeitgleich mit Idelalisib ein weiterer BCR-Signalweg-Inhibitor - Ibrutinib – im gleichen Anwendungsgebiet die positive Opinion des CHMP der europäischen Zulassungsbehörde erhalten hat. Folglich ist von einer parallelen Markteinführung auszugehen.

Idelalisib ist kontraindiziert bei einer bestehenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen sonstig enthaltenen Bestandteil [3]. Zusätzlich ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund unzureichender Daten bei der Anwendung von Idelalisib Vorsicht geboten und es wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen [3]. Dieser Aspekt führt aber nicht zum Ausschluss von Patienten(-gruppen) aus der Betrachtung.

Wie die klinischen Daten zeigten, führte eine Therapie mit Idelalisib zu Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse von 9% [36].

Aufgrund der oralen Gabe und der zunehmenden ambulanten onkologischen Versorgung wird erwartet, dass Idelalisib mehrheitlich von niedergelassenen Hämato-Onkologen verordnet werden wird. Auch wenn Angaben zu Patientenpräferenzen nicht erhoben wurden, wird vermutet, dass sich die orale Gabe bei einem gleichzeitig guten Wirksamkeits-Nebenwirkungsprofil positiv auf die Therapiewahl seitens der Patienten auswirken wird.

Basierend auf den in Abschnitt 3.2.3. dargestellten Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet geht Gilead Sciences daher im 1. Jahr (2014) von 270 Patienten aus, die Idelalisib erhalten werden. Im Jahr 2015 wird mit 730 Patienten, im Jahr 2016 mit

1.200 Patienten und im Jahr 2017 mit 1.400 Patienten gerechnet. Es wird davon ausgegangen, dass die restlichen Patienten mit Ibrutinib oder alternativen Therapieregimen behandelt werden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Basierend auf den erwarteten Versorgungsanteilen für die nächsten Jahre kommt es zu folgenden Jahrestherapiekosten – unter der Annahme gleichbleibender gesetzlicher Rabatte.

Tabelle 3-28: Entwicklung der Jahrestherapiekosten auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile

	2014	2015	2016	2017
<b>Patienten</b>	270	730	1.200	1.400
<b>Arzneimittelkosten</b>	26.090.332,20 €	70.540.527,80 €	115.957.032,00 €	135.283.204,00 €
<b>Gesamtkosten</b>	26.261.636,40 € 26.262.198,00 €	71.003.683,60 € 71.005.202,00 €	116.718.384,00 € 116.720.880,00 €	136.171.448,00 € 136.174.360,00 €

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand 01. August 2014 bzw. 15. August 2014) entnommen. Informationen zu den zusätzlichen GKV-Leistungen sowie zu den Dosierungen beruhen auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel und ausgewählten Studienpublikationen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-044 - Idelalisib zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie nach mindestens einer Vortherapie. 2014.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Regorafenib. 2014.
- [3] Gilead Sciences. Fachinformation Zydelig (Idelalisib); Stand der Information: September. 2014.
- [4] Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(26):3559-66.
- [5] Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-23.
- [6] Celgene Europe Limited. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln (Lenalidomid); Stand der Information: Februar. 2014.
- [7] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Velcade® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bortezomib); Stand der Information: Januar. 2014.
- [8] Glaxo Group Ltd. Fachinformation Arzerra® (Ofatumumab); Stand der Information: Juni. 2014.
- [9] Genzyme Europe BV. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel MabCampath (Alemtuzumab); Stand der Information: Juli. 2011.
- [10] Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2009. 2014.
- [11] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) des AOK-Bundesverbandes GbR. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Erfassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. In: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Hrsg. 2014.
- [12] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Amphotericin B 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Amphotericin B); Stand der Information: April. 2014.

- [13] ratiopharm GmbH. Fachinformation Pantoprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg (Pantoprazol); Stand der Information: Januar. 2014.
- [14] Aristo Pharma GmbH. Fachinformation: Ondansetron Aristo<sup>®</sup> (Ondansetron); Stand der Information: Juli. 2013.
- [15] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Clexane<sup>®</sup> 60 mg/80 mg/100 mg (Enoxaparin-Natrium); Stand der Information: September. 2013.
- [16] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Revolade<sup>®</sup> 25 mg, 50 mg, 75 mg Filmtabletten (Eltrombopag); Stand der Information: September. 2013. 2013.
- [17] ratiopharm GmbH. Fachinformation Eisentabletten-ratiopharm<sup>®</sup> 50mg Filmtabletten, Eisentabletten-ratiopharm<sup>®</sup> 100 mg Filmtabletten (Eisen(II)); Stand der Information: Januar. 2010.
- [18] Paeßens B. Transfusion von Blutkomponenten zum Management von chemotherapieinduzierten hämatologischen Nebenwirkungen - Analyse von Behandlungsmustern, Ressourcenverbrauch und Kosten aus der Perspektive eines deutschen Universitätsklinikums. 2008.
- [19] ratiopharm GmbH. Fachinformation Dexamethason-ratiopharm<sup>®</sup> (Dexamethason); Stand der Information: August. 2013.
- [20] ratiopharm GmbH. Fachinformation Cotrim forte-ratiopharm<sup>®</sup> 960 mg Tabletten (Cotrimoxazol); Stand der Information: März. 2014.
- [21] betapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Flucobeta<sup>®</sup> (Fluconazol); Stand der Information: April. 2013.
- [22] 1 A Pharma GmbH. Fachinformation Aciclovir - 1 A Pharma<sup>®</sup> (Aciclovir); Stand der Information: November. 2013.
- [23] Instituto Grifols SA. Fachinformation: Flebogamma DIF (Immunglobulin human); Stand der Information: August. 2012.
- [24] Swedish Orphan Biovitrum (SOBI). Fachinformation Megestat 160 mg Tabletten (Megestrolacetat); Stand der Information: Oktober. 2013.
- [25] Amgen Europe B.V. Fachinformation Neulasta<sup>®</sup> 6 mg Injektionslösung (Pegfilgrastim); Stand der Information: Mai. 2014.
- [26] ratiopharm GmbH. Fachinformation Allopurinol-ratiopharm<sup>®</sup> 100/300 mg Tabletten (Allopurinol); Stand der Information: Oktober. 2013.
- [27] 1 A Pharma GmbH. Fachinformation Alendronsäure - 1 A Pharma<sup>®</sup> 70 mg Filmtabletten (Alendronsäure als Natriumalendronat); Stand der Information: August. 2011.
- [28] Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation: Propofol 2% MCT Fresenius (Propofol); Stand der Information: Juli. 2011.
- [29] STADAPharm GmbH. Fachinformation M-STADA<sup>®</sup> (Morphin); Stand der Information: November. 2013.
- [30] HEUMANN PHARMA. Fachinformation Gabapentin Heumann (Gabapentin); Stand der Information: Juli. 2013.
- [31] Mylan dura GmbH. Fachinformation Lorazepam dura<sup>®</sup> 1 mg / 2,5 mg Tabletten (Lorazepam); Stand der Information: Dezember. 2010.
- [32] Bluefish Pharmaceuticals AB. Fachinformation Sertralin Bluefish (Sertralin); Stand der Information: September. 2013.
- [33] bene-Arzneimittel GmbH. Fachinformation talvosilen<sup>®</sup> forte Zäpfchen (1000mg Paracetamol/ 60mg Codein); Stand der Information: August. 2013.
- [34] Lauer-Taxe online. 2014; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.

- [35] Roche Pharma AG. Fachinformation MabThera<sup>®</sup> (Rituximab); Stand der Information: Mai. 2014.
- [36] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. The New England journal of medicine. 2014;370:997-1007.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nachfolgend sind die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Zydelig<sup>®</sup> 100 mg/-150 mg Filmtabletten aus der deutschen Fachinformation zum Stand der Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) vom 24. Juli 2014 dargestellt [1]. Dabei wurden die Abschnitte 4.2 – 4.7 und 4.9 der Fachinformation berücksichtigt.

#### **Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2. der Fachinformation)**

Die Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis Zydelig<sup>®</sup> beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt.

Wenn der Patient die Einnahme von Zydelig<sup>®</sup> um bis zu sechs Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt hat, sollte er die Einnahme der versäumten Dosis so bald wie möglich nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn der Patient die Einnahme um mehr als sechs Stunden versäumt hat, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

### Dosisanpassung

#### *Erhöhte Lebertransaminase-Werte*

Die Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> muss unterbrochen werden, wenn eine Erhöhung der Aminotransferasewerte des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt (Alaninaminotransferase [ALT]/Aspartataminotransferase [AST] >5 x oberer Normwert). Sobald die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind (ALT/AST ≤3 x oberer Normwert), kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn dieses Ereignis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden. Wenn dieses Ereignis erneut auftritt, muss die Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> unterbrochen werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind. Danach kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich nach Ermessen des Arztes in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

#### *Diarrhoe/Colitis*

Die Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> muss unterbrochen werden, wenn eine Diarrhoe/Colitis des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald die Diarrhoe/Colitis auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn die Diarrhoe/Colitis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

#### *Pneumonitis*

Die Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> muss unterbrochen werden, wenn ein Verdacht auf Pneumonitis besteht. Nach dem Abklingen der Pneumonitis und falls eine erneute Behandlung angebracht ist, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

#### *Exanthem*

Die Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> muss unterbrochen werden, wenn ein Exanthem des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald das Exanthem auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn das Exanthem nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre) ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Einleitung der Behandlung mit Zydelig® bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Es liegen nur unzureichende Daten vor, um Dosisempfehlungen für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu geben. Daher ist bei der Anwendung von Zydelig® in dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten und es wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zydelig® ist zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Die Filmtablette kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### **Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4. der Fachinformation)**

#### Erhöhte Transaminase-Werte

In klinischen Studien mit Idelalisib sind ALT- und AST-Erhöhungen des Schweregrads 3 und 4 (>5 x oberer Normwert) aufgetreten. Diese Laborbefunde traten in der Regel innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung auf, verliefen in der Regel asymptomatisch und waren bei Unterbrechung der Anwendung reversibel. Die meisten Patienten nahmen die Anwendung mit einer niedrigeren Dosierung wieder auf, ohne dass dieses Ereignis erneut auftrat (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die ALT-, AST- und Gesamtbilirubin-Werte müssen bei allen Patienten alle zwei Wochen in den ersten drei Behandlungsmonaten bestimmt werden, danach wenn klinisch angezeigt. Wenn eine Erhöhung der ALT- und/oder AST-Werte des Schweregrads 2 oder höher auftritt, müssen die Patienten wöchentlich überwacht werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind.

### Diarrhoe/Colitis

Fälle von schwerer Colitis, die in Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen, traten relativ spät (mehrere Monate) nach Behandlungsbeginn auf. Diese Fälle gingen zuweilen mit einer schnellen Verschlechterung einher, klangen jedoch innerhalb weniger Wochen nach Unterbrechung der Anwendung und zusätzlicher symptomatischer Behandlung (z. B. antiinflammatorische Wirkstoffe wie enteral angewendetes Budesonid) wieder ab.

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Behandlung von Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung in der Vorgeschichte vor.

### Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Idelalisib gemeldet. Patienten mit schwerwiegenden pulmonalen Ereignissen, die nicht auf eine konventionelle antimikrobielle Therapie ansprechen, sollten auf eine arzneimittelinduzierte Pneumonitis untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Pneumonitis sollte die Therapie mit Idelalisib unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden. Bei einer mittelgradigen oder schweren symptomatischen Pneumonitis muss die Behandlung abgebrochen werden.

### Cytochrome P450 (CYP)3A-Induktoren

Die Idelalisib-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Carbamazepin verringert sein. Da eine Verringerung der Plasmakonzentration von Idelalisib zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zydelig® mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### CYP3A-Substrate

Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Daher besteht für Idelalisib die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden, was zu einer erhöhten Serumkonzentration des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln muss die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib mit CYP3A-Substraten mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam) sollte vermieden werden. Wenn möglich, sollten andere Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber einer CYP3A4 Hemmung sind.

### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Exposition bei dieser

Patientenpopulation erhöht ist, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Es wurden keine Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung in die klinischen Studien mit Idelalisib eingeschlossen. Bei der Anwendung von Zydelig® in dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten.

#### Chronische Hepatitis

Idelalisib wurde bei Patienten mit chronischer, aktiver Hepatitis, einschließlich viraler Hepatitis, nicht untersucht. Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Zydelig® bei Patienten mit aktiver Hepatitis.

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Idelalisib und einen Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden, da derzeit nicht bekannt ist, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt.

#### Sonstige Bestandteile (Idelalisib 100 mg)

Zydelig® enthält den Azofarbstoff Gelborange S (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Idelalisib wird hauptsächlich durch Aldehydoxidase metabolisiert und in geringerem Maße durch CYP3A und Glucuronidierung (UGT1A4). Sein Hauptmetabolit ist GS-563117, der pharmakologisch inaktiv ist. Idelalisib und GS-563117 sind Substrate des Permeability Glycoprotein (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

#### Auswirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Idelalisib

##### *CYP3A-Induktoren*

In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 150 mg Idelalisib und Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Verminderung der Area Under the Curve (AUC)<sub>inf</sub> von Idelalisib um ~75%. Die gleichzeitige Anwendung von Zydelig® mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin sollte vermieden werden, da dies zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

##### *CYP3A/P-gp-Inhibitoren*

In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Idelalisib und Ketoconazol (einem starken CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitor) in einer Dosierung von 400 mg einmal täglich zu einer Zunahme der C<sub>max</sub> von Idelalisib um 26% und der AUC<sub>inf</sub> um 79%. Bei der Anwendung mit einem

CYP3A/P-gp-Inhibitor wird eine initiale Dosisanpassung von Idelalisib als nicht notwendig erachtet. Eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen wird jedoch empfohlen.

### Auswirkung von Idelalisib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

#### *CYP3A-Substrate*

Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A-Inhibitor. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) zu einer Zunahme der  $C_{max}$  von Midazolam um ~140% und der  $AUC_{inf}$  um ~440% infolge der CYP3A-Hemmung durch GS-563117. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und CYP3A-Substraten kann zu einer erhöhten systemischen Exposition der CYP3A-Substrate führen und deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärken oder verlängern. Da die CYP3A4-Hemmung *in vitro* irreversibel war, ist zu erwarten, dass es nach Beendigung der Anwendung von Idelalisib mehrere Tage dauert, bis sich die Enzymaktivität normalisiert hat. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind, sind in Tabelle 3-29 aufgeführt („↑“ bedeutet einen Anstieg). Diese Liste ist nicht vollständig und soll lediglich als Orientierung dienen. Im Allgemeinen muss die Fachinformation des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-29: Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und anderen Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
<b>ALPHA-1-ADRENOZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Alfuzosin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Alfuzosin angewendet werden.
<b>ANALGETIKA</b>		
Fentanyl, Alfentanil, Methadon, Buprenorphin/Naloxon	↑ Serumkonzentration	Es wird eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen (z. B. Atemdepression, Sedierung) empfohlen.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Amiodaron, Chinidin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Amiodaron oder Chinidin angewendet werden.
Bepridil, Disopyramid, Lidocain	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
<b>KREBSMEDIKAMENTE</b>		
Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit dieser Krebsmedikamente empfohlen.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Dabigatran, Rivaroxaban, Warfarin	↑ Serumkonzentration	Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung und nach dem Absetzen der Behandlung mit Idelalisib die Internationale Normalisierte Ratio (INR) zu überwachen.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin	↑ Serumkonzentration	Die Arzneimittelkonzentration des Antikonvulsivums sollte überwacht werden.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Trazodon	↑ Serumkonzentration	Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.
<b>ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT</b>		
Colchicin	↑ Serumkonzentration	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Idelalisib sollte bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>		
Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nifedipin, Nicardipin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkung und der Nebenwirkungen empfohlen.
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
<b>Antimykobakterielle Wirkstoffe</b>		
Rifabutin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis empfohlen.
<b>Hepatitis-C-Virus (HCV)-Proteaseinhibitoren</b>		
Boceprevir, Telaprevir	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
<b>Makrolid-Antibiotika</b>		
Clarithromycin, Telithromycin	↑ Serumkonzentration	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] von 60-90 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Clarithromycin erforderlich. Bei Patienten mit einer CrCl < 90 ml/min wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei Patienten mit einer CrCl < 60 ml/min sollte ein anderes Antibiotikum in Betracht gezogen werden.  Bei Telithromycin wird eine klinische Überwachung empfohlen.
<b>ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
Quetiapin, Pimozid	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Quetiapin oder Pimozid angewendet werden.  Es können andere Arzneimittel wie z. B. Olanzapin in Betracht gezogen werden.
<b>ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	↑ Serumkonzentration	Vorsicht ist geboten und die Patienten müssen eng auf eine Bosentan-bedingte Toxizität überwacht werden.
<b>MUTTERKORNALKALOIDE</b>		
Ergotamin, Dihydroergotamin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Ergotamin oder Dihydroergotamin angewendet werden.
<b>MITTEL ZUR VERBESSERUNG DER GASTROINTESTINALEN MOTILITÄT</b>		
Cisaprid	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Cisaprid angewendet werden.
<b>GLUKOKORTIKOIDE</b>		
Inhalativ/nasal angewendete Kortikosteroide: Budesonid, Fluticason	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Oral angewendetes Budesonid	↑ Serumkonzentration	Es wird eine klinische Überwachung auf verstärkte Anzeichen/Symptome der Kortikosteroid-Wirkungen empfohlen.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
<b>Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A (HMG-COA)-REDUKTASEHEMMER</b>		
Lovastatin, Simvastatin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Lovastatin oder Simvastatin angewendet werden.
Atorvastatin	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine niedrigere Anfangsdosis von Atorvastatin kann in Betracht gezogen werden. Alternativ kann auch eine Umstellung auf Pravastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin in Betracht gezogen werden.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus	↑ Serumkonzentration	Eine therapeutische Überwachung wird empfohlen.
<b>INHALATIVE BETA-AGONISTEN</b>		
Salmeterol	↑ Serumkonzentration	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Idelalisib wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie, führen.
<b>PHOSPHODIESTERASE-HEMMER</b>		
Sildenafil	↑ Serumkonzentration	Bei pulmonaler arterieller Hypertonie:  Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Sildenafil angewendet werden.
Tadalafil	↑ Serumkonzentration	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tadalafil und Idelalisib ist Vorsicht geboten, einschließlich der Erwägung einer Dosisreduktion.
Sildenafil, Tadalafil	↑ Serumkonzentration	Bei erektiler Dysfunktion:  Bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil mit Idelalisib ist besondere Vorsicht geboten und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, verbunden mit einer verstärkten Überwachung unerwünschter Ereignisse.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Midazolam (oral angewendet), Triazolam	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Midazolam (oral angewendet) oder Triazolam angewendet werden.
Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Zolpidem	↑ Serumkonzentration	Eine Überwachung der Konzentrationen der Sedativa/Hypnotika wird empfohlen und eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden.

### *CYP2C8-Substrate*

*In vitro* wirkte Idelalisib sowohl hemmend als auch induzierend auf CYP2C8. Es ist jedoch nicht bekannt, ob sich diese Wirkung auf CYP2C8-Substrate auf die *In vivo*-Situation übertragen lässt. Vorsicht ist geboten, wenn Zydelig<sup>®</sup> zusammen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate von CYP2C8 sind (Paclitaxel), angewendet wird.

### *Substrate induzierbarer Enzyme (z. B. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und UGT)*

*In vitro* induzierte Idelalisib mehrere Enzyme, und ein Risiko für eine verminderte Exposition sowie eine dadurch verminderte Wirksamkeit der Substrate induzierbarer Enzyme wie CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und UGT kann nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Zydelig<sup>®</sup> zusammen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate dieser Enzyme sind (Warfarin, Phenytoin, S-Mephenytoin), angewendet wird.

### *BCRP, Organic anion-transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 und P-gp-Substrate*

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Idelalisib 150 mg zweimal täglich bei gesunden Probanden führte zu vergleichbaren Expositionen für Rosuvastatin (AUC 90%-KI: 87; 121) und Digoxin (AUC 90%-KI: 98; 111), was darauf hinweist, dass es zu keiner klinisch bedeutsamen Hemmung von BCRP, OATP1B1/1B3 oder systemischem P-gp durch Idelalisib kommt. Das Risiko für eine P-gp Hemmung im Gastrointestinaltrakt, die zu einer erhöhten Exposition der für intestinales P-gp empfindlichen Substrate wie Dabigatranetexilat führen kann, kann nicht ausgeschlossen werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Untersuchungen an Tieren zeigen, dass Idelalisib den Fetus schädigen kann. Frauen sollten während der Einnahme von Zydelig<sup>®</sup> und bis zu einem Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter

während der Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> und einen Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt. Daher sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, zusätzlich eine Barriere methode als zweite Verhütungsmethode anwenden.

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Anwendung von Zydelig<sup>®</sup> während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idelalisib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> unterbrochen werden.

### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Idelalisib auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen auf das Potential für schädliche Auswirkungen von Idelalisib auf die Fertilität und die fetale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Zydelig<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Im Fall einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen von Toxizität (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosis mit Zydelig<sup>®</sup> umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden*

*Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIB des EPAR ist Zydelig<sup>®</sup> auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung anzuwenden. In der Fachinformation ist dazu im Abschnitt 4.2 beschrieben: „Die Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist“ [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung für Zydelig<sup>®</sup> 100 mg/-150 mg Filmtabletten gemäß EPAR sind nachfolgend aufgeführt [1].

Tabelle 3-30: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Erhöhung der Transaminasen
	Schwere Diarrhoe/Colitis
	Pneumonitis
	Neutropenie
	Exanthem
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität
	Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP3A-Induktoren
	Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP3A-Substraten
	Photosensitivität
	Hautkrebs
<b>Fehlende Informationen</b>	Entwicklung von Arzneimittelresistenzen
	Karzinogenität
	Langzeitsicherheit
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
	Sicherheit bei Patienten mit chronischer, aktiver viraler Hepatitis
	Sicherheit bei Patienten mit einer begleitenden Immunisierung
	Immunologische Effekte und Autoimmunität
	Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen
	Sicherheit bei stillenden Müttern
	Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Kontrazeptivum

Tabelle 3-31 listet die geplanten klinischen Studien im Rahmen eines pädiatrischen Prüfkonzepts (PIP) um die Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik (PK) von Zydelig® bei Jugendlichen und Kindern und zusätzliche nichtklinische Pharmakovigilanzaktivitäten zu beurteilen.

Tabelle 3-31: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

<b>Studie/Titel</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)</b>
<b>Kategorie 1 (Interventionelle Studien)</b>				
Studie GS-US-312-0116 (Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, zweiarmige Studie der Phase 3 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib (GS-1101) in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Rituximab + Placebo bei Patienten mit rezidivierender chronischer lymphozytärer Leukämie)	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® + Rituximab bei Personen mit rezidivierender CLL	Langzeitsicherheit und Wirksamkeit	Laufend	Dezember 2014
Studie GS-US-312-0117 (Doppelblinde Verlängerungsstudie der Phase 3 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei unterschiedlichen Dosen des Monopräparates Idelalisib (GS-1101) für bisher behandelte chronische lymphozytäre Leukämie [Begleitstudie zu Studie GS-US-312-0116])	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® + Rituximab bei Personen mit rezidivierender CLL	Langzeitsicherheit und Wirksamkeit	Laufend	Q4 2017
Studie 101-09 Phase 2 Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von CAL-101 bei Patienten mit indolentem B-Zellen-Non-Hodgkin-Lymphom, refraktär zu Rituximab und alkylierenden Substanzen	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig®-Monotherapie bei Personen mit refraktärem iNHL	Langzeitsicherheit und Wirksamkeit	Laufend	Dezember 2015

<b>Studie/Titel</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)</b>
Studie 101-99 Verlängerungsstudie zur Bestimmung der Sicherheit und Dauer der klinischen Aktivität von CAL-101 bei Patienten mit hämatologischen Tumoren)	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig®-Monotherapie bei Personen mit refraktärem iNHL	Langzeitsicherheit und Wirksamkeit	Laufend	Q3 2017
<b>Kategorie 3 (Interventionelle Studien)</b>				
BP-US-313-0128 - Nicht randomisierte, multizentrische, Multidosis Open-Label-Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik und Verträglichkeit von Idelalisib bei Kindern und Jugendlichen von 1 bis unter 18 Jahren mit einem rezidivierendem oder refraktär ausgereiftem B-Zellen-Neoplasma	Zur Beurteilung der Pharmakokinetik und Verträglichkeit von Zydelig® bei Kindern und Jugendlichen	Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Geplant	Verschoben
BP-US-313-0129 - Randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Idelalisib in Kombination zum Therapiestandard der Chemotherapie mit mehreren Substanzen bei Kindern und Jugendlichen von 1 bis unter 18 Jahren mit einem rezidivierendem oder refraktär ausgereiftem B-Zellen-Neoplasma	Zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® bei Kindern und Jugendlichen	Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Geplant	Verschoben

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Studie 101-08 Einarmige Studie der Phase 2 zur Bestimmung der Sicherheit und klinischen Aktivität von CAL-101 in Kombination mit Rituximab bei älteren Patienten mit vorher unbehandelter chronischer lymphozytärer Leukämie oder kleinem lymphozytärem Lymphom	Zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® in Kombination mit Rituximab bei unbehandelten älteren Personen mit CLL	Langzeitsicherheit und weiterer Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation	Laufend	Q4 2017
Studie 101-07 Phase 1 Studie zur Bestimmung der Sicherheit und klinischen Aktivität von CAL-101 in Kombination mit Chemotherapeutika und Anti-CD20 mAb bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem, indolentem B-Zellen-Non-Hodgkin Lymphom, Mantelzell-Lymphom oder chronischer lymphozytärer Leukämie	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® bei Personen mit rezidivierendem / refraktärem iNHL und CLL	Langzeitsicherheit und weiterer Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation	Laufend	Q3 2017
In vivo Interaktionsstudie (Induktionsstudie) mit oralem Kontrazeptivum	Zur Beurteilung des Effekts des gleichzeitig verabreichten Zydelig® auf die Pharmakokinetik eines repräsentativen oralen Kontrazeptivums	Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Kontrazeptivum	Geplant	Februar 2015 (Durchführbarkeitsbericht und Vorschlag des Studiendesigns)
<b>Kategorie 3 (Nichtklinische Studien)</b>				
AD-312-2030- Weitere Studien zur humanen Enzymologie der Zydelig®-Oxidation	Bestimmung des Einflusses der Aldehydoxidase auf den Metabolismus von Zydelig®	Arzneimittelwechselwirkungen mit Aldehydoxidase	Geplant	Dezember 2014

<b>Studie/Titel</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)</b>
AD-312-2029 – In vitro Bewertung von GS-1101 als Substrat der humanen OATP1B1 und OATP1B3 Transporter über einen weiten Konzentrationsbereich	Bestimmung der OATP1B1 und OATP1B3 Substratcharakteristika von Zydelig®	Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von Transportproteinen	Geplant	Dezember 2014
TX-312-2017 - Eine 2 Jahre dauernde orale (Magen- oder Schlundsonde) Karzinogenitätsstudie von Idelalisib in Sprague-Dawley-Ratten	Beurteilung der Karzinogenität bei Therapie mit Zydelig®	Karzinogenität	Laufend	Q2 2017
Studie TX-312-2019 – 26-Wochen Karzinogenitäts- und Toxikokinetikstudie mit Idelalisib, oral durch Magen- oder Schlundsonde verabreicht bei RasH2 [001178-T (hemizygot), CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic] Mäusen	Beurteilung der Karzinogenität bei Therapie mit Zydelig®	Karzinogenität	Geplant	Q2 2017
TX-312-2018 - Orale 4-Wochen Toxizitäts- und toxikokinetische Studie von Idelalisib zur Dosisfindung, oral durch Magen- oder Schlundsonde verabreicht bei 001178-W (Wildtyp) RasH2 Mäusen	Bestimmung der Sicherheit des humanen Hauptmetaboliten GS-563117	Fehlende Informationen	Laufend	Q4 2014
PC-312-2016 – Radioliganden-Bindungstest mit GS-563117	Bestimmung der Sicherheit des humanen Hauptmetaboliten GS-563117	Fehlende Informationen	Laufend	Q4 2014
Zahlreiche Studien – Mechanistische Studien zum Effekt von Idelalisib auf die Immunfunktion	Beurteilung von Daten zu immunologischen Effekten und Autoimmunität	Immunologische Effekte und Autoimmunität	Geplant	März 2015

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Studien zum Wirkmechanismus der Resistenzentwicklung für CLL (Proben werden von abgeschlossenen und laufenden Studien gesammelt: GS-312-0116, GS-312-0117 und GS-312-0119) und iNHL	Untersuchung des Arzneimittel-resistenz-mechanismus mit Zydelig®	Entwicklung von Arzneimittelresistenz	Begonnen	Dezember 2014 (CLL) Zu bestimmen (iNHL)
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; OATP: Organic anion-transporting polypeptide				

### Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Tabelle 3-32: Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Erhöhung der Transaminasen	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“, enthält Angaben zur Dosisanpassung bei erhöhten Lebertransaminasen:</p> <p>„Die Behandlung mit Zydelig® muss unterbrochen werden, wenn eine Erhöhung der Aminotransferasewerte des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt (Alaninaminotransferase [ALT]/Aspartataminotransferase [AST] &gt;5 x oberer Normwert). Sobald die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind (ALT/AST ≤3 x oberer Normwert), kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.</p> <p>Wenn dieses Ereignis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden.</p> <p>Wenn dieses Ereignis erneut auftritt, muss die Behandlung mit Zydelig® unterbrochen werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind. Danach kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich nach Ermessen des Arztes in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).“</p> <p>In Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, wird angegeben:            „In klinischen Studien mit Idelalisib sind ALT- und AST-Erhöhungen des Schweregrads 3 und 4 (&gt;5 x oberer Normwert) aufgetreten. Diese Laborbefunde traten in der Regel innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung auf, verliefen in der Regel asymptomatisch und waren bei Unterbrechung der Anwendung reversibel. Die meisten Patienten nahmen die Anwendung mit einer niedrigeren Dosierung wieder auf, ohne dass dieses Ereignis erneut auftrat (siehe Abschnitt 4.2). Die ALT-, AST- und Gesamtbilirubin-Werte müssen bei allen Patienten alle 2 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten bestimmt werden, danach wenn klinisch angezeigt. Wenn eine Erhöhung der ALT- und/oder AST-Werte des Schweregrads 2 oder höher auftritt, müssen die Patienten wöchentlich überwacht werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind.“</p> <p>In Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, werden „erhöhte Transaminasen“ als eine sehr häufige (≥10%) Nebenwirkung angegeben.</p>	
Schwere Diarrhoe/Colitis	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“, enthält Angaben zur Dosisanpassung bei Diarrhoe:            „Die Behandlung mit Zydelig® muss unterbrochen werden, wenn eine Diarrhoe/Colitis des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald die Diarrhoe/Colitis auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn die Diarrhoe/Colitis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8).“</p> <p>In Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, wird angegeben:            „Fälle von schwerer Diarrhoe Colitis (gemeldet als Diarrhoe und/oder Colitis des Schweregrads 3 oder 4), die möglicherweise in Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen, traten relativ spät (mehrere Monate) nach Behandlungsbeginn auf und klangen innerhalb weniger Wochen nach Unterbrechung der Anwendung und zusätzlicher symptomatischer Behandlung (z. B. antiinflammatorische Wirkstoffe wie enteral angewendetes Budesonid) wieder ab.</p> <p>In Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen, wird „Diarrhoe/Colitis“ als eine sehr häufige (≥10%) Nebenwirkung angegeben.</p>	Keine
Pneumonitis	Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“, gibt an:	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>„Die Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> muss unterbrochen werden, wenn ein Verdacht auf Pneumonitis besteht. Nach dem Abklingen der Pneumonitis und falls eine erneute Behandlung angebracht ist, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).“</p> <p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an:</p> <p>„Fälle von Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Idelalisib gemeldet. Patienten mit schwerwiegenden pulmonalen Ereignissen, die nicht auf eine konventionelle antimikrobielle Therapie ansprechen, sollten auf eine arzneimittelinduzierte Pneumonitis untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Pneumonitis sollte die Therapie mit Idelalisib unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden. Bei einer mittelgradigen oder schweren symptomatischen Pneumonitis muss die Behandlung abgebrochen werden.“</p> <p>In Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, wird „Pneumonitis“ als eine häufige (<math>\geq 1\%</math>) Nebenwirkung angegeben.</p>	
Neutropenie	In der Fachinformation, Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, wird „Neutropenie“ als eine sehr häufige ( $\geq 10\%$ ) Nebenwirkung angegeben.	Keine
Exanthem	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“, gibt an:</p> <p>„Die Behandlung mit Zydelig<sup>®</sup> muss unterbrochen werden, wenn ein Exanthem des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald das Exanthem auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn das Exanthem nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8).“</p> <p>In Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, wird „Exanthem“ als eine sehr häufige (<math>\geq 10\%</math>) Nebenwirkung für alle Schweregrade und häufig (<math>\geq 1</math> bis <math>\leq 10\%</math>) für Schweregrad <math>\geq 3</math> angegeben.</p> <p>Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, gibt an:</p> <p>„Exantheme waren in der Regel von leichter bis mittelgradiger Ausprägung und führten selten zu einem Behandlungsabbruch. In Studie 312-0116 trat bei 13,6% der</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Patienten, die Idelalisib + Rituximab erhielten, und bei 5,6% der Patienten, die Placebo + Rituximab erhielten, ein Exanthem auf (gemeldet als exfoliative Dermatitis, Exanthem/Hautausschlag, makulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem und juckendes Exanthem). Bei diesen Patienten trat bei 2,7%, die Idelalisib + Rituximab erhielten, und bei 0 Patienten, die Placebo + Rituximab erhielten, ein Exanthem des Schweregrads 3 auf, während bei keinem Patienten ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 4 auftrat. Eine Behandlung (z. B. mit topischen und/oder oralen Steroiden, Diphenhydramin) des Exanthems sowie die Unterbrechung der Anwendung von Zydelig® in schweren Fällen führten in der Regel zum Abklingen des Exanthems.“</p>	
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
<p>Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität</p>	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an:</p> <p>„Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Idelalisib und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten zusätzlich eine Barriermethode als zweite Verhütungsmethode anwenden, da derzeit nicht bekannt ist, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt.“</p> <p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.6, „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“, gibt an:</p> <p>„Frauen im gebärfähigen Alter:</p> <p>Untersuchungen an Tieren zeigen, dass Idelalisib den Fetus schädigen kann. Frauen sollten während der Einnahme von Zydelig® und bis zu 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zydelig® und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt. Daher sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, zusätzlich eine Barriermethode als zweite Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>Schwangerschaft: Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Zydelig® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten,</p>	<p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>wird nicht empfohlen.</p> <p>Fertilität: Es liegen keine Daten zur Wirkung von Idelalisib auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen auf das Potential für schädliche Auswirkungen von Idelalisib auf die Fertilität und die fetale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).“</p> <p>Abschnitt 5.3, „Präklinische Daten zur Sicherheit“, gibt unter „Reproduktions- und Entwicklungstoxizität“ an:          „In einer embryo-fetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden eine erhöhte Häufigkeit von Abgängen nach der Implantation, Fehlbildungen (Fehlen der kaudalen Wirbel und in einigen Fällen auch der sakralen Wirbel), skelettale Anomalien und geringeres fetales Körpergewicht beobachtet. Fehlbildungen wurden bei Expositionen, die mindestens dem 12-fachen der Exposition beim Menschen auf Grundlage der Area Under the Curve (AUC) entsprachen, beobachtet. Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung bei einer zweiten Spezies wurden nicht untersucht.</p> <p>Eine Degeneration der Samenkanälchen in den Hoden wurde in Studien, die 2 bis 13 Wochen dauerten, nach wiederholter Gabe bei Hunden und Ratten beobachtet, aber nicht in Studien, die 26 Wochen und länger dauerten. In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten wurde ein vermindertes Gewicht der Nebenhoden und Hoden festgestellt. Es wurden jedoch keine unerwünschten Wirkungen auf Paarungs- oder Fertilitätsparameter und keine Störung oder Verlust der Spermatogenese festgestellt. Die Fertilität weiblicher Ratten wurde nicht beeinflusst.“</p>	
Arzneimittelwechselwirkungen mit Cytochrom P450 (CYP)3A-Induktoren	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an: „CYP3A-Induktoren: Die Idelalisib-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) oder Carbamazepin verringert sein. Da eine Verringerung der Plasmakonzentration von Idelalisib zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zydelig® mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).“</p> <p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.5, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, empfiehlt die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib mit starken CYP3A-Induktoren zu vermeiden:          „CYP3A-Induktoren: In einer klinischen</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 150 mg Idelalisib und Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Verminderung der $AUC_{inf}$ von Idelalisib um ~75%. Die gleichzeitige Anwendung von Zydelig® mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin sollte vermieden werden, da dies zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann (siehe Abschnitt 4.4).“	
Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP3A-Substraten	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an:</p> <p>„Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Daher besteht für Idelalisib die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln muss die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden.</p> <p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.5, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, empfiehlt, vorsichtig zu sein wenn Zydelig® gleichzeitig mit CYP3A-Substraten angewendet wird: „CYP3A-Substrate: Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A-Inhibitor. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) zu einer Zunahme der <math>C_{max}</math> von Midazolam um ~140% und der <math>AUC_{inf}</math> um ~440% infolge der CYP3A-Hemmung durch GS-563117. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und CYP3A-Substraten kann zu einer erhöhten systemischen Exposition der CYP3A-Substrate führen und deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärken oder verlängern. Da die CYP3A4-Hemmung <i>in vitro</i> irreversibel war, ist zu erwarten, dass es nach Beendigung der Anwendung von Idelalisib mehrere Tage dauert, bis sich die Enzymaktivität normalisiert hat. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind, sind in Tabelle 1 aufgeführt („↑“ bedeutet einen Anstieg). Diese Liste ist nicht vollständig und soll lediglich als Orientierung dienen. Im Allgemeinen muss die Fachinformation des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.3).“</p>	Keine
Photosensitivität	Die Fachinformation, Abschnitt 5.3, „Präklinische Daten zur	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Sicherheit“, gibt an: „Die Untersuchung des phototoxischen Potentials in der Mausembryo-Fibroblasten-Zelllinie BALB/c 3T3 ergab aufgrund der Zytotoxizität des <i>In-vitro</i> -Tests keine schlüssigen Ergebnisse für Idelalisib. Der Hauptmetabolit GS-563117 kann eine Phototoxizität verstärken, wenn die Zellen gleichzeitig UVA-Licht ausgesetzt werden. Es besteht das hypothetische Risiko, dass Idelalisib mittels seines Hauptmetaboliten GS-563117 bei behandelten Patienten eine Photosensitivität verursachen kann. Die derzeit vorliegenden Daten aus klinischen Studien geben keinen Anlass zur Annahme einer Photosensitivität.“	
Hautkrebs	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
<b>Fehlende Information</b>		
Entwicklung von Arzneimittelresistenzen	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Karzinogenität	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Langzeitsicherheit	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, gibt an: „Bei Einleitung der Behandlung mit Zydelig® bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Da die Langzeitanwendung von Idelalisib bei Krebspatienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht worden ist, ist bei der Anwendung von Zydelig® in dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten.“ Die Fachinformation, Abschnitt 4.4 gibt an: „Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen. Es wurden keine Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung in die klinischen Studien mit Idelalisib eingeschlossen. Bei der Anwendung von Zydelig® in dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten.“  Die Fachinformation, Abschnitt 5.2 gibt an: „Eine Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Idelalisib wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung durchgeführt. Nach einer Einzeldosis von 150 mg war die AUC von Idelalisib (gesamtes, d. h. gebundenes und ungebundenes) bei mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung ~ 60% höher als bei gematchten Kontrollen. Die AUC von	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	(ungebundenem) Idelalisib war nach Berücksichtigung der unterschiedlichen Proteinbindung bei mittelgradiger Funktionsstörung um ~ 80% und bei schwerer Funktionsstörung um ~ 152% höher als bei gematchten Kontrollen.“	
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, gibt an: „Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).“</p> <p>Die Fachinformation, Abschnitt 5.2, gibt an: „Eine Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Idelalisib wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance [CrCl] von 15-29 ml/min) durchgeführt. Nach einer Einzeldosis von 150 mg wurden bei den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden keine klinisch relevanten Veränderungen der Idelalisib- oder GS-563117-Exposition festgestellt.“</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten mit chronischer, aktiver viraler Hepatitis	<p>Die Fachinformation gibt unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ an: „Virale Hepatitis: Idelalisib wurde bei Patienten mit chronischer, aktiver viraler Hepatitis nicht untersucht. Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Zydelig® bei Patienten mit aktiver viraler Hepatitis.“</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten mit einer begleitenden Immunisierung	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Immunologische Effekte und Autoimmunität	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, gibt unter „Kinder und Jugendliche“ an: „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“</p>	Keine
Sicherheit bei stillenden Müttern	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.6, gibt unter „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ an: „Es ist nicht bekannt, ob Idelalisib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zydelig® verzichtet werden soll/die Behandlung mit Zydelig® zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.“</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Kontrazeptivum	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an:</p> <p>„Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Idelalisib und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden, da derzeit nicht bekannt ist, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt.“</p> <p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.6, gibt unter „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ an:</p> <p>„Untersuchungen an Tieren zeigen, dass Idelalisib den Fetus schädigen kann. Frauen sollten während der Einnahme von Zydelig® und bis zu 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zydelig® und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt. Daher sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden.“</p>	Keine

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Angaben über die Inhalte der Fachinformation für Zydelig® hinaus.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, dem EPAR und dem RMP entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] European Medicines Agency (EMA). Vorläufiger CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
- [2] Gilead Sciences. Fachinformation Zydelig (Idelalisib); Stand der Information: September. 2014.