

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

*Idelalisib (Zydelig<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 3 B**

*Refraktäres Follikuläres Lymphom*

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>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	100

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht über die für die vorliegende Nutzenbewertung bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib .....	11
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation .....	17
Tabelle 3-3: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index) - Faktoren.....	19
Tabelle 3-4: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index) - Score .....	19
Tabelle 3-5: Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires (GELF)-Kriterien .....	20
Tabelle 3-6: Neuerkrankungen an FL (C82) im Jahr 2010 in Deutschland .....	29
Tabelle 3-7: 1- und 5-Jahresprävalenz des NHL (C82-C85) im Jahr 2010 in Deutschland ....	31
Tabelle 3-8: Ableitung der Prävalenz für FL als prozentualer Anteil der NHL .....	31
Tabelle 3-9: Fortschreibung der Erkrankungszahlen für NHL in Deutschland für 2014.....	32
Tabelle 3-10: 1- und 5-Jahresprävalenzen der NHL in Deutschland in den Jahren 2004-2010.....	32
Tabelle 3-11: Errechnete 1- und 5-Jahresprävalenz der NHL in Deutschland in den Jahren 2015-2021 und Prognose für FL .....	33
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	34
Tabelle 3-13: Ableitung der Zielpopulation in der Bevölkerung bzw. in der GKV .....	36
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-15: Wirkstoffklassen, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können .....	44
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-19: Mögliche Bestandteile Best Supportive Care - Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient .....	50
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	60
Tabelle 3-23: Prämedikation und Prophylaxe- Kosten pro Anwendung .....	61

Tabelle 3-24: 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).....	62
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	65
Tabelle 3-26: Maximale Jahrestherapiekosten für Therapien, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.....	67
Tabelle 3-27: Änderung der Jahrestherapiekosten durch die erwarteten Versorgungsanteile.....	69
Tabelle 3-28: Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und anderen Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind .....	77
Tabelle 3-29: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken .....	84
Tabelle 3-30: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan.....	85
Tabelle 3-31: Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung .....	91

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Therapie des folliculären Lymphoms .....	22
Abbildung 2: Steigender medizinischer Bedarf mit jeder weiteren Therapielinie.....	24
Abbildung 3: Abnehmende Lebensqualität mit fortschreitender Erkrankung .....	24
Abbildung 4: Einfluss der PI3-Kinase auf verschiedene Signalwege in B-Zell- Erkrankungen .....	26
Abbildung 5: Altersverteilung des FL bei Männern (blau) und Frauen (rot) in Deutschland 2010.....	30
Abbildung 6: Inzidenz Jahresverteilung (Fallzahlen) 2005-2010 für Männer (blau), Frauen (rot) und Gesamt (schwarz) aller Altersklassen (0-85+) für das FL .....	30

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AST	Aspartataminotransferase
AZ	Allgemeinzustand
BCR	B-Zell-Rezeptor
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristine + Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomographie
CVP	Cyclophosphamid + Vincristine + Prednison
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Europa-Standard
EU	Europäische Union
FC	Fludarabin + Cyclophosphamid
FCM	Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron
FCM-R	Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab
FC-R	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab

FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
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
IU	International Unit
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MCP	Mitoxantron + Chlorambucil + Prednison
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
OATP	Organic anion-transporting polypeptide
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PI3-Kinase	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PIP	Paediatric Investigation Plan (pädiatrisches Prüfkonzept)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	Permeability Glycoprotein
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
R.E.A.L.	Revised-European-American-Lymphoma
RIT	Radioimmuntherapie
RKI	Robert Koch-Institut

SGB V	Sozialgesetzbuch V
SLL	Small lymphocytic lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
SZT	Stammzelltransplantation
TE	Transfusionseinheit
VerfO	Verfahrensordnung
w&w	Watch and Wait
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WSR	Welt-Standard
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® ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist [1].

Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht der geführten Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird für das vorliegende Anwendungsgebiet Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) herangezogen.

### 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 und 25. Juli 2014 fanden Beratungsgespräche zum Thema der ZVT mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit den Vorgangsnummern 2014-B-015 und 2014-B-45 statt. Hintergrund hierfür waren sich abzeichnende Änderungen im Zulassungstext. Basierend auf dem zum damaligen Zeitpunkt angenommenen Zulassungstext wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende ZVT vom G-BA bestimmt:

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

<b>Indikation: <u>refraktäres Follikuläres Lymphom</u></b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</b>
Teilpopulation 1: Refraktäre Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist	Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus; (sowie unter Beachtung der Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-label Use))
Teilpopulation 2: Refraktäre Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	Best Supportive Care

In seiner Begründung spezifiziert der G-BA hierzu weiter, dass es sich bei der Patientengruppe, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, um Patienten in der Zweitlinientherapie handelt. Im Falle der Refraktärität auf mehrere Wirkstoffklassen

(Alkylanzien, Antimetabolite, anti-CD20 Antikörper) gibt es keine evidenzbasierte Rationale für weitere Therapieversuche. Diese Patienten gelten als austherapiert [2].

*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.*

Da mit dem finalen Zulassungstext von Idelalisib eindeutig festgelegt wurde, dass Idelalisib erst ab der Drittlinie eingesetzt werden darf, wird Teilpopulation 1 nicht mehr über die Zulassung von Idelalisib abgedeckt. Folglich wird im Weiteren für die Nutzenbewertung ausschließlich Teilpopulation 2 mit der ZVT BSC dargestellt.

Aus vorstehender Beschreibung der Patientenpopulation sowie aus der vom G-BA abgeleiteten ZVT BSC wird deutlich, dass für diese Patienten keine „klassische“ Therapie nach den Kriterien des § 6, Kap. 5 der Verfahrensordnung (VerfO) zur ZVT definiert werden kann. Bislang konnten und wurden diese schwer erkrankten Patienten lediglich rein supportiv oder aber mit experimentellen Therapien behandelt.

Der G-BA versteht BSC im Sinne einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität [2].

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

Eine Konkretisierung der im Rahmen von BSC möglichen Vielzahl an therapeutischen Maßnahmen erfolgte im Rahmen der G-BA-Beratung nicht. Eine orientierende Literaturrecherche zeigt, dass weder national noch international eine allgemein gebräuchliche und akzeptierte Definition für BSC gegeben ist. Auch wird der Begriff in Publikationen eher selten verwendet [3], wie auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Arbeitspapier „Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung“ (Auftrag GA-12-01) feststellt [4].

Ganz allgemein ist jedoch festzuhalten, dass die supportive, nicht antineoplastische Therapie elementarer Bestandteil des therapeutischen Vorgehens in allen Stadien der Krebstherapie ist

und nicht mit „End of Life Care“ gleichgesetzt werden darf [4-6]. Im Sinne einer fluktuierenden Morbidität ist ihr Einsatz sowohl patientenindividuell als auch im Krankheitsverlauf höchst variabel und es ist durchaus möglich, dass bei schwer kranken 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 [3].

Aus Beratungen mit medizinischen Experten, aus der Literatur [7], aus verschiedenen, auch internationalen Leitlinien [8-10] sowie aus der Betrachtung der eingesetzten Vortherapien der in die Zulassungsstudie 101-09 [11] zu Idelalisib eingeschlossenen Patienten wurden folgende Anwendungen identifiziert, die supportiv bzw. als therapeutische Maßnahmen bei doppelt-refraktären Patienten eingesetzt werden. Bei Patienten, für die es bis dato keine ausreichenden und zugelassenen Therapieoptionen gibt, sind dies:

Transfusionen (Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate), kurzzeitige Schmerztherapien, Immunglobuline, parenterale Ernährung und adäquate Schmerztherapie [12, 13], Bortezomib [14, 15], Lenalidomid [10, 16, 17] oder Anthrazykline [18].

Die Tatsache, dass die Therapie des FL von einem starken "off-label use" geprägt ist, wird auch vom G-BA gesehen, wenn er in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch schreibt, „... (es) besteht zum Teil eine Diskrepanz zwischen in der Indikation und den sich ergebenden Entitäten zugelassenen Arzneimitteln einerseits und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln andererseits...“ [2].

### **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 des FL 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-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-015 - Idelalisib zur Behandlung des refraktären indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms. 2014.
- [3] Lübke AS. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. Im Focus Onkologie. 2003;1-2:50-5.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. - Eine Standortbestimmung. 2013.
- [8] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Follikuläres Lymphom Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2012.
- [9] Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011;22 Suppl 6:vi59-63.
- [10] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Non-Hodgkin's Lymphomas Version 1.2014. 2014.
- [11] Gilead Sciences Inc. A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas Refractory to Rituximab and Alkylating Agents - Study 101-09 Primary Analysis Clinical Study Report. 2013.
- [12] Dreyling M, Fetcher S, Görg C, Kornek M, Nusch M, Kornacker M, et al. Behandlung indolenter Lymphome in Deutschland – Ergebnisse einer repräsentativen nationalen Erhebung. Poster. 2006.
- [13] 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.
- [14] Di Bella N, Taetle R, Kolibaba K, Boyd T, Raju R, Barrera D, et al. Results of a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. Blood. 2010;115(3):475-80.
- [15] Fowler N, Kahl BS, Lee P, Matous JV, Cashen AF, Jacobs SA, et al. Bortezomib, Bendamustine, and Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: The Phase II VERTICAL Study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(25):3389-95.
- [16] Tuscano JM, Dutia M, Chee K, Brunson A, Reed-Pease C, Abedi M, et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. British journal of haematology. 2014;165(3):375-81.

- [17] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide Oral Monotherapy Produces Durable Responses in Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5404-9.
- [18] Luminari S, Montanini A, Federico M. Anthracyclines: a cornerstone in the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology reports*. 2011;3(s3):e4.

## 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.*

Maligne Lymphome sind eine biologisch diverse Gruppe von malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems. Sie beinhalten die Hodgkin-Lymphome und die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Zum lymphatischen Gewebe zählen die Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring und Appendix. Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknoten sowie extranodal Leber- oder Milzvergrößerungen gelten bei Befall als jeweils eine Region [1].

Die Abgrenzung zwischen einem Hodgkin-Lymphom und einem NHL erfolgt diagnostisch durch Nachweis von Sternberg-Reed-Zellen, die es nur beim Hodgkin-Lymphom gibt. Die weiteren lymphatischen Erkrankungen werden in der Gruppe der NHL zusammengefasst. Die NHL werden weiter in B-Zell oder T-Zell Lymphome sowie in die sehr seltenen von den natürlichen Killerzellen (NK) ausgehenden NK-Zell Lymphome unterteilt. Diese Unterteilung ist abhängig von welchem lymphatischen Zelltyp der Tumor hervorgeht. Die Mehrheit der NHL (80-85%) gehört zum B-Zell Lymphom [2]. Zusätzlich werden die Lymphome klinisch in indolente (niedrigmaligne) und aggressive (hochmaligne) Formen unterteilt. Die indolenten NHL (iNHL) sind dabei charakterisiert durch einen langjährigen chronischen Verlauf, höheres Alter bei der Diagnose (60-65 Jahre), fehlende kurative Therapie und langes medianes Überleben von 15-20 Jahren. Sie machen in der Praxis etwa 50% aller Lymphome aus [3].

Die Klassifikation der Lymphome erfolgte lange Zeit über unterschiedliche Nomenklaturesysteme. Während die Kiel-Klassifikation vorrangig in Europa verwendet wurde, fand die „Working Formulation“ in den USA Anwendung. 1994 wurde erstmals eine

gemeinsame Lymphom-Klassifikation publiziert, die sogenannte „Revised-European-American-Lymphoma (R.E.A.L.)-Klassifikation. Derzeit hat sich die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2008 etabliert, die jeden Lymphomtyp als Erkrankung mit spezifischen klinischen Charakteristika, sowie morphologischen, immunophänotypischen und molekulargenetischen Merkmalen definiert [4].

Eine eindeutige Zugehörigkeit zur Gruppe der iNHL ist für die folgenden Entitäten etabliert:

- Follikuläres Lymphom (FL)
- Lymphoplasmazytisches Lymphom (Morbus Waldenström)
- Marginalzonen-Lymphom
- Haarzelleukämie
- Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) / Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL, small lymphocytic lymphoma)

Das SLL wird in der aktuellen WHO-Klassifikation gemeinsam mit der CLL als eine Erkrankung betrachtet. Während die CLL vor allem bei einem Vorliegen von  $>5.000$  Lymphozyten/ $\mu\text{L}$  im peripheren Blut über mehr als vier Wochen diagnostiziert wird, sind bei dem SLL, ähnlich den anderen Entitäten des NHL, eher die Lymphknoten betroffen, ohne dass es zu höhergradigen Manifestationen im Blut kommt [5]. In der WHO-Klassifikation gehören sowohl CLL und SLL zu den NHL. Durch den leukämischen Verlauf der CLL werden in der Therapie jedoch meist andere Behandlungsoptionen angeboten. Die CLL wird im Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers beschrieben. Im vorliegenden Anwendungsgebiet B wird auf das FL eingegangen.

#### *Stadieneinteilung der NHL*

Die Therapie der indolenten Lymphome ist vom jeweiligen Ausbreitungsstadium abhängig. Die allgemeine Stadieneinteilung der NHL erfolgt anhand der Ann-Arbor-Klassifikation (siehe Tabelle 3-2).



Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
III <sub>1</sub>	Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
III <sub>2</sub>	Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Quelle: [1]

Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen oder „B“ bei Vorliegen der sogenannten B-Symptome (siehe hierzu Beschreibung der Erkrankung: Follikuläres Lymphom):

### Beschreibung der Erkrankung Follikuläres Lymphom (FL)

Die europäische Zulassungsbehörde EMA beschreibt das FL als eine lebensbedrohliche und aufgrund von Organschädigung und Rezidiven langfristig schädigende Erkrankung [6].

Mit 70% ist das FL der häufigste Vertreter der indolenten Lymphome [7]. Die Erkrankung ist durch einen langsam progredienten Verlauf charakterisiert. Das mediane Überleben liegt bei 15 Jahren [3]. Die Patienten sprechen i. d. R gut auf die Therapie an, rezidivieren aber häufig. Die Inzidenzrate ist von 2-3 Personen pro 100.000 Einwohner während der 1950er Jahre auf gegenwärtig 5-7 Personen pro 100.000 Einwohner deutlich angestiegen [8].

Wie alle Patienten mit indolenten Lymphomen sind auch die FL-Patienten häufig asymptomatisch oder haben unspezifische Allgemeinsymptome wie z. B. Müdigkeit. Zum Zeitpunkt der Diagnose, die zumeist im Alter über 50 Jahren erfolgt, befinden sich die Patienten durch den langsamen, meist symptomlosen Verlauf der Erkrankung deshalb meist in den fortgeschrittenen Stadien III und IV der Erkrankung. Ungefähr 15-20% der Patienten werden im frühem Stadium I oder II diagnostiziert [3, 6]. Typische Symptome sind

- persistierende und/oder progrediente, meist schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen, die von den Patienten lange Zeit nicht bemerkt werden

- Allgemeinsymptome (Fieber  $>38^{\circ}\text{C}$  ohne andere erkennbare Ursachen, ungewollter Gewichtsverlust ( $>10\%$  des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten, starker Nachtschweiß = sog. „B Symptome“), die jedoch seltener sind als bei den aggressiven Lymphomen [9])
- Beeinträchtigung der Hämatopoese:
  - Anämie - Abgeschlagenheit und Müdigkeit
  - Thrombozytopenie - vermehrte Blutungsneigung, Petechien
  - Granulozytopenie, Hypogammaglobulinämie; Infektneigung [1]

Das Knochenmark ist bei ca. 70% aller Patienten betroffen [9]. Außerdem können extralymphatische Infiltrate (z. B. Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Bereich, Gastrointestinaltrakt) vorkommen. Die Laborveränderungen sind uncharakteristisch und die Laktat-Dehydrogenase (LDH) ist bei ca. 70% aller Patienten normwertig [1].

Die Bestimmung der Tumorausdehnung erfolgt durch eine Computertomographie (CT)-Untersuchung von Hals, Thorax und Abdomen [3]. Für die Diagnose ist eine operative Lymphknotenexstirpation oder alternativ bei nicht zugängigen Lymphknoten eine Lymphknotenbiopsie notwendig. Eine Feinnadelaspiration ist nicht ausreichend [1, 8]. Die Diagnose im histologischen Bericht sollte anhand der WHO-Klassifikation erfolgen. Anhand der Anzahl der entarteten Zentroblasten (=Zellen in einem relativ frühen Entwicklungsstadium der B-Zellen) wird das FL in die Grade I bis III eingeteilt [10]:

- Grad I: 0-5 Zentroblasten/Gesichtsfeld (40-fache Vergrößerung)
- Grad II: 6-15 Zentroblasten/Gesichtsfeld
- Grad III:  $>15$  Zentroblasten/Gesichtsfeld

Das FL Grad III wird weiter in die Grade IIIA und IIIB unterteilt. Die Aggressivität der Erkrankung nimmt mit steigender Zentroblastenzahl zu. Während FL vom Grad IIIA den indolent verlaufenden Lymphomen vom Grad I und Grad II ähnelt, ist Grad IIIB durch Zentroblasten mit diffusem Wachstum charakterisiert [11]. FL Grad IIIB werden als aggressive Lymphome betrachtet und entsprechend den Empfehlungen für das „Diffuse großzellige B-Zell-Lymphom“ (DLBCL) behandelt [1, 8]. Im Krankheitsverlauf kommt es bei 20-40% der Patienten zu einer histologischen Umwandlung der indolenten Erkrankung von Grad I, II und IIIA zu einem aggressiven DLBCL [3]. Damit verbunden ist ein rasches Fortschreiten der Lymphadenopathie und der extranodalen Erkrankungen mit verstärkten B-Symptomen und einer erhöhten Serum-LDH. Das Transformationsrisiko liegt bei 2-3%/Jahr [9]. Neben der Transformation zu einem aggressiven Lymphom kommt es jedoch auch bei 15-20% der Patienten zu spontanen Remissionen [3].

Neben histologischen Untersuchungen werden häufig auch molekularbiologische Analysen durchgeführt. Die häufigste genetische Veränderung beim FL ist eine chromosomale Translokation  $t(14:18)(q32:Q21)$  mit Deregulation von *BCL2* [1].

*Prognostische Faktoren*

Da die Therapie vom Ausbreitungsstadium abhängt, ist vor Therapiebeginn eine ausführliche Diagnostik notwendig. Um dem individuellen Patienten eine optimale Behandlung zu ermöglichen, wurde der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) eingeführt. Auf Basis definierter Faktoren (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) wird das individuelle Risiko des Patienten abgeschätzt [12] und darauf basierend die Therapie patientenindividuell ausgewählt.

Der FLIPI wurde ursprünglich an Patienten validiert, die ausschließlich mit Chemotherapien behandelt wurden [12]. Buske et al. zeigten jedoch, dass die prognostische Aussagekraft des Index auch bei Patienten, die mit Rituximab-Chemotherapie-Kombinationen behandelt werden, erhalten bleibt [13]. Aktuell wird für die Risikoeinschätzung der revidierte FLIPI 2 verwendet [14].

Tabelle 3-3: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index) - Faktoren

FLIPI	FLIPI 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;4 befallene Lymphknotenregionen</li> <li>• LDH-Erhöhung</li> <li>• Alter &gt;60 Jahre</li> <li>• Stadium III oder IV</li> <li>• Hämoglobin &lt;12 g/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhtes <math>\beta_2</math>-Mikroglobulin</li> <li>• Knochenmarkinfiltration</li> <li>• Hämoglobin &lt;12 g/dL</li> <li>• längster Lymphknotendurchmesser &gt;6 cm</li> <li>• Alter &gt;60 Jahre</li> </ul>

Quelle: [12, 14]

Tabelle 3-4: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index) - Score

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	10-Jahres-Überlebensrate in % (FLIPI)	3-Jahres-Überlebensrate in % (FLIPI 2)	5-Jahres-Überlebensrate in % (FLIPI 2)
0-1	Niedrig	62-71	91	80
2	Intermediär	48-51	69	51
3-5	Hoch	34-36	51	19

Quelle: [12, 14]

Während FLIPI und FLIPI 2 der Risikoeinschätzung dienen, werden die Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires (GELF)-Kriterien (Tabelle 3-5) verwendet, um die Tumorlast des Patienten einzuschätzen.

Tabelle 3-5: Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires (GELF)-Kriterien

- 3 Lymphknoten >3 cm
- einzelner Lymphknoten >7 cm
- systemische Symptome oder sonstige Symptome
- Kompression oder Risiko einer Kompression von lebenswichtigen Organen
- Leukämische Phase
- Zytopenie durch Knochenmarksinfiltration
- Splenomegalie >16 cm

Quelle: [15]

Bei Vorliegen von nur einem der enthaltenen Kriterien wird von einer hohen Tumorlast ausgegangen und es sollte eine Therapie eingeleitet werden.

#### *Ursachen der Erkrankung*

Risikofaktoren für die heterogene Gruppe der NHL allgemein und im Speziellen für FL lassen sich nur schwer identifizieren. Ein möglicher Faktor für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko ist die Exposition gegenüber Schwermetallen, einigen organischen Lösungsmitteln, Herbiziden und Insektiziden (auf der Basis organischer Schwermetalle) sowie Pilzvernichtungsmitteln [16]. Die berufliche Belastung mit Benzol ist in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt [1]. Radioaktive Strahlung kann ebenfalls Lymphome auslösen [16]. Auch die ungenügende Beanspruchung des Immunsystems und seine erhebliche Schwächung (etwa medikamentös zur Herabsetzung der Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation oder infolge einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus [HIV]) werden als Risikofaktor bei der Entstehung von NHL diskutiert [16, 17]. Außerdem scheint Rauchen, auch Passivrauchen und Übergewicht bzw. Fettleibigkeit eine Rolle zu spielen [1, 16]. Neue Untersuchungen lassen vermuten, dass angeborene Genvarianten für das Erkrankungsrisiko eine Rolle spielen können, ohne selbst Auslöser von Lymphomen zu sein [16].

#### **Therapie des Follikulären Lymphoms (FL)**

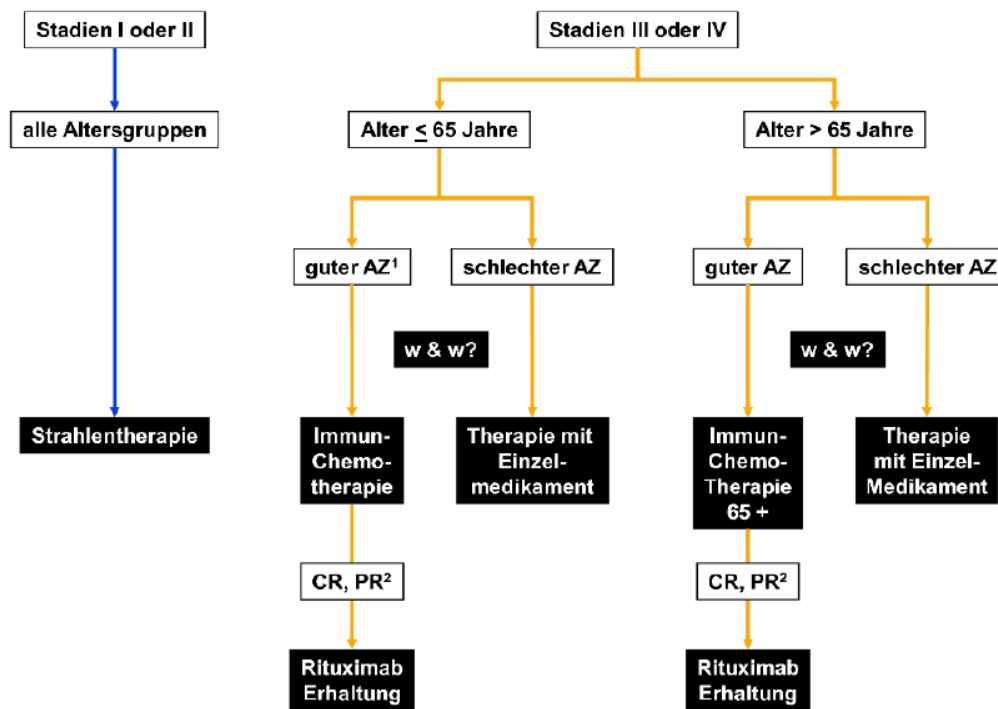
Die Behandlung des FL erfolgt abhängig von der Stadieneinteilung (siehe Abbildung 1). Bei den Patienten in den lokalisierten Stadien I und II kann mit einer lokalen Bestrahlung („involved field“) mit Gesamtdosen von 30-40 Gray eine langjährige Remission (krankheitsfreies Überleben von 40-60% nach 10 Jahren) und eine potentielle Heilung erzielt werden. Patienten in den fortgeschrittenen Stadien III und IV sollten nur bei klinischen Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Kompression vitaler Organe) und rascher Progredienz behandelt werden. Bei asymptomatischen Patienten ist eine abwartende Haltung (Watch and Wait (w&w)) indiziert, da eine Chemotherapie die Patienten stärker belastet als die Grunderkrankung selbst [3]. Medikamentös kommen in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien bei symptomatischen Patienten sowohl in der Erstlinien- als auch in den Folgetherapien der Induktions- bzw. Erhaltungstherapie vor allem der monoklonale Antikörper Rituximab [18] alleine oder in Kombination mit Chemotherapie(regime)n (Purin-

Analoga, alkylierenden Substanzen oder Antrazyklinen) zur Anwendung. Die Therapieauswahl richtet sich dabei nach dem Alter, dem Allgemeinzustand, der Therapielinie und ggf. dem Ansprechen auf die Vortherapie. Die eingesetzten Chemotherapie(regime)n wie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) [19], CVP (Cyclophosphamid, Vincristine, Prednison) [20, 21], FC (Fludarabin, Cyclophosphamid) [22], FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) [23], MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) [24], Bendamustin [25, 26], Trofosfamid [1, 8] haben einen eher unspezifischen Wirkmechanismus, der mit einer zytotoxischen Wirkung und Immunsuppression verbunden ist [27]. Demgegenüber wirken monoklonale Antikörper und sog. Small molecules hoch spezifisch auf onkogene Mechanismen.

Bei Patienten, die für eine der genannten Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, stellt die Radioimmuntherapie mit <sup>90</sup>Y-Ibritumumab-Tiuxetan eine therapeutische Alternative dar.

Während in der Erstlinientherapie eine myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation derzeit außerhalb von klinischen Studien nicht angezeigt ist [1], kann sie bei jüngeren Patienten mit einem frühen Rezidiv als Konsolidierung in Betracht gezogen werden. Auch der Einsatz einer Radioimmuntherapie (RIT) führte zu hohen Ansprechraten und Langzeitremissionen [28]. Der Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) gilt zwar als kurative Therapieoption, ist jedoch aufgrund der therapieassoziierten Mortalität der Behandlung nur für eine kleine, gut selektionierte Patientengruppe geeignet [29, 30].

Vor der Einleitung einer Zweitlinien- oder Folgetherapie sollte eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie durchgeführt werden, um eine Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen [1].



Quelle: [1]

AZ: Allgemeinzustand, CR: komplettes Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, w&w: watch and wait

Abbildung 1: Therapie des folliculären Lymphoms

Neben den zugelassenen Substanzen werden – vor allem nach einem zweiten Rezidiv – auch Arzneimittel, für die es keine explizite Zulassung im Anwendungsgebiet gibt, von den Leitlinien empfohlen und in der Therapie eingesetzt [31]. So werden z. B. die Substanzen Bortezomib und Lenalidomid, beide zugelassen für das Multiple Myelom, in Kombination mit Chemotherapien oder als Monotherapie angewendet. Lenalidomid zeigte in Kombination mit Rituximab bei FL Ansprechraten von 98% [32]. In der Monotherapie mit Lenalidomid wurden bei FL-Patienten Ansprechraten von 27% erreicht mit einer medianen Ansprechdauer von 16,5 Monaten [33]. Die Kombination von Bortezomib, Bendamustin und Rituximab erreichte Ansprechraten von 86% in stark vorbehandelten Patienten [34]. Bei stark vorbehandelten Patienten konnte eine Monotherapie mit Bortezomib Ansprechraten von 17% zeigen [35]. Auch liposomale Anthrazykline, die vor allem bei der Behandlung von aggressiven Lymphomen angewendet werden, können in der Therapie zum Einsatz kommen [36].

#### *Therapieoptionen für doppelt-refraktäre Patienten*

Für Patienten, die refraktär gegenüber mehreren Wirkstoffklassen sind (wie im vorliegenden Anwendungsgebiet) oder aufgrund des Allgemeinzustandes oder Unverträglichkeiten keine der zugelassenen Therapien erhalten können, stehen derzeit keine wirksamen Therapien zur Verfügung. Auch in den Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) lassen sich für diese schwer erkrankten Patienten keine Empfehlungen finden [1]. Fakt ist jedoch, dass diese Patienten therapiebedürftig sind und im

Versorgungsalltag zumeist auch medikamentös behandelt werden. Dass es sich hierbei allerdings nicht um einen Standard handelt und dass auch experimentelle Therapien vermehrt zum Einsatz kommen, zeigen die Daten der pivotalen Studie 101-09 zu Idelalisib, in der die 125 eingeschlossenen Patienten 47 verschiedene Vortherapien erhalten hatten, wovon knapp 20% experimentell waren [37].

Die Therapie der FL ist insgesamt [38], im doppelt-refraktären Setting aber insbesondere von einem starken "Off-Label"-Gebrauch geprägt. Dies spiegelt sich auch in der Meinung des G-BA wider, wenn es in der Niederschrift heißt, dass „...zum Teil eine Diskrepanz zwischen in der Indikation und den sich ergebenden Entitäten zugelassenen Arzneimitteln einerseits und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln andererseits [besteht]...“ [39].

### **Zielpopulation**

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

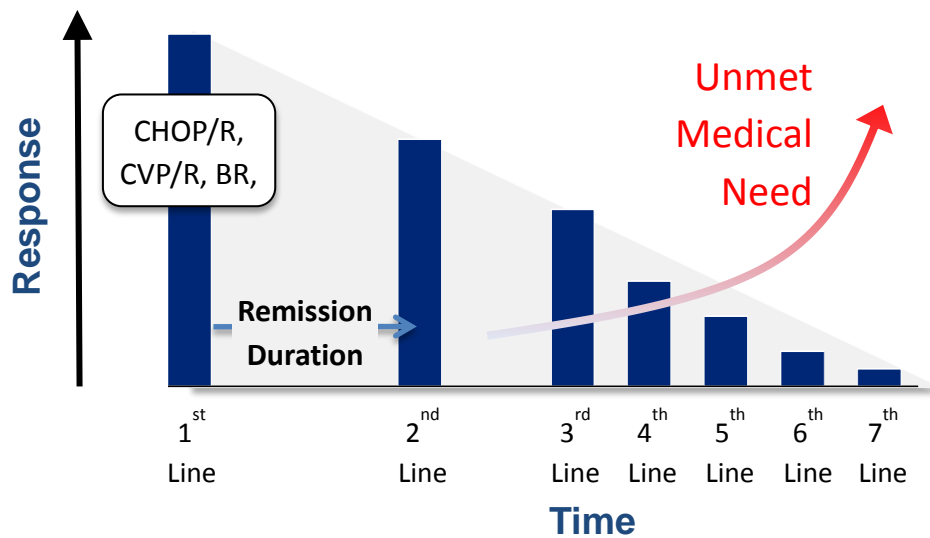
### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*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.*

Die Gruppe der NHL beinhaltet die häufigsten hämatologischen Krebserkrankungen. Indolente Lymphome sind grundsätzlich nicht kurativ heilbar. Die initiale Behandlung der einzelnen Entitäten des NHL kann unterschiedlich sein. Nach einem oder mehreren Rezidiven bzw. Refraktärität sind die Behandlungsoptionen in allen Entitäten jedoch auf wenige Therapien eingeschränkt. Die Dauer der Remission nimmt mit jedem weiteren Rezidiv ab; während die erste Remission durchschnittlich 31 Monate andauert, ist bei der vierten Remission meist schon nach etwa sechs Monaten ein Rezidiv zu beobachten [40].

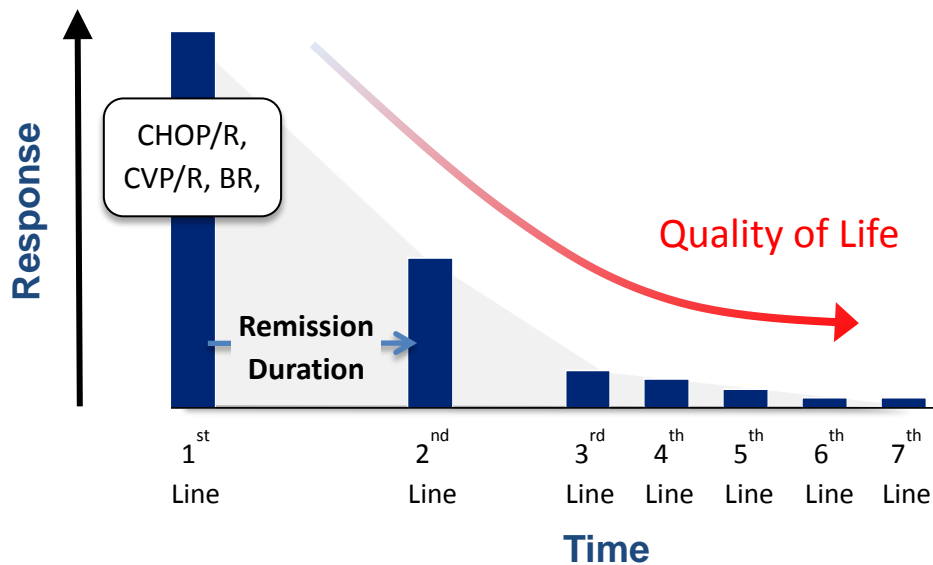
Das Ziel der Therapie ist eine langjährige Kontrolle der Erkrankung bei möglichst guter Lebensqualität [3]. Die Wahl der Therapiestrategie ist dabei individuell unterschiedlich und abhängig vom Lymphomtyp, Stadium, Alter, Komorbiditäten sowie der Präferenz des

Patienten [3]. Trotz der verfügbaren Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen rezidiert ein Großteil der Patienten.



Quelle: [41] in Anlehnung an Hallek, Hematology Am Soc Hematology Education Program, 2009

Abbildung 2: Steigender medizinischer Bedarf mit jeder weiteren Therapielinie



Quelle: [41] in Anlehnung an Hallek, Hematology Am Soc Hematology Education Program, 2009

Abbildung 3: Abnehmende Lebensqualität mit fortschreitender Erkrankung

Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, insbesondere solche, die refraktär sind und für die eine antineoplastische Therapie nicht mehr angezeigt ist, haben eine sehr schlechte Prognose. Neue Therapien mit zielgerichteten Wirkmechanismen sind notwendig, um den Betroffenen zusätzliche Therapieoptionen zur Verfügung zu stellen. Es handelt sich hierbei



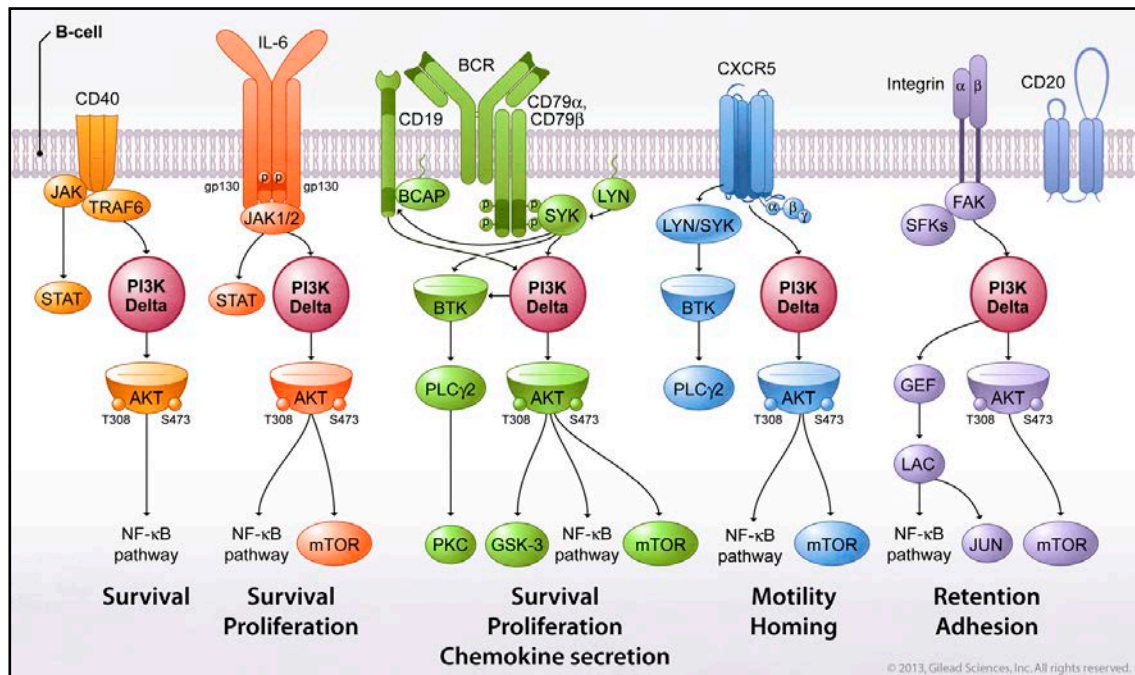
um eine sehr schwer erkrankte Patientenpopulation, die bis dato in klinischen Studien noch nie untersucht wurde [37, 42]. In Folge mangelnder Evidenz werden in den aktuellen Leitlinien für diese Patienten auch keine Behandlungsoptionen angegeben [1, 8, 31].

Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA sieht einen ungedeckten medizinischen Bedarf, wenn es im Bestätigungsschreiben für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren heißt: „...*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) ...*“ [43].

### ***Deckung des therapeutischen Bedarfs – Die Rolle der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)- $\delta$ -Isoform***

Idelalisib ist die erste zugelassene PI3K- $\delta$ -Isoform zur Behandlung des refraktären FL. Idelalisib ist Teil einer neuen Klasse von Wirkstoffen, die zielgerichtet an den Signalweg des B-Zell-Rezeptors (BCR) in malignen B-Zellen angreifen [44]. Folglich besteht ein großer Unterschied zu Chemotherapien, deren Einsatz aufgrund des eher unspezifischen Wirkmechanismus mit zytotoxischer Wirkung und Immunsuppression verbunden ist [27].

Der BCR-Signalweg ist essentiell für die Proliferation und das Überleben der malignen Zellen. Der BCR-Komplex wird von einem membrangebundenen Immunglobulin M (IgM) gebildet, das nicht-kovalent an das Transportprotein CD79 gebunden ist. Der BCR-Signalweg wird durch die Bindung eines membranassoziierten oder löslichen Antigens aktiviert. Der PI3K-Signalweg ist an der Weitergabe der BCR-Signale beteiligt. PI3K sind Lipid-Kinasen, die mit vier verschiedenen Isoformen der katalytischen Untereinheit p110 vorkommen:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$ . Die PI3K- $\delta$ -Isoform ist auf hämatopoetische Zellen begrenzt. Idelalisib, ein sog. small molecule, inhibiert die  $\delta$ -Untereinheit der PI3K und verhindert somit die Aktivierung des BCR-Signalweges. Als Folge werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben maligner Zellen verhindert.



Quelle: [37]

Abbildung 4: Einfluss der PI3-Kinase auf verschiedene Signalwege in B-Zell-Erkrankungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Idelalisib konnte in drei einarmigen Studien gezeigt werden. In den Phase 1 Studien 101-02 und 101-07 wurden refraktäre oder rezidivierende Patienten eingeschlossen. Die Monotherapie mit Idelalisib zeigte in der Studie 101-02 Ansprechraten von 46,9% mit einer medianen Ansprechdauer von 18,4 Monaten. In der Kombination mit Rituximab und/oder Bendamustin (Studie 101-07) wurden sogar Ansprechraten von 81% erreicht [45, 46].

Den, in die Phase 2 Studie 101-09 eingeschlossenen, stark vorbehandelten Patienten mit einer Refraktärität gegen Rituximab und gegen alkylierende Agentien stehen bislang keine wirksamen Therapien zur Verfügung. Die Patienten hatten insgesamt 47 unterschiedliche Vortherapien vor der Gabe von Idelalisib erhalten; 20% dieser Vortherapien waren experimentell. Durchschnittlich hatten die Patienten  $\geq 4$  Vortherapien [47]. Die Vielzahl der unterschiedlichen Vortherapien unterstreicht das Fehlen von Standardtherapien für Patienten in diesem Erkrankungsstadium [37]. Die derzeit verfügbaren antineoplastischen Therapien wirken bei diesen Patienten nicht oder nur unzureichend.

Mit Idelalisib wurden in der Studie 101-09 Ansprechraten von 56,8% mit einer medianen Ansprechdauer von 12,5 Monaten erreicht. 90% der Patienten zeigten eine Reduktion der Lymphknotengröße [48]. Die für das Anwendungsgebiet relevante Population der FL-Patienten bildet mit 72 Patienten die größte Population innerhalb der Studie. Diese Patienten zeigten vergleichbare Ansprechraten von 54,2% mit einer medianen Ansprechdauer von 7,4 Monaten [37].

Bereits auf Basis dieser frühen Daten nahm die EMA an, dass Idelalisib das Potential eines beträchtlichen Nutzens für diese schwer erkrankten Patienten haben könnte, die resistent waren oder bei denen die Erkrankung nach Behandlung mit den verfügbaren Therapieoptionen wieder aufgetreten ist [43].

*... "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 [Progression-Free Survival] and OS [Overall Survival] in iNHL and CLL [43]."*

In ihrem Bewertungsbericht bestätigt die EMA diese Einschätzung nochmals und spricht von überzeugenden und klinisch relevanten Daten, die mit Idelalisib gezeigt werden konnten. Und obwohl dies nur Daten einer einarmigen Studie sind, die explizit von der Zulassungsbehörde in diesem Setting akzeptiert wurde, ist sie der Ansicht, dass die Ansprechraten und die Dauer des Ansprechens für eine Zulassung ausreichend sind und die klinische Wertigkeit mindestens gleichbedeutend ist gegenüber anderen, hilfsweise für einen Vergleich herangezogenen Arzneimitteln [37]. Da mit der Zulassungsstudie von Idelalisib erstmals solch schwer erkrankte, doppelt-refraktäre Patienten in einer klinischen Studie beobachtet wurden, gibt es keine Daten, die exakt vergleichbar sind.

Aktuell laufen zwei randomisierte placebo-kontrollierte Phase 3 Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab (GS-US-313-124) bzw. Rituximab und Bendamustin (GS-US-313-125) in verschiedenen vorbehandelten iNHL-Patientenpopulationen untersuchen [49, 50].

### **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 pharmazeutischer Unternehmer sowie das IQWiG bei Arzneimitteln für onkologische Erkrankungen auf Schätzungen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität angewiesen [51]. Dies gestaltet sich besonders schwierig, wenn die Therapie für eine neue, molekulargenetisch definierte Subgruppe die Kriterien von Orphan Drugs erfüllt, wie dies beim FL der Fall ist [6, 51]. Die für die Diagnosestellung erforderlichen Biomarker sind in den bisherigen Registern nicht zuverlässig erfasst [51].

Lange Zeit wurden im Bereich der Hämatologie verschiedene Klassifikationen zur Einteilung maligner Lymphome angewendet. Dadurch werden genaue Angaben zur Epidemiologie in diesem Bereich der Onkologie erschwert. Im Jahr 2001 wurde die WHO-Klassifikation für blutbildende und lymphatische Gewebe veröffentlicht, die international anerkannt ist und seitdem für die Einteilung der Erkrankungen verwendet wird. In den relevanten Registern und Datenbanken werden die Erkrankungen des NHL (follikuläres NHL [C82], nicht follikuläres NHL [C83], reifzelliges T/NK-Zell-Lymphom [C84], sonstige nicht näher bezeichnete Typen des NHL [C85]) jedoch meist gemeinsam mit dem International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10-Code C82-C85 betrachtet, so dass für die einzelnen Entitäten, wie das FL, nur wenige Daten vorliegen. Auch die klinisch verwendete Unterteilung in indolente und aggressive Formen ist nicht ersichtlich. Im Folgenden wird deshalb versucht, sich der Zielpopulation der refraktären FL-Patienten mit den zur Verfügung stehenden Daten anzunähern.

In Deutschland werden die epidemiologischen Daten für Krebserkrankungen durch die regionalen Krebsregister erhoben. Die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz erfolgt vorrangig anhand dieser veröffentlichten Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI).

Die Auswertung des RKI fasst die Erkrankungen mit dem ICD-10-Code C82-C85 als NHL zusammen. FL ist mit C82 kodiert.

Idelalisib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet. Da nicht für alle Kennzahlen Informationen auf den spezifischen Unterebenen ausgewiesen sind, muss zur Berechnung der Prävalenz der FL auf die Angaben der NHL zurückgegriffen und anhand dieser geschätzt werden. Die Zahlen für die Zielpopulation wurden in den folgenden Schritten ermittelt.

#### *Methodisches Vorgehen*

1. Abruf der aktuellsten verfügbaren Daten des ZfKD des RKI für 2010:

NHL (C82-C85):

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

<b>Prävalenzen:</b> 1-Jahresprävalenz und 5- Jahresprävalenz Gesamt/Männer/Frauen (Bezug 2010)
--

FL (C82):

<b>Inzidenzen:</b> Fallzahlen, rohe Inzidenz, ESR bzw. WSR, Gesamt/Männer/Frauen (Bezug 2010)
---

<b>Prävalenzen:</b> keine Daten vorhanden
---

2. Berechnung der FL-Prävalenz anteilig aus den Prävalenzen der NHL [16]:

- a. Die 1- und 5-Jahresprävalenzen werden als Ober- und Untergrenze für die FL-Population bezogen auf die deutsche Bevölkerung angesehen.
- b. Entsprechende Umrechnung auf die Zielpopulation in der GKV.

3. Ermittlung der Behandlungsraten (Anzahl Patienten), die refraktär auf zwei vorangegangenen Therapien sind und folglich für eine Dritt- oder Folgelinien in Frage kommen.

**Anzahl der FL-Neuerkrankungen (Inzidenz)**

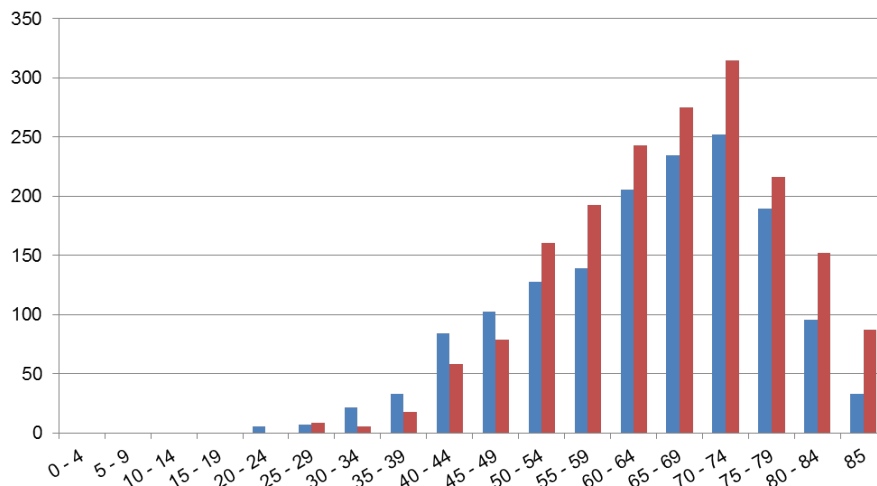
Die Anzahl der FL-Neuerkrankungen in Deutschland betrug 3.355 Personen für das Jahr 2010 bei einer Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2010 von 81.751.600 (Abruf der aktuellsten verfügbaren Daten des ZfKD des RKI). Daraus ergibt sich eine bevölkerungsbezogene Inzidenz von 4,1 pro 100.000 Einwohner. In der Literatur wird die Inzidenz für Europa mit 5-7/100.000 Einwohner angegeben [8]. Die Altersstandardisierung auf dem Europa-Standard berechnet sich mit 2,9 und auf den Welt-Standard mit 2,1 FL-Neuerkrankungen pro Jahr bezogen auf 100.000 Einwohner (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Neuerkrankungen an FL (C82) im Jahr 2010 in Deutschland

2010	Anzahl neuerkrankter Patienten	Inzidenz (bezogen auf 100.000 Einwohner)	ESR*	WSR**
<b>Gesamt</b>	3.355	4,1	2,9	2,1
<b>Frauen</b>	1.816	4,4	2,9	2,1
<b>Männer</b>	1.539	3,8	2,9	2,1

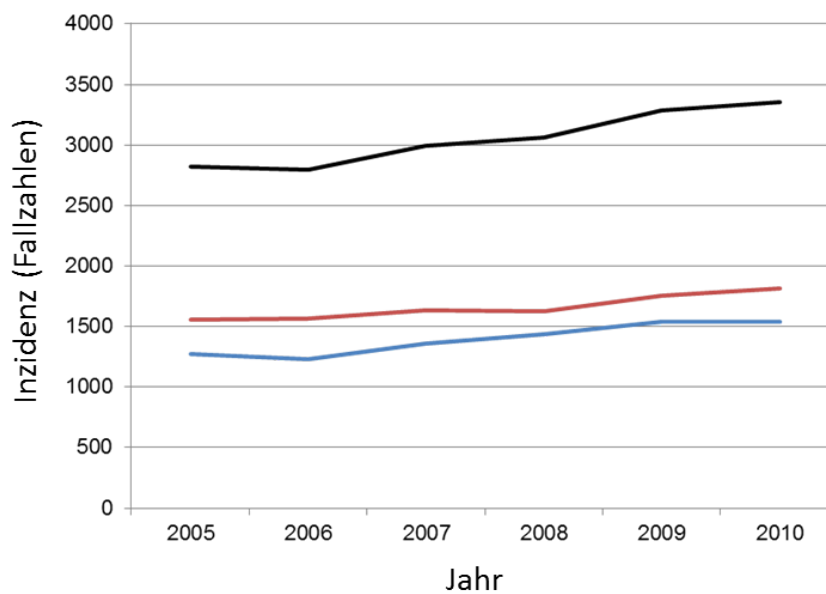
\* ESR = altersstandardisiert nach Europa-Standard  
 \*\* WSR = altersstandardisiert nach Welt-Standard  
 Quelle: [52]  
 FL: Follikuläres Lymphom

Das Erkrankungsrisiko von Kindern und jungen Erwachsenen ist sehr gering; steigt jedoch mit zunehmendem Alter kontinuierlich an (siehe Abbildung 5). Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer [52].



Quelle: [52]

Abbildung 5: Altersverteilung des FL bei Männern (blau) und Frauen (rot) in Deutschland 2010



Quelle: [52]

Abbildung 6: Inzidenz Jahresverteilung (Fallzahlen) 2005-2010 für Männer (blau), Frauen (rot) und Gesamt (schwarz) aller Altersklassen (0-85+) für das FL

In den Jahren 2005 bis 2010 ist eine leichte Zunahme der Inzidenz zu verzeichnen, welche der demographischen Entwicklung in Deutschland zugeschrieben werden kann.

**Prävalenz Follikuläres Lymphom (FL)**

Gemäß der Einschätzung der europäischen Zulassungsbehörde handelt es sich bei FL um ein seltenes Leiden. Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) schätzt die Anzahl erkrankter Patienten in Europa niedriger als 5 pro 10.000 Personen ein [6].

1- und 5-Jahresprävalenzen werden für das FL im Krebsregister des RKI nicht ausgewiesen. Deshalb werden im Folgenden die Daten für die Gesamtheit der NHL (C82-C85) herangezogen, und der Anteil des FL daraus ermittelt.

**Anteil FL (C82) an allen NHL (C82-C85):**

Die Anzahl der Einwohner in Deutschland, bei denen in den 5 Jahren zuvor ein NHL diagnostiziert wurde, betrug 53.535 im Jahr 2010; davon waren 25.303 Frauen und 28.232 Männer (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: 1- und 5-Jahresprävalenz des NHL (C82-C85) im Jahr 2010 in Deutschland

<b>2010</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Gesamt</b>
1-Jahresprävalenz	6.282	7.243	13.525
5-Jahresprävalenz	25.303	28.232	53.535

Quelle: [53]

Der Anteil des FL an der NHL-Population liegt bei Männern bei 18%, bei Frauen bei 24% [16]. Für die Gesamtpopulation des NHL ergibt sich demzufolge ein FL-Anteil von ungefähr 21% (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Ableitung der Prävalenz für FL als prozentualer Anteil der NHL

<b>Prävalenzen aller Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C85) in Deutschland (2010)</b>			
<b>2010</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Gesamt</b>
1-Jahresprävalenz	6.282	7.243	13.525
5-Jahresprävalenz	25.303	28.232	53.535
<b>FL als %-Anteil aller NHL</b>	<b>24%</b>	<b>18%</b>	<b>21%</b>
<b>Geschätzte Prävalenzen der Follikulären Lymphome (C82) in Deutschland (2010)</b>			
<b>2010</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Gesamt</b>
1-Jahresprävalenz	1.508	1.304	2.812
5-Jahresprävalenz	6.073	5.082	11.155
Quelle: eigene Berechnung beruhend auf den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und des Robert Koch-Instituts (RKI)			
FL: Follikuläres Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom			

Aus dem prozentualen Anteil des FL an allen NHL errechnet sich eine 5-Jahresprävalenz für das FL von 11.155 Patienten, wobei 5.082 der Fälle auf Männer und 6.073 der Fälle auf Frauen entfallen.

### **Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des FL**

*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.*

Für die Fortschreibung der Inzidenz und Prävalenz für das FL wird ebenso auf die Gesamtheit der NHL zurückgegriffen [16].

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

<b>2014</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Inzidenz (bezogen auf 100.000 Einwohner)</b>	<b>ESR*</b>
Frauen	7.900	19,1	11,1
Männer	9.400	23,7	16,0
* ESR = altersstandardisiert nach Europa-Standard Quelle: [16]			

Laut Aussage des RKI stieg die Inzidenz des NHL in den vergangenen fünf Jahren aufgrund der zunehmenden Altersverschiebung der Bevölkerung kontinuierlich an (bezogen auf den Erfassungszeitraum bis 2010) [16]. Für die nächsten Jahre wird deshalb mit einem weiteren Anstieg gerechnet (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: 1- und 5-Jahresprävalenzen der NHL in Deutschland in den Jahren 2004-2010

	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>
Durchschnittliche 1-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	14,1	14,3	15	15,4	15,7	16,2	16,5
Durchschnittliche 5-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	54,5	56,5	58,4	59,9	62	63,9	65,5
Prävalenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner; Männer und Frauen zusammengefasst Quelle: [53]							

Insgesamt nimmt die Prävalenz für NHL durchschnittlich um 2,66% in der 1-Jahresprävalenz und um 3,11% in der 5-Jahresprävalenz zu. Ausgehend von dieser Zunahme in den vergangenen Jahren kann die Entwicklung der nächsten Jahre prognostiziert werden. Auf dieser Basis wird die Prognose der NHL-Prävalenz wie in Tabelle 3-11 dargestellt übertragen.



Tabelle 3-11: Errechnete 1- und 5-Jahresprävalenz der NHL in Deutschland in den Jahren 2015-2021 und Prognose für FL

<b>Errechnete Entwicklung der Prävalenzen aller NHL (C82-C85) 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	18,8	19,3	19,8	20,4	20,9	21,5	22,0
Durchschnittliche 5-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	76,3	78,7	81,2	83,7	86,3	89,0	91,7
<i>FL als 21%iger Anteil aller NHL (Gesamt für Frauen und Männer)</i>							
<b>Errechnete Entwicklung der Prävalenzen der FL (C82) 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	4,0	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6
Durchschnittliche 5-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	16,0	16,5	17,0	17,6	18,1	18,7	19,3
FL: Follikuläres Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom							

### 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>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Idelalisib	974 bis 3.865	832 bis 3.303
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*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 [16, 54]. Etwa 84% der Bevölkerung (67,8 Mio.) sind älter als 18 Jahre [55, 56]. Für die 69.861.000 Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [57] 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 FL bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2010 (siehe Abschnitt 3.2.3):

- Inzidenz: 4,1/100.000 Einwohner
- 1-Jahresprävalenz: 2.811 FL-Erkrankte
- 5-Jahresprävalenz: 11.154 FL-Erkrankte

Es wird von leicht steigenden Zahlen für die Inzidenzen und Prävalenzen von FL in den nächsten fünf Jahren ausgegangen (siehe Abschnitt 3.2.3).

Bei einer Inzidenzrate von 4,1/100.000 treten jährlich 2.905 FL-Neuerkrankungen in der GKV auf. Die 1-Jahresprävalenz beträgt 2.403, die 5-Jahresprävalenz 9.532 versicherte FL-Erkrankte. FL ist eine Erkrankung, die überwiegend in der zweiten Lebenshälfte auftritt. Da in der Datenbank des RKI keine FL-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 FL-Erkrankten werden unmittelbar einer Therapie unterzogen. Basierend auf Befragungen von Experten erhalten 75% der diagnostizierten Patienten eine Erstlinientherapie – ein Teil davon nach einer gewissen Zeit des beobachtenden Abwartens [1]. Für die Zweitlinientherapie wird eine Behandlungsrate von 70% angenommen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber

zwei vorausgegangenen Therapielinien ist. Die Patienten haben demzufolge mindestens zwei Vortherapien erhalten. Für die Drittlinie wird die Behandlungsrate auf ca. 50%, für die Folgelinien auf ca. 32% geschätzt [40, 58]. Diese Zahlen werden im Folgenden für die Berechnungen herangezogen.

Um aktuellere Daten zu der Anzahl der Patienten in der Zweitlinie und Folgelinien zu erhalten, wurde seitens Gilead Sciences versucht, zusätzliche Informationen aus Registern (wie iOMEDICO AG, GermanOncology GmbH, OncologyInformationService) oder Daten von Krankenkassen (z. B. über Gesundheitsforen Leipzig GmbH) zu generieren. Doppelt-refraktäre FL-Patienten sind jedoch nicht oder in nicht ausreichender Anzahl in den angefragten Registern enthalten, so dass hier für die Darstellung der Zielpopulation die Angaben aus den aufgeführten Referenzen verwendet wurden.

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

Gesamtbevölkerung in Deutschland: 81,75 Millionen
1-Jahresprävalenz der FL in der Gesamtbevölkerung: 2.812 FL-Erkrankte 5-Jahresprävalenz der FL in der Gesamtbevölkerung: 11.155 FL-Erkrankte
GKV-Versicherten in Deutschland: 69.861.000 GKV-Versicherten [57]
1-Jahresprävalenz der FL in der GKV: 2.403 FL-Erkrankte 5-Jahresprävalenz der FL in der GKV: 9.532 FL-Erkrankte
Erwachsene GKV-Versicherten in Deutschland: 58.683.240
1-Jahresprävalenz der FL in der GKV (Erwachsene): 2.403 Erwachsene FL-Erkrankte 5-Jahresprävalenz der FL in der GKV (Erwachsene): 9.532 Erwachsene FL-Erkrankte
75% der FL-Patienten werden in Erstlinie behandelt (Annahme)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 2.109 bis 8.366 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV Versicherte</u> 1.802 bis 7.149 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>Erwachsene GKV Versicherte</u> 1.802 bis 7.149 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
70% der FL-Patienten (aus der Erstlinie) werden in Zweitlinie behandelt (Annahme)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 1.476 bis 5.856 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV Versicherte</u> 1.261 bis 5.004 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>Erwachsene GKV Versicherte</u> 1.261 bis 5.004 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
50% der FL-Patienten (aus der Zweitlinie) werden in Drittlinie behandelt (Annahme)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 738 bis 2.928 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV Versicherte</u> 631 bis 2.502 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>Erwachsene GKV Versicherte</u> 631 bis 2.502 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
32% der FL-Patienten (aus der Drittlinie) werden in Viert- oder Folgelinie behandelt (Annahme)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 236 bis 937 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV Versicherte</u> 202 bis 801 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>Erwachsene GKV Versicherte</u> 202 bis 801 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)

Quelle: [59]; FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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 57 Ärzten) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass deutlich weniger Patienten eine aktive medikamentöse Therapie erhalten als in Tabelle 3-13 angenommen [60] (ca. 45% aller diagnostizierten Patienten erhalten eine aktive medikamentöse Therapie bzw. BSC; 56% davon eine Erstlinien-, knapp 30% eine Zweitlinien- und knapp 15% eine Drittlinientherapie). Da die Anzahl diagnostizierte FL-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 FL-Patienten zurückzuführen sind, lässt sich nicht erklären. Da es für das FL 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 3-14 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 3-14: 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	Erwachsenen Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	Nicht quantifizierbar	832 bis 3.303
FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

In den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation hergeleitet. Die Daten der Phase 2 Zulassungsstudie zeigen, dass innerhalb der Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Zusatznutzens zu erwarten sind.

### **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] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Follikuläres Lymphom Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2012.

- [2] National Institute for Clinical Excellence. Rituximab for aggressive non-Hodkin's lymphoma - Technology Appraisal 65. 2003.
- [3] Zenhäusern R. Indolente Lymphome: Klassifikation, Klinik und Behandlung. Praxis. 2013;102(7):399-406.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., Hrsg. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon 2008.
- [5] Santos FP, O'Brien S. Small Lymphocytic Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: Are They the Same Disease? Cancer journal. 2012;18(5):396-403.
- [6] European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - Idelalisib for the treatment of follicular lymphoma. 2013.
- [7] A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. 1997;89(11):3909-18.
- [8] Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011;22 Suppl 6:vi59-63.
- [9] Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. American journal of hematology. 2014;89(4):429-36.
- [10] Mann RB, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. Hematological oncology. 1983;1(2):187-92.
- [11] Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rudiger T, Wilhelm M, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. Blood. 2002;99(10):3806-12.
- [12] Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258-65.
- [13] Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. Blood. 2006;108(5):1504-8.
- [14] Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(27):4555-62.
- [15] Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in Low-Tumor-Burden Follicular Lymphomas Between an Initial No-Treatment Policy, Prednimustine, or Interferon Alfa: A Randomized Study From the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(3):1110-7.
- [16] Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013.
- [17] Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012.

- [18] Roche Pharma AG. Fachinformation MabThera<sup>®</sup> (Rituximab); Stand der Information: Mai. 2014.
- [19] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-32.
- [20] 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.
- [21] Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III Study of R-CVP Compared with Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Alone in Patients with Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(28):4579-86.
- [22] Sacchi S, Pozzi S, Marcheselli R, Federico M, Tucci A, Merli F, et al. Rituximab in Combination With Fludarabine and Cyclophosphamide in the Treatment of Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. *Cancer*. 2007;110(1):121-8.
- [23] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104(10):3064-71.
- [24] Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):1986-92.
- [25] Astellas Pharma GmbH. Fachinformation Levact<sup>®</sup> (Bendamustin); Stand der Information: Dezember. 2010.
- [26] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
- [27] 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.
- [28] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized Controlled Trial of Yttrium-90-Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Versus Rituximab Immunotherapy for Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(10):2453-63.
- [29] Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR, Jr., Taghipour G, Lazarus HM, Rizzo JD, et al. Syngeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Non-Hodgkin's



- Lymphoma: A Comparison With Allogeneic and Autologous Transplantation -The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(20):3744-53.
- [30] Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood*. 2008;111(12):5530-6.
- [31] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Non-Hodgkin's Lymphomas Version 1.2014. 2014.
- [32] Fowler NH, Neelapu SS, Hagemester FB, McLaughlin P, Kwak LW, Romaguera JE, et al. Lenalidomide and Rituximab for Untreated Indolent Lymphoma: Final Results of a Phase II Study. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, ; Atlanta, GA2012.
- [33] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide Oral Monotherapy Produces Durable Responses in Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5404-9.
- [34] Fowler N, Kahl BS, Lee P, Matous JV, Cashen AF, Jacobs SA, et al. Bortezomib, Bendamustine, and Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: The Phase II VERTICAL Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(25):3389-95.
- [35] Di Bella N, Taetle R, Kolibaba K, Boyd T, Raju R, Barrera D, et al. Results of a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *Blood*. 2010;115(3):475-80.
- [36] Luminari S, Montanini A, Federico M. Anthracyclines: a cornerstone in the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology reports*. 2011;3(s3):e4.
- [37] European Medicines Agency (EMA). Vorläufiger CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
- [38] 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.
- [39] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-015 - Idelalisib zur Behandlung des refraktären indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms. 2014.
- [40] Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of Survival in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: A 20-Year Study From a Single Center. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(1):140-7.
- [41] Ziegler J. Market Overview. 2014.
- [42] Schmidt C, Fetscher S, Gorg C, Kornek P, Nusch A, Kegel T, et al. Treatment of Indolent Lymphoma in Germany - Results of a Representative Population-Based Survey. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2011;11(2):204-11.

- [43] European Medicines Agency (EMA). Request for Accelerated Assessment - Outcome of November 2013 CHMP meeting. 2013.
- [44] Markham A. Idelalisib: First Global Approval. *Drugs*. 2014.
- [45] Clinicaltrials.gov. NCT01088048 - Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. 2014.
- [46] Clinicaltrials.gov. NCT00710528 - Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. 2012.
- [47] Gilead Sciences Inc. A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas Refractory to Rituximab and Alkylating Agents - Study 101-09 Primary Analysis Clinical Study Report. 2013.
- [48] 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.
- [49] Clinicaltrials.gov. NCT01732926 - A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas (Bridalveil). 2014.
- [50] Clinicaltrials.gov. NCT01732913 - A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas (Yosemite). 2014.
- [51] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. - Eine Standortbestimmung. 2013.
- [52] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, Daten für Non-Hodgkin Lymphom und Follikuläres Lymphom. 2014.
- [53] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Prävalenz der Erkrankung in Deutschland, Daten für Non-Hodgkin Lymphom und Follikuläres Lymphom. 2014.
- [54] Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand auf Grundlage früherer Zählungen. 2014.
- [55] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2014.
- [56] Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2009. 2014.
- [57] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln- KF12Bund Stand: Juni 2014. 2014.
- [58] Montoto S, López-Guillermo A, Ferrer A, Camós M, Álvarez-Larrán A, Bosch F, et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. *Annals of Oncology*. 2002;13(4):523-30.
- [59] Gilead Sciences. Grundlage der Epidemiologie Berechnung für FL. 2014.
- [60] GermanOncology GmbH. Ergebnisse der Online-Befragung zur Behandlung von Patienten mit B-CLL und Follikulärem Lymphom. 2014.

### 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, so dass 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 das vorliegende Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, wurde vom G-BA BSC als ZVT bestimmt. Eine Konkretisierung der im Rahmen von BSC möglichen Vielzahl an therapeutischen Maßnahmen erfolgte nicht.

BSC wird vorrangig zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, zur Prävention und Behandlung von Komplikationen und Nebenwirkungen der Krebstherapie, wie von physischen und psychischen Problemen sowie zur Unterstützung bei der Vermeidung und Lösung sozialer Probleme eingesetzt [1].

Der G-BA definiert BSC als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität definiert [2].

Wie unter 3.1.2 bereits ausgeführt, liegt eine einheitliche Definition von BSC nicht vor. Auch stellt BSC keine einheitliche Therapie dar. Patienten-individuell 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 [3].

Dies gilt auch für das vorliegende Anwendungsgebiet. Illustrativ wird im Folgenden versucht, sich auf Grundlage der verwendeten Begleittherapien in der Studie 101-09, die sich nicht regelhaft von einer BSC-Behandlung unterscheiden, und weiterer Literatur zur supportiven Behandlung des FL 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 dargestellt, die in der Versorgungsrealität zum Einsatz kommen.

Tabelle 3-15 enthält eine Auswahl der im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen von BSC häufig eingesetzten Wirkstoffklassen sowie häufig verordnete Vertreter dieser Wirkstoffklassen.

Tabelle 3-15: 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	Immunsera 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
N03	Antiepileptika	Gabapentin
N05	Psycholeptika	Lorazepam

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Im Folgenden betrachtete Präparate
N06	Psychoanaleptika	Sertralin
R05	Antitussiva	Codein
R06	Antihistaminika zur systemischen Anwendung	Diphenhydramin
<p>* Da der Bedarf an Vitaminen unabhängig von der Grunderkrankung patientenindividuell sehr unterschiedlich ist, wird auf einer Darstellung im Folgenden verzichtet.  ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisch</p>		

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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)
Idelalisib (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	kontinuierlich	365	365
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-15 aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	nach Bedarf	0-365	0-365
Bortezomib		in Zyklen	8 Behandlungszyklen von 3 Wochen	4 Tage je Zyklus
Lenalidomid		in Zyklen	12 Behandlungszyklen von 4 Wochen	21 Tage je Zyklus
Ofatumumab		in Zyklen	wöchentliche Behandlung über 8 Wochen	1 Tag je Woche
Anthrazykline		in Zyklen	3-wöchiger Behandlungszyklus (17 Zyklen pro Jahr)	1 Tag je Zyklus
<p><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></p> <p>FL: Follikuläres Lymphom</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### *Behandlungsmodus Idelalisib*

Die Monotherapie Idelalisib (2x täglich 150 mg) wird oral verabreicht. Die Therapie wird bis zum Progress der Erkrankung, bis zum Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen oder bis zum Tod fortgesetzt. Eine Dosisanpassung auf 2x täglich 100 mg kann in bestimmten Fällen angezeigt sein (diese Wirkstärke wird im Weiteren nicht weiter dargestellt) [4].

#### *Behandlungsmodus Best Supportive Care*

BSC ist stets Bestandteil des ärztlichen Handelns. Die Zusammensetzung der Therapie und die Häufigkeit der Behandlung werden patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand angepasst.

*Behandlungsmodus 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 [5].

*Behandlungsmodus Lenalidomid*

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

*Behandlungsmodus Ofatumumab*

Die Monotherapie Ofatumumab wird über acht Wochen wöchentlich verabreicht. In der ersten Woche beträgt die Dosis 300 mg gefolgt von 1.000 mg in den Wochen 2-8 [7].

*Behandlungsmodus Anthrazykline*

Pegyliertes Doxorubicin Caelyx<sup>®</sup> wird in einer Dosierung von 30 mg/m<sup>2</sup> in einem 21 Tage Zyklus verabreicht und fortgesetzt solange die Patienten zufriedenstellend ansprechen und die Behandlung vertragen [8, 9].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: 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)
Idelalisib (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	kontinuierlich	365
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere supportive Maßnahmen)			
Best Supportive Care: In Tabelle 3-15 aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	nach Bedarf	0-365
Bortezomib		in Zyklen	32
Lenalidomid		in Zyklen	252
Ofatumumab		in Zyklen	8
Anthrazykline		in Zyklen	17
<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>			
FL: Follikuläres Lymphom			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 zugrundeliegende 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 3-18: 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Idelalisib (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	365	2 x 150 mg = 300 mg	150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg pro Jahr
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-15 aufgeführte Wirkstoffklassen		patientenindividuell und –intraindividuell über den Zeitverlauf verschieden		
Bortezomib	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	32	1,3 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1,4,8 und 11; 3 Wochen Zyklus	2,46 mg x 4 Tage x 8 Zyklen = 78,72 mg
Lenalidomid		252	25 mg an 21 Tagen eines 4 Wochen Zyklus	25 mg x 21 Tage x 12 Zyklen = 6.300 mg
Ofatumumab		8	300 mg in der 1. Woche, 1.000 mg in den Wochen 2-8	300 mg x 1 Zyklus + 1.000 mg x 7 Zyklen = 7.300 mg
Anthrazykline		17	30 mg/m <sup>2</sup> in einem 3 Wochen Zyklus	56,7 mg x 17 Zyklen = 963,9 mg
DDD: Defined Daily Dose; FL: Follikuläres Lymphom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation [4]. Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wird von einer ganzjährigen Therapie mit Idelalisib ausgegangen.

*Angaben zum Verbrauch der weiteren supportiven Maßnahmen*

Die Therapieschemata der aufgeführten Therapien wurden den jeweiligen Studienpublikationen bzw. Fachinformationen entnommen [4-9].

Da sich die verabreichte Dosierung einiger Therapie 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 zu der 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 (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: 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)	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	1-50 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]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)	Quelle
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 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 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]
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				

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 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 3-20: 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 (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 €)
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)		
A01: Amphotericin B	Amphotericin B (Bristol-Myers Squibb) N1 50 mg zur Herstellung einer Infusionslg.: 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 Injektionslg.: 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 €)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen*		
Erythrozyten	Durchschnittskosten pro Transfusionseinheit: 67 €	67 €
Thrombozyten	Durchschnittskosten pro Transfusionseinheit: 311 €	311 €
Albumin	Durchschnittskosten pro Transfusionseinheit: 33 €	33 €

<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>
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 mg 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 €)
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 €)

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
Weitere supportive Maßnahmen		
Bortezomib	Velcade® (Janssen Cliag) N1 3,5 mg zur Herstellung einer Injektionslg.: 1.643,25 €	1.516,31€ (1.643,25 €- 1,80 €- 125,14 €)
Lenalidomid	Revlimid® (Celgene) N1 21 Hartkapseln mit 25 mg: 7.912,21 €	7.459,12 € (7.912,21 €- 1,80 €- 451,29 €)
Ofatumumab	Arzerra® (GlaxoSmithKline) N1 1.000 mg zur Herstellung einer Infusionslg.: 3.200,02 €	3.018,74 € (3.200,02 €- 1,80 €- 179,48 €)
Anthrazykline	Caelyx® (Janssen-Cilag) N1 20 mg/10 ml Infusionslg.-Konzentrat: 752,38 €	698,84 € (752,38 €- 1,80 €- 51,74 €)
* Einträge in der Lauer-Taxe liegen nicht vor. Die aufgeführten Preise beruhen auf Angaben aus Paeßens 2008 [18]. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien 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 3-21 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 3-21: 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
Idelalisib (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4

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
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		Bestimmung der ALT	Alle 2 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten (danach wenn klinisch angezeigt)	12
		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
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-15 aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	patientenindividuell		
Bortezomib		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)	1x/Zyklus	8



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
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
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	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
Ofatumumab		Praxisklinische Betreuung (EBM 01511)	1x/Zyklus	8
		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 Kortikosteroid	1x/Zyklus	8
		Prämedikation Analgetikum	1x/Zyklus	8
		Prämedikation Antihistaminikum	1x/Zyklus	8
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	8
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1	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
Anthrazykline		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		Mechanisiertes Blutbild (EBM 32120)	1x/Zyklus	17
		EKG (EBM 27320)	1x/Zyklus	17
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG: Elektrokardiogramm; FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBsAg: Hepatitis B surface antigen				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 3-16.

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 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Praxisklinische Betreuung (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)	0,22 €
Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,37 €
Prämedikation Kortikosteroide	0,74 €
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 €
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBsAg: Hepatitis B surface antigen	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

*Angaben zur Prämedikation*

Eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum bzw. mit oralen oder intravenösen Steroiden vor jeder Infusion ist in der Fachinformation von Ofatumumab gefordert, wobei folgende Dosierungen angegeben werden [35].

- 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 Tabelle 3-23 in dargestellten Kosten.

Tabelle 3-23: Prämedikation und Prophylaxe- Kosten pro Anwendung

Wirkstoff	Wirkstärke [mg]	Dosierung /Stück [mg]	Einnahme/ Anwendung [Stück]	Preis*/ Packung	Menge/ Packung [Stück]	Preis/ Anwendung
<b>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 €

*Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (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 3-24: 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
Idelalisib (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	129,68 €	107.893,76 € 428.333,04 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	77,40 €	64.396,80 € 255.652,20 €
		Bestimmung der ALT	3,00 €	2.496,00 € 9.909,00 €
		Bestimmung AST	3,00 €	2.496,00 € 9.909,00 €
		Bestimmung Gesamtbilirubin	3,00 €	2.496,00 € 9.909,00 €
		<b>Summe</b>	216,08 €	179.778,56 € 713.712,24 €
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-15 aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	patientenindividuell	k.A.	k.A.
Bortezomib		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	53.946,88 € 214.166,52 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	32.198,40 € 127.826,10 €

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
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung (EBM 32120)	4,00 €	3.328,00 € 13.212,00 €
		<b>Summe</b>	107,54 €	89.473,28 € 355.204,62 €
Lenalidomid		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	129,68 €	107.893,76 € 428.333,04 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	77,40 €	64.396,80 € 255.652,20 €
		medizinisch überwachter Schwangerschaftstest (EBM 01900)	98,52 €	81.968,64 € 325.411,56 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	6,00 €	4.992,00 € 19.818,00 €
		<b>Summe</b>	311,60 €	259.251,20 € 1.029.214,80 €
		Praxisklinische Betreuung (EBM 01511)	773,92 €	643.901,44 € 2.556.257,76 €
Ofatumumab		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	32,42 €	26.973,44 € 107.083,26 €

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
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	19,35 €	16.099,20 € 63.913,05 €
		Prämedikation Kortikosteroid	5,92 €	4.925,44 € 19.553,76 €
		Prämedikation Analgetikum	1,76 €	1.464,32 € 5.813,28 €
		Prämedikation Antihistaminikum	2,96 €	2.462,72 € 9.776,88 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	4,00 €	3.328,00 € 13.212,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	4.576,00 € 18.166,50 €
		<b>Summe</b>	845,83 €	703.730,56 € 2.793.776,49 €
Anthrazykline		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	129,68 €	107.893,76 € 428.333,04 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	77,40 €	64.396,80 € 255.652,20 €
		Mechanisiertes Blutbild (EBM 32120)	8,50 €	7.072,00 € 28.075,50 €
		EKG (EBM 27320)	137,70 €	114.566,40 € 454.823,10 €
		<b>Summe</b>	353,28 €	293.928,96 € 1.166.883,84 €
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG: Elektrokardiogramm; FL: Follikuläres Lymphom; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; k.A.: keine Angabe				



### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-14) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: 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>
Idelalisib (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	68.546,29 €	57.030.513,28 € 226.408.395,87 €
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)			
Best Supportive Care: In Tabelle 3-15 aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist	0 €403.725,13 €	0 € 1.333.504.104,39 €
Bortezomib		34.982,67 €	29.105.581,44 € 115.547.759,01 €
Lenalidomid		89.821,04 €	74.731.105,28 € 296.678.895,12 €
Ofatumumab		24.995,75 €	20.796.464,00 € 82.560.962,25 €
Anthrazykline		34.596,44 €	28.784.238,08 € 114.272.041,32 €
Best Supportive Care (erweiterte Definition)		0 €493.546,17 €	0 € 1.630.182.999,51 €
<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 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>FL: Follikuläres Lymphom</p>			

*Jahrestherapiekosten Idelalisib*

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.

*Jahrestherapiekosten Best Supportive Care*

Die in Tabelle 3-25 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 3-15 aufgeführten Behandlungen erhält, oder wenn alle Patienten alle Leistungen erhalten. Auf Basis des in Tabelle 3-19 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauchs (Maximum: 365 Tage) ergeben sich pro Patient maximal die in Tabelle 3-26 angegebenen Kosten.

Tabelle 3-26: 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>

*Jahrestherapiekosten weiterer supportiver Maßnahmen**Jahrestherapiekosten Bortezomib*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr 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 Lenalidomid*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr beträgt 6.300 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 Ofatumumab*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr beträgt 7.300 mg. Es werden daher aufgerundet 8 N1-Packungen pro Jahr (1.000 mg) verbraucht, was ohne zusätzliche GKV-Leistungen Kosten von 24.149,92 € (8 x 3.018,74 €) entspricht.

*Jahrestherapiekosten Anthrazykline*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr beträgt 963,9 mg. Es werden daher aufgerundet 49 Packungen (N1, 20 mg/10 ml) verbraucht, so dass pro Jahr pro Patient ohne zusätzliche GKV-Leistungen Kosten von 34.243,16 € (49 x 698,84 €) entstehen.

**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 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 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet [4]; das heißt, es handelt sich hierbei um Patienten, die ihre Therapieoptionen ausgeschöpft haben und somit der medizinische Bedarf an neuen Behandlungsoptionen groß ist.

Idelalisib ist kontraindiziert bei einer bestehenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen sonstig enthaltenen Bestandteil [4]. 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

[4]. Dieser Aspekt führt aber nicht zum Ausschluss von Patienten(-gruppen) aus der Betrachtung.

Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wurden bei 25 Patienten in der Zulassungsstudie von Idelalisib beobachtet [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 Wirksamkeit-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 nimmt Gilead Sciences daher an, dass im 1. Jahr (2014) 80 Patienten mit Idelalisib behandelt werden. Im Jahr 2015 wird mit 160 Patienten, im Jahr 2016 mit 220 Patienten und im Jahr 2017 mit 280 Patienten gerechnet. Es wird davon ausgegangen, dass die restlichen Patienten mit alternativen Therapieregimen oder ausschließlich supportiven Therapien 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 drei Jahre kommt es zu folgenden Jahrestherapiekosten – unter der Annahme gleichbleibender gesetzlicher Rabatte.

Tabelle 3-27: Änderung der Jahrestherapiekosten durch die erwarteten Versorgungsanteile

	2014	2015	2016	2017
<b>Patienten</b>	80	160	220	280
<b>Arzneimittelkosten</b>	5.466.416,80 €	10.932.833,60 €	15.032.646,20 €	19.132.458,80 €
<b>Gesamtkosten</b>	5.483.703,20 €	10.967.406,40 €	15.080.183,80 €	19.192.961,20 €

### 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] Lübke AS. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. Im Focus Onkologie. 2003;1-2:50-5.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsgespräch 2014-B-045 - Idelalisib zur Behandlung des refraktären follikulären oder kleinzelligen lymphatischen Lymphoms. 2014.
- [3] 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.
- [4] Gilead Sciences. Fachinformation Zydelig (Idelalisib); Stand der Information: September. 2014.
- [5] Di Bella N, Taetle R, Kolibaba K, Boyd T, Raju R, Barrera D, et al. Results of a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. Blood. 2010;115(3):475-80.
- [6] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide Oral Monotherapy Produces Durable Responses in Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(32):5404-9.
- [7] Czuczman MS, Fayad L, Delwail V, Cartron G, Jacobsen E, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. Blood. 2012;119(16):3698-704.

- [8] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Caelyx<sup>®</sup> (Doxorubicin-Hydrochlorid); Stand der Information: September. 2013.
- [9] Orłowski RZ, Voorhees PM, Garcia RA, Hall MD, Kudrik FJ, Allred T, et al. Phase 1 trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood*. 2005;105(8):3058-65.
- [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 Trading Services Limited. Fachinformation Revolade<sup>®</sup> 25 mg, 50 mg, 75 mg Filmtabletten (Eltrombopag); Stand der Information: September. 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] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Arzerra<sup>®</sup> 100 mg / 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ofatumumab); Stand der Information: Juli. 2014. 2014.
- [36] 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.

### 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 ( $\geq 65$  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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zydelig<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sub>max</sub> von Midazolam um ~140% und der AUC<sub>inf</sub> 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 3-28 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 3-28: 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.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
<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.
Bepidil, 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.
<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>ANTI-KONVULSIVA</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.

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

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
<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.
<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.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
<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.
<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.



Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
<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.
<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 Barrieremethode 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 ein 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® 100 mg/-150 mg Filmtabletten gemäß EPAR sind nachfolgend aufgeführt [1].

Tabelle 3-29: 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 3-30 listet die geplanten klinischen Studien im Rahmen eines pädiatrischen Prüfkonzepts (PIP) um die Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Zydelig<sup>®</sup> bei Jugendlichen und Kindern und zusätzliche nichtklinische Pharmakovigilanzaktivitäten zu beurteilen.

Tabelle 3-30: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<b>Kategorie 1 (Interventionelle Studien)</b>				
Studie GS-US-312-0116 (Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 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 <sup>®</sup> + Rituximab bei Personen mit rezidivierender CLL	Langzeitsicherheit und Wirksamkeit	Laufend	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>
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
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

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<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

<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 101-08 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)



Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<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
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

<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>
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
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 3-31: 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, wird angegeben:</p> <p>„In klinischen Studien mit Idelalisib sind ALT- und AST-Erhöhen 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>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	In Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, werden „erhöhte Transaminasen“ als eine sehr häufige ( $\geq 10\%$ ) Nebenwirkung angegeben.	
Schwere Diarrhoe/Colitis	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“, enthält Angaben zur Dosisanpassung bei Diarrhoe:</p> <p>„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:</p> <p>„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 (<math>\geq 10\%</math>) Nebenwirkung angegeben.</p>	Keine
Pneumonitis	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“, gibt an:</p> <p>„Die Behandlung mit Zydelig® 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</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>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 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<sup>®</sup> in schweren Fällen führten in der Regel zum Abklingen des Exanthems.“</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität	<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, „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 Barrieremethode 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, 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:</p> <p>„In einer embryo-fetalen Entwicklungsstudie an Ratten</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>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:</p> <p>„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 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).“</p>	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP3A-	Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Substraten	<p>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: „<i>CYP3A-Substrate</i>: 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>	
Photosensitivität	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 5.3, „Präklinische Daten zur Sicherheit“, gibt an:</p> <p>„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</p>	Keine



Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	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	<p>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.“</p> <p>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.“</p> <p>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 (ungebundenem) Idelalisib war nach Berücksichtigung der unterschiedlichen Proteinbindung bei mittelgradiger Funktionsstörung um ~ 80% und bei schwerer Funktionsstörung um ~ 152% höher als bei gematchten Kontrollen.“</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer	Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, gibt an:	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Nierenfunktionsstörung	<p>„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>	
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
Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Kontrazeptivum	<p>Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an:          „Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>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:          „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>	

*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 und dem Risk Management Plan 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.