



(20331) ZYDELIG, Gilead Sciences Switzerland Sarl

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2018

1 Zulassung Swissmedic

ZYDELIG wurde von Swissmedic per 17. August 2017 mit folgender Indikation befristet zugelassen:

„In Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer B-Zell Leukämie (B-CLL):

- *die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, oder*
- *bei Hochrisiko-CLL-Patienten (17p-Deletion, TP53-Mutation), für die keine anderen Therapien geeignet sind.*

Als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem folliculärem Lymphom (FL), die zwei vorausgegangene Therapielinien erhalten haben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Studie 1 - R. Furman et al. ZYDELIG and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, N Engl J Med. 2014 Mar 13; 370(11):997-1007; Sharman et al., Second Interim Analysis, Efficacy Analysis in Patient Subpopulations with Del (17p) and Other Adverse Prognostic Factors? ASH 2014, #330 (Studie 312-0116).

Die Studie war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase 3-Studie mit 220 Patienten mit Behandlungsbedürftiger vorbehandelter CLL, für die jedoch eine zytotoxische Chemotherapie nicht in Frage kam.

Die Patienten wurden durch ein Randomisierungsverfahren im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit 8 Rituximab-Zyklen (erster Zyklus mit 375 mg/m² BSA, nachfolgende Zyklen mit 500 mg/m² BSA) in Kombination mit entweder einem oralen Placebo oder Idelalisib 150 mg zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizitäten zugeordnet.

Die mediane Zeit von der Diagnose der CLL bis zur Randomisierung betrug 8.5 Jahre. Die mediane Anzahl vorheriger Behandlungsregime betrug 3. Nahezu alle Patienten (95.9 %) waren mit monoklonalen anti-CD20-Antikörpern vorbehandelt. Die meisten Patienten wiesen ungünstige zytogenetische prognostische Faktoren auf.

In der finalen Analyse wurde eine statistisch signifikante Gesamtreduktion des Progressionsrisikos von 85 % bei Patienten, die mit Idelalisib + Rituximab behandelt wurden (19.4 vs. 6.5 Monate, p<0.0001, HR = 0.15) gezeigt.

Eine vergleichbare statistisch signifikante Risikoreduktion wurde bei Hochrisikopatienten (17p-Deletion/TP53-Mutation) unter Therapie mit Idelalisib + Rituximab festgestellt (87%ige Risikoreduktion für Progression).

Die Analyse des Gesamtüberlebens (OS), ein sekundärer Endpunkt, zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod von 66 % bei Patienten, die mit Idelalisib + Rituximab behandelt wurden (nicht erreicht vs. 20.8 Monate).

Im Vergleich zu Rituximab + Placebo führte die Behandlung mit Idelalisib + Rituximab zu statistisch signifikanten Verbesserungen sowohl beim körperlichen Wohlbefinden, sozialem Wohlbefinden und funktionellen Wohlbefinden als auch auf der leukämiespezifischen Subskala des Fragebogens Functio-

nal Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia (FACT-LEU) und zu statistisch signifikanten Verbesserungen bei Angst, Depression und normalen Aktivitäten, die mit dem Fragebogen EuroQoL Five-Dimensions (EQ-5D) bewertet wurden.

Studie 2 - Robak et al, EHA 2015, LB598, US-312-0119, NIAGRA Studie, Results of a phase 3 randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of ZYDELIG in combination with Ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia, Jones et al, ASCO 2015, 7023 (Studie 312-0119)

Die Studie war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase 3-Studie in parallelen Gruppen mit 261 Patienten mit vorbehandelter CLL, die eine messbare Lymphadenopathie aufwiesen, behandlungsbedürftig waren und bei denen es innerhalb von < 24 Monaten nach Beendigung der letzten vorherigen Behandlungsregime zur Progression der CLL kam.

Die Patienten wurden durch ein Randomisierungsverfahren im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit 12 Infusionen von Ofatumumab (OFA) über 24 Wochen, entweder allein oder in Kombination mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich, zugeordnet.

Die mediane Zeit seit der Diagnose betrug 7.7 Jahre. Die mediane Anzahl vorheriger Behandlungsregime betrug 3. Die meisten Patienten wiesen ungünstige zytogenetische prognostische Faktoren auf.

In der finalen Analyse wurde eine statistisch signifikante Gesamtreduktion des Progressionsrisikos von 73 % bei Patienten, die mit Idelalisib + Ofatumumab behandelt wurden (16.3 vs. 8 Monate, $p < 0.001$, HR = 0.27) gezeigt.

Eine vergleichbare statistisch signifikante Risikoreduktion des PFS wurde bei Hochrisikopatienten (17p-Deletion/TP53-Mutation) unter Therapie mit Idelalisib + Ofatumumab festgestellt (68%ige Risikoreduktion für Progression, 13.7 vs. 5.8 Monate).

Die Analyse des Gesamtüberlebens (OS), ein sekundärer Endpunkt, zeigte eine Reduktion des Risikos für Tod von 73 % bei Patienten, die mit Idelalisib + Ofatumumab behandelt wurden (20.9 vs. 19.4 Monate, $p = 0.27$).

Für das Gesamtüberleben wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen erreicht. Dies ist laut Zulassungsinhaberin wahrscheinlich auf die hohen Abbruchraten zurückzuführen. 39 % der Patienten in der OFA Gruppe und 20 % in der ZYDELIG Gruppe brachen die Studie ab. Als Hauptgründe wurden das Auftreten von Nebenwirkungen, der Widerruf der Einwilligungserklärung oder Arztentscheidung angegeben.

Studie 3 - GS-US-101-09 DELTA – Salles G. et al., Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study, Haematologica 102, 2017, e156-e159

In einer einarmigen, multizentrischen klinischen Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Idelalisib an 125 Patienten mit indolentem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (einschliesslich folliculärem Lymphom, $n = 72$) untersucht. Alle Patienten waren refraktär gegenüber Rituximab und 89.6 % waren refraktär gegenüber ihrem letzten Behandlungsregime vor Eintritt in die Studie.

Bei den Patienten mit folliculärem Lymphom betrug die Gesamtansprechrate (ORR) 54.2 %, die Vollremission (complete response, CR) 11.1 % und die Teilremission (partial response, PR) 43.1 %.

Sicherheit/Verträglichkeit

In drei laufenden Studien der Phase 3 zur Untersuchung von ZYDELIG als Zusatztherapie zur standardmässigen Erstlinientherapie der CLL und zur Behandlung des rezidierten iNHL ist bei Patienten, die ZYDELIG erhalten haben, im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine höhere Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und ein erhöhtes Risiko für Todesfälle aufgetreten. Die kombinierte prozentuale Anzahl der Todesfälle in diesen drei Studien betrug im Behandlungsarm unter Idelalisib 7.4 % und unter Placebo 3.5 %. Die zusätzlichen Todesfälle waren hauptsächlich auf Infektionen (einschliesslich Infektionen mit *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie und Cytomegalievirus) sowie auf Atemwegsereignisse zurückzuführen, von denen einige möglicherweise infektionsbedingt waren.

Bei mit Idelalisib behandelten Patienten sind behandlungsbedingte Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 einschliesslich febriler Neutropenien aufgetreten. In klinischen Studien mit Idelalisib sind ALT- und AST-Erhöhungen vom Schweregrad 3 und 4 ($> 5 \times$ oberer Normwert) aufgetreten. 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,

klungen jedoch innerhalb weniger Wochen nach Unterbrechung der Anwendung und zusätzlicher symptomatischer Behandlung (z. B. anti-inflammatorische Wirkstoffe wie enteral angewendetes Budesonid) wieder ab. Auch Fälle von Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Idelalisib gemeldet. Es gibt Berichte über Fälle eines Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) mit tödlichen Folgen bei Patienten, bei denen Idelalisib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wurde, die mit diesen Syndromen in Verbindung gebracht werden.

Die Beurteilung der unerwünschten Wirkungen beruht auf zwei Studien der Phase 3 und sechs Studien der Phasen 1 und 2 mit insgesamt 1'073 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen. Die unerwünschten Wirkungen, die sehr häufig ($\geq 1/10$) aufgetreten sind waren:

Pneumonie (15.9 % bei Monotherapie, 19.6 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Infektion der oberen Atemwege (16.5 % bei Monotherapie, 16.7 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab); Neutropenie (45.6 % bei Monotherapie, 63.7 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Anämie (31.8 % bei Monotherapie, 35.3 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Thrombozytopenie (27.0 % bei Monotherapie, 28.9 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab); erhöhte Triglyzeride (42.7 % bei Monotherapie, 50.6 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), verminderter Appetit (11.8 % bei Monotherapie, 17.4 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab); Kopfschmerzen (10.3 % bei Monotherapie, 18.1 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab); Schlaflosigkeit (8.5 % bei Monotherapie, 14.6 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab); Husten (23.9 % bei Monotherapie, 33.7 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Dyspnoe (12.2 % bei Monotherapie, 18.9 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab); Rückenschmerzen (11.1 % bei Monotherapie, 12.6 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Gelenkschmerzen (6.2 % bei Monotherapie, 10.3 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab); Diarrhö (38.1 % bei Monotherapie, 47.5 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Übelkeit (25.6 % bei Monotherapie, 32.2 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Erbrechen (15.3 % bei Monotherapie, 16.0 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Obstipation (12.4 % bei Monotherapie, 18.6 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Bauchschmerzen (10.5 % bei Monotherapie, 14.8 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Colitis (5.6 % bei Monotherapie, 12.2 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab); erhöhte Transaminasen (48,9% bei Monotherapie, 54.2 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab); Exanthem (23.1 % bei Monotherapie, 30.5 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Nachtschweiss (12 % bei Monotherapie, 8.8 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab); Pyrexie (28 % bei Monotherapie, 38.4 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Schüttelfrost (13 % bei Monotherapie, 20.5 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), periphere Ödeme (10.3 % bei Monotherapie, 15 % in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab).

Zusammenfassung

Aufgrund von Sicherheitsmeldungen hat die Zulassungsinhaberin 8 klinische Studien mit ZYDELIG gestoppt. Darunter auch die in den Auflagen erwähnten Studien YOSEMITE und BRIDALVEIL, in denen die höhere Inzidenz an Todesfällen in der ZYDELIG Gruppe festgestellt wurde. Die Daten zu diesen Studien hätten gemäss Auflage für die definitive NA eingereicht werden müssen. Es liegen keine neuen Daten zur Kombination von ZYDELIG mit Rituximab vor. Ofatumumab wird nicht vergütet. Die aktuelle Limitatio (Kombination ZYDELIG + Rituximab) kann nicht angepasst werden, da keine Studien vorliegen, welche ZYDELIG in Kombination mit MABTHERA (Rituximab) untersucht haben. Studien mit einer neuen Kombination, z.B. ZYDELIG + ARZERRA (Ofatumumab) können, solange ARZERRA nicht in der SL aufgeführt ist, für die Anpassung der Limitatio nicht berücksichtigt werden.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ZYDELIG kann aufgrund der Sicherheitsmeldungen nicht abschliessend beurteilt werden. Die verfügbaren Auflagen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht erfüllt. Das Kriterium der Wirksamkeit wird deshalb weiterhin nur als befristet erfüllt erachtet. Die Befristung von ZYDELIG wird um zwei Jahre verlängert.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

ZYDELIG wird in den Dosisstärken 100 mg und 150 mg à 60 Filmtabletten angeboten. Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Die Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Idelalisib, die länger als 12 Monate dauert, ist begrenzt.

Anwendung mit Rituximab

In klinischen Studien wurde Idelalisib gleichzeitig mit der in der Fachinformation für Rituximab empfohlenen Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminen, die ca. 30 Minuten vor Rituximab angewendet wurden, verabreicht. Die erste Infusion von Rituximab wurde in einer Dosis von 375 mg/m² der Körperoberfläche (BSA, body surface area) verabreicht und die nachfolgenden 7 Zyklen in einer Dosis von 500 mg/m² BSA, sodass insgesamt 8 Zyklen verabreicht wurden.

Medizinischer Bedarf

Die meisten Patienten, die sich bei einer CLL einer Chemoimmuntherapie unterziehen, haben eine anfängliche vollständige oder teilweise Remission.

Die Wahl der Behandlung bei einem Rückfall, sollte die Qualität und Dauer der Reaktion auf eine vorherige Therapie berücksichtigen. Patienten mit einer initialen Ansprechdauer, welche signifikant unter dem Median für ein individuelles Behandlungsregime liegt, können bei einem Rezidiv für ein anderes Regime (aggressivere oder "neuartige" Mittel) in Betracht gezogen werden. Eine bevorzugte Reihenfolge für die Verwendung der Therapiemöglichkeiten bei einem Rückfall ist nicht festgelegt. Eine Entscheidung wird in erster Linie basierend auf der vorherigen Behandlung des Patienten, den erwarteten Toxizitäten der Therapien und der Erfahrung des Kliniklers mit den Behandlungsschemata getroffen.

Patienten, die länger als ein Jahr nach der ersten Behandlung mit Chlorambucil plus einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper (Rituximab, Obinutuzumab, Ofatumumab) eine Progression zeigen oder mehr als zwei Jahre nach der ersten Behandlung mit Fludarabin plus Rituximab (FR) oder Bendamustin plus Rituximab (BR) und mehr als drei Jahre nach Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR), können als später Rückfall bezeichnet werden. Bei Patienten mit einem späten Rückfall wird eine erneute Behandlung mit der gleichen Therapie empfohlen, anstelle einer Behandlung mit einem anderen Mittel.

Ibrutinib oder die Kombination von Idelalisib plus Rituximab sind akzeptable Alternativen und könnten von Patienten bevorzugt werden, die eine signifikante Toxizität beim anfänglichen Therapieregime hatten.

Das ideale Behandlungsprogramm für Patienten mit CLL, die zu einem früheren Zeitpunkt einen Rückfall erlitten haben, ist nicht definiert. Patienten, insbesondere solche, die nach < 6 Monaten einen Rückfall erleiden, sollten zur Teilnahme an prospektiven klinischen Studien ermutigt werden. Patienten, die keine Kandidaten für klinische Studien sind oder nicht teilnehmen möchten, wird entweder Ibrutinib oder die Kombination von Idelalisib plus Rituximab empfohlen.

Für die Behandlung von unbehandelter CLL bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation ist ebenfalls Ibrutinib zugelassen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
*„Befristete Limitation bis 30.04.2020:
Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.
In Kombination mit bis zu acht Zyklen Rituximab und anschliessender Monotherapie bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt zur Behandlung von Patienten mit progressiver, symptomatischer CLL und Komorbidität (schwere Neutropenie oder Thrombozytopenie bedingt durch kumulative Myelotoxizität vorheriger Chemo-Therapien oder eine Kreatininclearance < 60 ml/min oder ein cumulative illness rating scale (CIRS)-Score > 6 oder einem vergleichbaren Wert eines anderen anerkannten Bewertungssystems) ab der zweiten Linie bei Frührezidiven (Rezidiv entsprechend der Vortherapie gemäss Leitlinien bis zu maximal 3 Jahren) oder bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind.
Als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem folliculärem Lymphom (FL), die zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben.“*
- Aufgrund des Preisvergleiches (unter der Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz) mit IMBRUVICA und der Kombination von MABTHERA plus RIBOMUSTIN auf der Grundlage der Kosten pro PFS freien Monat von Fr. 3'571.72 für MABTHERA plus RIBOMUSTIN und von Fr. 6'348.33 für IMBRUVICA. Dies ergibt durchschnittliche Kosten von Fr. 4'960.03 im TQV für ZYDELIG (KOF von 1.73 m² und 30.42 d/Mt.).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 4'105.66), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich und Österreich. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
ZYDELIG, Filmtabl 100 mg, 60 Stk	Fr. 4'109.95	Fr. 4'458.70
ZYDELIG, Filmtabl 150 mg, 60 Stk	Fr. 4'109.95	Fr. 4'458.70

5 Die Aufnahme ist befristet bis zum 30. April 2020.