

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Zydelig® (Idelalisib) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikationen

Zydelig® wird angewendet

- a) in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
  - die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
  - als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind
- b) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.

### Bewertung

**Idelalisib wurde basierend auf Ergebnissen der Zwischenanalyse einer Phase-III-Studie zugelassen für die Behandlung von Patienten mit CLL in den oben genannten Indikationen. In dieser Studie wurde Idelalisib plus Rituximab verglichen mit Rituximab plus Placebo. Für den gewählten Kontrollarm (Rituximab als Monotherapie) gibt es allerdings weder eine Leitlinienempfehlung noch eine arzneimittelrechtliche Zulassung. Die vorläufigen Ergebnisse ergaben für die Kombination von Idelalisib plus Rituximab eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Studienergebnisse zum Vergleich von Idelalisib mit einer zugelassenen Rezidivtherapie der CLL liegen derzeit nicht vor.**

**Zur Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem FL wurde Idelalisib basierend auf einer einarmigen Phase-II-Studie zugelassen. Bei insgesamt 72 Patienten zeigten sich eine Ansprechrate von 57,6 % und ein progressionsfreies Überleben von 11 Monaten.**

**Idelalisib gehört zu einer Gruppe neuer Wirkstoffe, die über eine Hemmung unterschiedlicher Zielstrukturen die Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor hemmen und dadurch Proliferation und Überleben reifer B-Zell-Neoplasien wie CLL und FL beeinflussen. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen von Phase-II/III-Studien kann Idelalisib als neue Therapieoption in diesen zugelassenen Indikationen angesehen werden. Der Nutzen von Idelalisib muss jedoch in kontrollierten klinischen Studien im Vergleich mit etablierten oder anderen neuen Therapieoptionen weiter untersucht werden.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Die meisten Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zellreihe, so auch die CLL und FL, exprimieren auf ihrer Membranoberfläche den B-Zell-Rezeptor (BCR). Die Signalübertragung über den BCR ist dabei ein wichtiger Mechanismus für Proliferation und Überleben dieser unterschiedlichen Subtypen von reifen B-Zell-Lymphomen. Die Identifizierung der recht komplexen Signalwege in B-Lymphozyten und der daran beteiligten Kinasen waren Voraussetzung für die gezielte Entwicklung von Kinase-Inhibitoren (z. B. Ibrutinib, Idelalisib), die über unterschiedliche Zielstrukturen die Signalübertragung über den BCR und die beteiligten „second messengers“ hemmen.

Idelalisib ist ein selektiver Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), welche bei B-Zell-Malignität hyperaktiv ist und als wichtiges Ausgangsprodukt für die Synthese einer Reihe von „second messengers“ eine zentrale Rolle einnimmt in der Proliferation und dem Überleben der malignen B-Zellen.

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Die Zulassung von Idelalisib bei Patienten mit CLL basiert auf Ergebnissen der Zwischenanalyse einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (GS-US-312-0116, gesponsert von Gilead), in der Idelalisib plus Rituximab mit Rituximab plus Placebo verglichen wurde. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) und sekundäre Endpunkte unter anderem das Gesamtüberleben (OS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL), die anhand der FACT-Leu und EQ-5D Fragebögen erhoben wurde.

Es wurden 220 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL in die Studie eingeschlossen (medianes Alter 71 Jahre, 65,5 % männlich). Als genetische Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose hatten 43,2 % der Patienten eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation und 83,6 % eine nicht mutierte IGHV (immunglobulin heavy chain variable region)-Region. Die Mehrzahl der Patienten waren mit einer gegen CD-20 gerichteten Therapie (95,9 %) und/oder Fludarabin vorbehandelt (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab 34,1 %, Fludarabin + Rituximab 16,8 %, Fludarabin + Cyclophosphamid 12,7 %, Fludarabin 10,5 %). Die eingeschlossenen Patienten sollten gemäß dem Studienprotokoll ein Fortschreiten der CLL innerhalb von 2 Jahren nach letzter Behandlung zeigen oder aus unterschiedlichen Gründen nicht für eine zytostatische Chemotherapie infrage kommen.

Das mediane PFS ist im Idelalisib-Arm noch nicht erreicht und betrug im Vergleichsarm 5,5 Monate. Der Unterschied ist mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,18 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,10–0,32) signifikant ( $p < 0,0001$ ). Das in Subgruppenanalysen des PFS nachgewiesene gute Ansprechen von Patienten mit genetischen Risikofaktoren auf Idelalisib ist bemerkenswert (Tabelle 1).

Tabelle 1

	<b>Idelalisib + Rituximab</b>	<b>Placebo + Rituximab</b>
<b>17p Deletion/TP53-Mutation</b>	<b>n = 46</b>	<b>n = 49</b>
PFS Median (Monate) (95 % CI)	nicht erreicht (NE) (8,3–NE)	4,0 (3,5–5,7)
HR (95 % CI)		0,16 (0,07–0,37)
ORR* (95 % CI)	78,3 % (63,6–89,1)	12,2 % (4,6–24,8)
<b>nicht mutierte IGHV</b>	<b>n = 91</b>	<b>n = 93</b>
PFS Median (Monate) (95 % CI)	NE (NE–NE)	5,5 (3,8–6,9)
HR (95 % CI)		0,14 (0,07–0,27)
ORR (95 % CI)	73,6 % (63,3–82,3)	15,1 % (8,5–24,0)

\*ORR: overall response rate

Das mediane Gesamtüberleben ist in keinem der beiden Arme erreicht.

Bei Patienten, die mit Idelalisib behandelt wurden, fand sich eine verbesserte HRQoL, was vermutlich auf eine schnellere und länger andauernde Symptomkontrolle zurückzuführen ist.

Die als Vergleichsarm gewählte Monotherapie mit Rituximab ist für Patienten mit CLL nicht zugelassen und entspricht auch nicht den Leitlinien. Da fast alle Patienten mit CLL bereits mit gegen CD20-gerichtete Therapien vorbehandelt waren, kann von einer erneuten Gabe – in Kombination mit Placebo – nur eine geringe Wirksamkeit erwartet werden. Darüber hinaus wurde ein Protokoll für die Gabe von Rituximab gewählt, das bisher bei Patienten mit CLL nur in kontrollierten Studien in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid geprüft wurde.

Die Zulassung von Idelalisib bei Patienten mit vorbehandeltem FL basiert auf einer multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie. In dieser Studie wurden insgesamt 125 Patienten mit rezidivierten oder refraktären indolenten Lymphomen, darunter

72 Patienten mit FL (medianes Alter 64 Jahre, 64,0 % männlich, im Median 4 vorangegangene Therapien) mit Idelalisib behandelt.

Primärer Endpunkt war die Ansprechrate, die anhand einer von den Prüfern unabhängigen Beurteilung 57,6 % betrug (95 % CI 48,4–66,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,9 Monate. Das mediane PFS der Patienten lag bei 11 Monaten und das geschätzte OS bei 20 Monaten (82 % Überlebende bei 48 Wochen).

Anhand der vorliegenden Ergebnisse aus den beiden klinischen Studien kann Idelalisib als gut wirksame Therapieoption angesehen werden bei Patienten mit vorbehandelter CLL und ungünstigen genetischen Risikofaktoren sowie bei Patienten mit intensiv vorbehandeltem FL. Aufgrund des kritikwürdigen Designs beider Studien (siehe oben), der relativ kleinen Patientenzahl und der noch kurzen Nachbeobachtung muss jedoch der therapeutische Stellenwert von Idelalisib in weiteren kontrollierten klinischen Studien – vor allem im Vergleich mit etablierten Rezidivtherapien bei Patienten mit CLL oder FL – untersucht werden.

### Ausgewählte Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Infektionen, Neutropenie, Diarrhoe/Colitis, Transaminasenerhöhung, Exanthem, Pyrexie, Hypertriglyceridämie.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Pneumonitis.

### Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Idelalisib interagiert mit einer Reihe von Arzneimitteln. Bitte ziehen Sie die Fachinformation zu Rate.

**Kontraindikation:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

**Warnhinweise:**

**Erhöhte Transaminase-Werte:** Unter Idelalisib kann es zu ALT- und AST-Erhöhungen des Schweregrads 3 und 4 ( $> 5 \times$  oberer Normwert) kommen. Diese Laborbefunde treten in der Regel innerhalb der ersten zwölf Wochen der Behandlung auf und sind in der Regel bei Unterbrechung der Anwendung reversibel. 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.

**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 Idelalisib 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 Idelalisib 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. Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten zusätzlich eine Barriermethode als zweite Verhütungsmethode anwenden, da derzeit nicht bekannt ist, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Zydelig® (Idelalisib)	
<b>Ältere Patienten</b>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Idelalisib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Leicht bis mäßig eingeschränkte Leberfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen.  Es liegen nur unzureichende Daten vor, um Dosisempfehlungen für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu geben. Daher ist bei der Anwendung von Zydelig® in dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten und es wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Zydelig® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	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® unterbrochen werden.

## Dosierung und Kosten

Zydelig® (Idelalisib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten für 30 Tage [€] <sup>2</sup>
Filmtabletten	2 x 150 mg  bei CLL: + Rituximab	5572, 97  bei CLL: + Rituximab

Stand Lauertaxe: 15.12.2014

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Zydelig®](#), erschienen am 14.10.2014.