

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Duvelisib (Copiktra[®])

Secura Bio Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.5.1 R/R CLL	12
1.5.2 Refraktäres FL	15
1.5.3 Fazit	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	21
1.6.1 R/R CLL	21
1.6.2 Refraktäres FL	23
1.6.3 Fazit	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.7.1 R/R CLL	26
1.7.2 Refraktäres FL	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der DUO-Studie und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse der DYNAMO-Studie und Ausmaß des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-15: Anpassungen der Copiktra®-Dosis und Management von Toxizitäten	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve (Konzentrations-Zeit-Kurve)
BCL2	Anti-B-Cell-Lymphoma-2-Protein
BID	Zweimal täglich
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CYP3A4	Cytochrom P ₄₅₀ 3A4
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
DRESS	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ITT	Intention-to-Treat
IV	Intravenös
mITT	Modifizierte Intention-To-Treat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PBPK	Physiologie-basiert pharmakokinetisch
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PJP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
POPPK	Populationspharmakokinetisch
PPI	Proton Pump Inhibitors (Protonenpumpenhemmer)
PZN	Pharmazentralnummer
R/R	Rezidiert oder refraktär
SmPC	Summary of Product Characteristics
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse (Epidermolysis acuta toxica)
TP53	Tumor Protein p53
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal (obere Normwertgrenze)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Secura Bio Limited Erik Bokmans, Vice President and General Manager Europe
Anschrift:	Molesworth Street 32 D02 Y512 Dublin 2 Irland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Secura Bio Limited
Anschrift:	32 Molesworth Street Dublin 2 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Duvelisib
Handelsname:	Copiktra®
ATC-Code:	L01EM04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46193
Pharmazentralnummer (PZN)	15 mg: 17640034 25 mg: 17640040
ICD-10-GM-Code	C91.1-
Alpha-ID	I25520 I116112 I95957 I17640 I25521

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	19.05.2021	A
Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	19.05.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rezidierte oder refraktäre (R/R) CLL nach mindestens 2 Vortherapien	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, FCR, BR, ClbR, Ibrutinib in Kombination mit BR und Best Supportive Care (BSC)
B	Refraktäres FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand nicht statt. Es wird sich auf bereits durch den G-BA bewertete Verfahren berufen.

R/R CLL

Im vorliegenden Nutzendossier wird die zur Zulassung herangezogene und somit bewertungsrelevante DUO-Studie dargestellt (Modul 4A). In dieser Studie wurde die Überlegenheit der Behandlung mit Duvelisib gegenüber der Behandlung mit Ofatumumab bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer (R/R) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) untersucht. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung stellte Ofatumumab eine valide und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugelassene Therapieoption dar und spiegelt somit ebenfalls eine Option der patientenindividuellen Therapie wider.

Refraktäres FL

Gemäß aktuell gültigen Leitlinien stehen den Patienten mit mindestens 2 vorherigem Rezidiven folgende Therapieoptionen zur Verfügung: Idelalisib sowie Lenalidomid und Rituximab. Die konkrete Auswahl erfolgt patientenindividuell und ist abhängig von der Vortherapie und der Art und Dauer des vorangegangenen Ansprechens.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die beiden Indikationen R/R CLL und refraktäres follikuläres Lymphom (FL) werden in den Modulen A und B beschrieben. Es wird die bestmögliche verfügbare Evidenz zum Wirkstoff Duvelisib vorgelegt und die Daten der beiden Zulassungsstudie IPI-145-07 (DUO) und IPI-145-06 (DYNAMO) dargestellt.

1.5.1 R/R CLL

In der multizentrischen, zweiarmigen, randomisierten, offenen DUO-Studie der Phase-III wurden Patienten mit R/R CLL nach mindestens einer Vortherapie in die Studie eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien selektiert (modified intention-to-treat [mITT]). Im Rahmen der DUO-Studie wurde die Überlegenheit von Duvelisib (IPI-145) gegenüber Ofatumumab untersucht. Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse der mITT von 95 Patienten in der Duvelisib-Gruppe und 101 Patienten in der Ofatumumab-Gruppe.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte mit entsprechenden Effektschätzern ist in Tabelle 1-7 dargestellt. Es besteht ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einer Duvelisib-Therapie bei Patienten mit R/R CLL in der 3. Therapielinie.**

Tabelle 1-7: Ergebnisse der DUO-Studie und Ausmaß des Zusatznutzens

DUO-Studie Dimension Endpunkt	Ereignisanteil Duvelisib (N = 95) vs. Ofatumumab (N = 101), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod	Median (Monate): NA [27,630; NA] vs. NA [24,082; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 0,82 [0,487; 1,367] 0,4390 <u>OS Follow-up 2019</u>	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DUO-Studie Dimension Endpunkt	Ereignisanteil Duvelisib (N = 95) vs. Ofatumumab (N = 101), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	Median (Monate): 46,3 [32,4; NA] vs. 41,2 [28,6; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 0,89 [0,58; 1,38] 0,3009 <u>OS Follow-up 2021</u> Median (Monate): 45,2 [35,9; 59,70] vs. 46,8 [33,3; 74,96] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR: 1,1 [0,7; 1,6]	
Morbidität		
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	Median (Monate): 2,63 [1,840; 3,647] vs. NA [5,421; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 2,73 [1,832; 4,080] < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Dauer des Ansprechens (DOR)	Median (Monate): 11,53 [7,425; 18,760] vs. 8,02 [7,359; 10,908] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 0,57 [0,347; 0,947] 0,0282	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Lymphknoten- Ansprechrare (LNRR)	Median (Monate): 1,71 [1,676; 1,840] vs. 4,50 [2,563; 5,782] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 6,29 [2,645; 14,945] < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 16,36 [12,025; 20,501] vs. 9,13 [7,885; 10,678] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 0,40 [0,270; 0,589] < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Ereignisfreies Überleben (EFS) ^a	Median (Monate): 14,65 [11,630; 19,285] vs. 8,80 [5,487; 9,199] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 0,34 [0,236; 0,496] < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
B-Symptomatik ^b Nachtschweiß	Verbesserung von Baseline zu Studienende (%): 23 (96) vs. 25 (76) <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> RR = 1,27 [1,025; 1,561] 0,0401	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
EQ-5D-VAS- Veränderung zu Baseline	Veränderung von Baseline zu Zyklus 5 6,23 (16,013) vs. 2,19 (16,583) MW-Differenz (SD) <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> Hedges' g ^c : 0,25 [-0,099; 0,592]	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität		
FACIT-F Veränderung zu Baseline	Veränderung von Baseline zu Zyklus 5 4,56 (8,970) vs. 1,70 (9,621) MW-Differenz (SD)	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DUO-Studie Dimension Endpunkt	Ereignisanteil Duvelisib (N = 95) vs. Ofatumumab (N = 101), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	<i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> Hedges' g ^c : 0,31 [-0,043; 0,654]	
Sicherheit		
UE	Median (Monate): 0,30 [0,263; 0,526] vs. 0,11 [0,033; 0,263] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 0,80 [0,594; 1,087] 0,1556	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	Median (Monate): 6,41 [4,830; 8,279] vs. NA [5,322; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 1,23 [0,798; 1,906] 0,3439	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund von UE	Median (Monate): NA [21,224; NA] vs. NA [NA; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 1,27 [0,472; ,398] 0,6389	Zusatznutzen nicht belegt
UE ≥ CTCAE Grad 3	Median (Monate): 3,48 [1,873; 4,435] vs. 4,37 [1,938; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 1,10 [0,761; 1,602] 0,6031	Zusatznutzen nicht belegt
AESI: gesamt	Median (Monate): 1,91 [1,248; 3,187] vs. 2,40 [1,248; 2,793] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 1,02 [0,730; 1,428] 0,9030	Zusatznutzen nicht belegt
AESI: Diarrhö/Kolitis	Median (Monate): 12,39 [8,706; 18,563] vs. NA [NA; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 2,27 [1,169; 4,404] 0,0129	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
AESI: Infektion und parasitäre Erkrankungen	Median (Monate): 4,99 [3,877; 7,228] vs. NA [4,370; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 1,20 [0,793; 1,810] 0,3891	Zusatznutzen nicht belegt
AESI: Neutropenie	Median (Monate): NA [13,832; NA] vs. NA [NA; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 1,21 [0,715; 2,038] 0,4795	Zusatznutzen nicht belegt
AESI: Pneumonitis	Median (Monate): NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 7,30 [0,892; 59,689] 0,0304	Zusatznutzen nicht belegt
AESI: Hautausschlag	Median (Monate): NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] <i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 1,73 [0,786; 3,821] 0,1681	Zusatznutzen nicht belegt
AESI: Erhöhung von Transaminasen	Median (Monate): NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA]	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DUO-Studie Dimension Endpunkt	Ereignisanteil Duvelisib (N = 95) vs. Ofatumumab (N = 101), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	<i>Duvelisib vs. Ofatumumab</i> HR = 5,05 [1,096; 23,300] 0,0215	
<p>^a Das Ereignisfreie Überleben wurde im statistischen Analyseplan der DUO-Studie als Sensitivitätsanalyse definiert.</p> <p>^b Es gehen nur Patienten mit B-Symptomen zu Baseline in die Analyse ein. Es werden nur diejenigen Symptome mit signifikanter Verbesserung zu Baseline gezeigt. Die Gesamtdaten zur B-Symptomatik befinden sich in Modul 4A.</p> <p>^c Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensionen – Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: oberes Konfidenzintervall; KI_u: unteres Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RR: Relative Risk; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

1.5.2 Refraktäres FL

In der multizentrischen, einarmigen, offenen DYNAMO-Studie der Phase-II wurden Patienten mit refraktärem FL nach mindestens einer Vortherapie in die Studie eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die intention-to-treat (ITT)-Patientenpopulation berichtet, da mehr als 80 % der Patienten mindestens zwei systemische Therapien erhalten hatten. Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse der 83 Patienten.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 1-8 dargestellt. Es besteht ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einer Duvelisib-Therapie bei Patienten mit refraktärem FL in der 3. Therapielinie.**

Tabelle 1-8: Ergebnisse der DYNAMO-Studie und Ausmaß des Zusatznutzens

IPI-145-06 Dimension Endpunkt	Duvelisib (N = 83) DCO 2018 (IRC) Effektschätzer [95 %-KI] ^a	Ergebnis
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Anzahl der verstorbenen Patienten: 41 (49,4 %) OS ^b : Median 28,0 Monate [20,8; NA]	Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 31,9 Monaten waren von den 83 Patienten, die in die Studie aufgenommen worden sind, 41 Patienten (49,4 %) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 28,0 Monaten.
Morbidität		
Gesamtansprechen <ul style="list-style-type: none"> OR, ORR DOR TTR 	ORR: 35 (42,2 %) [31,4; 53,5] TTR (Responder): Median 1,91 Monate TTR (ITT-Population): Median NA	Es zeigten 35 Patienten eine OR, somit liegt die ORR bei 42,2 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (TTR) lag bei den Patienten mit Ansprechen bei 1,91 Monaten und die mediane Dauer des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IPI-145-06 Dimension Endpunkt	Duvelisib (N = 83) DCO 2018 (IRC) Effektschätzer [95 %-KI] ^a	Ergebnis
	[3,750; NA] DOR (Responder): Median 10,0 Monate [4,5; 21,9]	Ansprechens (DOR) bei 10,0 Monaten.
Bestes Gesamtansprechen (BOR)	CR: 1 (1,2 %) PR: 34 (41,0 %) SD: 29 (34,9 %) PD: 14 (16,9 %) UN: 5 (6,0 %)	Es zeigte 1 Patient ein vollständiges Ansprechen (1,2 %), 34 Patienten ein partielles Ansprechen (41,0 %) und 29 Patienten eine stabile Erkrankung (34,9 %). Bei 14 Patienten (16,9 %) wurde ein Progress festgestellt und bei 5 Patienten (6,0 %) ist das beste Gesamtansprechen unbekannt.
Krankheitskontrollrate (DCR)	64 (77 %) [66,6; 85,6]	Es zeigten 77 % der Patienten eine Krankheitskontrolle.
Lymphknotenansprechen (LNR)	Anzahl an Patienten mit nodalen Zielläsionen zur Baseline: 79 (95,2 %) LNRR: 37 (46,8 %) [35,5; 58,4]	Zur Baseline-Visite hatten 79 Patienten (95,2 %) nodale Zielläsionen. Es zeigten 37 Patienten (46,8 %) ein Lymphknoten-Ansprechen während der Behandlung mit Duvelisib.
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Anzahl an Patienten mit PD oder Tod: 51 (61,4 %) PFS: Median 8,3 Monate [5,3; 11,6]	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 51 Patienten (61,4 %) einen Progress oder waren verstorben. Das mediane PFS lag bei 8,3 Monaten.
EQ-5D-VAS	Baseline: Rücklaufquote 100 % MW (SD): 67,48 (17,950) Veränderung zu Zyklus 3: Rücklaufquote: 87 % MW (SD): 4,36 (19,733) Veränderung zu EoT: Rücklaufquote 63 % MW (SD): -0,21 (21,482)	Zur Baseline-Erhebung betrug der von Patienten berichtete Mittelwert der VAS 67,48 Punkte von maximal 100 Punkten. Nach Zyklus 3 wurde eine Rücklaufquote von 87 % erreicht und es zeigte sich eine Verbesserung um 4,36 Punkten. Bei Behandlungsende lag die Rücklaufquote < 70 %.
Sicherheit		
Gesamtrate UE	82 (99 %)	Es zeigen 99 % der Patienten ein UE, 86 % ein UE von mindestens Grad 3 sowie 60 % ein SUE. Insgesamt brachen 29 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UE ab.
Gesamtrate ≥ Grad 3	71 (86 %)	
Gesamtrate SUE	50 (60 %)	
Therapieabbruch aufgrund von UE	24 (29 %)	
AESI	Gesamtrate AESI: 69 (83 %) Gesamtrate schwerwiegende AESI: 30 (36 %) Therapieabbrüche aufgrund AESI: 13 (16 %)	Bei 83 % der Patienten trat ein AESI auf, bei 36 % ein schwerwiegendes AESI. Es brachen 16 % der Patienten die Therapie mit Duvelisib aufgrund eines AESI ab. Das AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen trat bei 54 % der Patienten und damit am häufigsten auf. Das zweithäufigste AESI war Diarrhö/Kolitis (49 %). Die AESI Neutropenie (30 %) und Hautausschlag (31 %) traten gleich häufig auf. Bei 14 % der Patienten wurde das AESI Erhöhung von Transaminasen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IPI-145-06 Dimension Endpunkt	Duvelisib (N = 83) DCO 2018 (IRC) Effektschätzer [95 %-KI] ^a	Ergebnis
	Rate <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö/Kolitis: 41 (49 %) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 45 (54 %) • Neutropenie: 25 (30 %) • Pneumonitis: 4 (5 %) • Hautausschlag: 26 (31 %) • Erhöhung von Transaminasen: 12 (14 %) 	berichtet und bei 5 % das AESI Pneumonitis.
<p>^a Das 95 % KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier.</p> <p>^b Zum Datenschnitt 2020 waren 46 Patienten (55,4 %) verstorben. Das mediane Überleben lag bei 28,11 Monaten [20,84; 36,69].</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest; DCO: Data cut-off (Datenschnitt); BOR: Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DOR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); EoT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; IRC: Independent Review Committee (unabhängiges Review Komitee); KI: Konfidenzintervall; LNR: Lymph Node Response (Lymphknoten-Ansprechen); LNRR: Lymph Node Response Rate (Lymphknoten-Ansprechraten); N: Anzahl der Patienten in der Population; NA: not applicable (nicht zutreffend); ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechraten); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PFS: Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen); UE: unerwünschtes Ereignis; UN: Unknown (unbekannt); VAS: visuelle Analogskala</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	R/R CLL nach mindestens 2 Vortherapien	Ja
B	Refraktäres FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.5.3 Fazit

1.5.3.1 R/R CLL

In der Auswertung zeigten sich für die mITT-Population in der Dimension Morbidität Vorteile für Duvelisib im Vergleich zu Ofatumumab. Der Zusatznutzen von Duvelisib basiert auf einer statistisch signifikant höheren Wahrscheinlichkeit, unter Duvelisib ein Gesamtansprechen zu erreichen. Gestützt werden die Daten durch eine statistisch signifikante Verlängerung des Ansprechens sowie auch das Ansprechen der Lymphknoten. Das ereignisfreie Überleben und das progressionsfreie Überleben werden erheblich durch den Einsatz von Duvelisib verlängert und die Patienten erfahren eine Verbesserung von krankheitsbezogenen Symptomen (B-Symptome). Bei Duvelisib handelt es sich um eine Erhaltungstherapie und somit stellt ein Verhindern einer signifikanten Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Duvelisib zeigt keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patienten gemessen am EQ-5D-VAS. Auch in der Beurteilung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität anhand des FACIT-F zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und somit ein positives Ergebnis. Für das Merkmal „17p Deletion oder TP53-Mutation“ zeigten sich keine Hinweise auf Effektmodifikation bezogen auf die Wirksamkeit von Duvelisib und auch die EMA schränkt die Indikation nicht bezüglich dieses Merkmals ein. Die positiven Behandlungseffekte von Duvelisib werden somit unabhängig vom Mutationsstatus des Patienten in der dritten Therapielinie erzielt. In der Dimension Sicherheit zeigten sich Nachteile einer Duvelisib-Therapie bei den AESI Diarrhö/Kolitis und Erhöhung von Transaminasen. Nach Zulassung in den USA wurden insgesamt etwa 1 254 Patienten mit Duvelisib als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen Wirkstoff behandelt. Die Exposition der Patienten zwischen dem 24.09.2018 und dem 23.03.2019 wird auf ca. 23,5 Patientenjahre geschätzt. Im Berichtszeitraum wurden keine neuen Risiken identifiziert. Darüber hinaus gab es keine signifikanten Änderungen in Hinblick auf Häufigkeit oder Schweregrad von UEs. Es ergaben sich keine neuen sicherheitsrelevanten Informationen oder Sicherheitsbedenken in Bezug auf das Sicherheitsprofil von Duvelisib.

Duvelisib als oral wirksamer, hochselektiver, dualer Inhibitor der PI3K- δ und PI3K- γ bietet den stark vorbehandelten CLL-Patienten eine neue Behandlungsmöglichkeit. Die Enzyme werden bevorzugt in Leukozyten exprimiert und PI3K- δ und PI3K- γ haben jeweils unterschiedliche und sich überwiegend nicht überschneidende Aufgaben bei der Funktion von B-Zellen, T-Zellen und myeloischen Zellen. Zusätzlich zu ihrer Bedeutung beim intrinsischen Überleben der malignen B-Zellen, haben PI3K- δ und PI3K- γ auch eine Rolle in dem dynamischen Zusammenspiel zwischen Tumorzellen und der Mikroumgebung, sowie beim Etablieren und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufrechterhalten der Tumor-Mikroumgebung selbst. Diese ist dafür bekannt, dass sie von zentraler Bedeutung bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von hämatologischen Malignomen wie CLL ist. Die Hemmung der beiden Isoformen der PI3K durch eine Therapie mit Duvelisib hat somit vielschichtige Effekte auf das Wachstum und Überleben von Tumorzellen.

In der dritten Therapielinie steht mit Duvelisib ein alternativer Wirkmechanismus zu der Behandlung mit Bruton-Tyrosin Kinase (BTK)-Inhibitoren und Anti-B-Cell-Lymphoma-2-Protein (BCL-2)-Inhibitoren (separat oder in Kombination) sowie für Patienten mit bereits mindestens einer Rituximab-enthaltenden Vortherapie zur Verfügung. Insbesondere für Patienten, bei denen eine Behandlung mit BTK-Inhibitoren, BCL-2-Inhibitoren oder Rituximab versagt hat und bei denen weitere verfügbare Therapien kontraindiziert sind (z. B. aufgrund von kardiovaskulärem Risiko) erhalten mit Duvelisib eine neue Behandlungsmöglichkeit. Duvelisib stellt als orale Monotherapie eine kostengünstigere Behandlungsoption im Vergleich zu Kombinationstherapien dar. Zudem verringert Duvelisib durch die orale Darreichungsform mögliche Behandlungsverzögerungen, die mit der Planung von IV-Infusionen verbunden sein können und ermöglicht Patienten mit eingeschränkter Mobilität, die Anzahl an Arztbesuchen zu minimieren.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation von bereits zweifach vortherafierten Patienten und der im Allgemeinen als unheilbar geltenden Erkrankung, erscheint eine derartige Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, ein allgemeines Ansprechen auf die Therapie sowie eine nachweisbare Verbesserung von B-Symptomen von hoher Relevanz für den Patienten und sollte dem Sicherheitsprofil gegenübergestellt.

Für Duvelisib ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie DUO ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Patienten R/R CLL nach mindestens 2 Vortherapien.

1.5.3.2 Refraktäres FL

Trotz vieler effektiver Behandlungsoptionen bleibt FL für die meisten Patienten eine unheilbare Krankheit und bei mehrfachen Rezidiven schwierig zu behandeln und ohne etablierte Standardtherapie. In die Studie IPI-145-06 wurden Patienten mit FL aufgenommen, die refraktär gegenüber Rituximab und einer Chemotherapie oder Radioimmuntherapie sind. Mindestens 2 Vortherapien erhielten 88 % der Studienteilnehmer, dabei sind 81 % der Studienteilnehmer refraktär auf mindestens zwei Vortherapien (> 80 % der ITT-Population) und 94 % der FL-Patienten refraktär auf die letzte vorangegangene Therapie. Es wird daher auf die Daten der ITT-Population zurückgegriffen. Sie repräsentiert eine Population meist älterer Patienten (in der vorliegenden Studie im Median 64 Jahre) mit einer schlechten Krankheitsprognose, denn selbst mit den neueren verfügbaren Behandlungsoptionen erleiden die meisten FL-Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eine Progression oder werden refraktär gegenüber der Therapie, die in der Vergangenheit zu einer Remission geführt hat. Darüber hinaus nimmt das Ansprechen und die Dauer des Ansprechens bei jeder weiteren Therapielinie progressiv ab. Alle zugelassenen Therapien bei FL sind mit Toxizität und unerwünschten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignissen verbunden, die ihren Einsatz bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen einschränken können. Daher werden weitere Therapieoptionen benötigt, um diesen ungedeckten medizinischen Bedarf zu decken.

In der internationalen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird für Rituximab-refraktäre Patienten die Kombinationstherapie aus Obinutuzumab und Bendamustin empfohlen gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab. Bei dieser Therapie können schwere Infektionen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie ein Hautexanthem auftreten. Ebenfalls zu beachten ist die Knochenmarkstoxizität, die bei der Behandlung von Bendamustin kumulativ ist.

Für spätere Rezidive bei Refraktärität gegenüber Rituximab wird in der ESMO-Leitlinie eine RIT empfohlen. Für doppelt-refraktäre FL-Patienten, die Gegenstand dieser Nutzenbewertung sind, empfiehlt die Leitlinie als einzige Therapieoption Idelalisib. Hier zeigt sich der therapeutische Bedarf an neuen Therapieoptionen in der vorliegenden Indikation.

Duvelisib als oral wirksamer, hochselektiver, dualer Inhibitor der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- δ und PI3K- γ hat das Potential diese Therapielücke zu füllen und den stark vorbehandelten FL-Patienten neue Behandlungsmöglichkeit zu geben. Die Enzyme werden bevorzugt in Leukozyten exprimiert und PI3K- δ und PI3K- γ haben jeweils unterschiedliche und sich überwiegend nicht überschneidende Aufgaben bei der Funktion von B-Zellen, T-Zellen und myeloischen Zellen. Zusätzlich zu ihrer Bedeutung beim intrinsischen Überleben der malignen B-Zellen, haben PI3K- δ und PI3K- γ auch eine Rolle in dem dynamischen Zusammenspiel zwischen Tumorzellen und der Mikroumgebung, sowie beim Etablieren und Aufrechterhalten der Tumor-Mikroumgebung selbst. Diese ist dafür bekannt, dass sie von zentraler Bedeutung bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von hämatologischen Malignomen wie FL ist. Die Hemmung der beiden Isoformen der PI3K durch eine Therapie mit Duvelisib hat somit vielschichtige Effekte auf das Wachstum und Überleben von Tumorzellen.

Da es sich bei FL, das das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist, um eine schwere chronische Erkrankung handelt und es nur begrenzt Behandlungsalternativen gibt, sieht Secura Bio einen therapeutischen Bedarf für doppelt-refraktäre Patienten und es liegt aus der vorlegten Evidenz ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

1.6.1 R/R CLL

Die CLL gehört zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Die CLL ist eine langsam fortschreitende, maligne, lymphoproliferative Erkrankung und sowohl klinisch als auch biologisch heterogen. Sie ist gekennzeichnet durch eine progrediente Ausbreitung von monoklonalen B-Lymphozyten im Blut, Knochenmark, den Lymphknoten und anderen Lymphgeweben. Es handelt sich um eine Erkrankung, die meist bei älteren und somit multimorbiden Personen diagnostiziert wird. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 73 Jahre. Die World Health Organization (WHO)-Klassifikation beschreibt die CLL als indolentes (lymphozytisches) B-Zell-Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist. Unter anderem aufgrund von krankheitsbedingten Infektionen und verminderten Konzentrationen wichtiger Blutbestandteile weist die CLL ein hohes Morbiditäts- und Sterberisiko auf. Die CLL ist allgemein nicht heilbar und geht mit lebenslangen Therapien einher. Nur ein kleiner Anteil von Patienten kann durch eine allogene Stammzelltransplantation geheilt werden. Der lebenslange Therapiebedarf führt zu einem hohen ungedeckten Bedarf an neuen, innovativen Therapien, da die Patienten häufig Rezidive oder eine refraktäre Erkrankung entwickeln.

Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass übereinstimmend empfohlen wird, gebrechliche Patienten (no go) nicht über Best Supportive Care hinausgehend zu therapieren und sie daher auch nicht für eine Therapie mit Duvelisib in Frage kommen. Für Patienten ohne 17p-Deletion kann die Wiederholung der Chemoimmuntherapie im rezidivierter Erkrankungssituation möglicherweise erfolgen. Die Empfehlung für Hochrisikopatienten sind Therapien mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder die Therapie mit einem BTK-Inhibitor. Die Datenlage und Therapieempfehlung in der 3. Therapieline ist eingeschränkt und eine patientenindividuelle Therapie sollte erfolgen.

Zielpopulation

Duvelisib (Copiktra®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz der großen Dynamik in der Therapie der CLL und der Entwicklung zielgerichteter Therapien und der Verfügbarkeit von Chemoimmuntherapien sind die Möglichkeiten in der Drittlinienbehandlung der CLL begrenzt und mit Herausforderungen und Risiken verbunden. Auch mit den neuen Therapiemöglichkeiten besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an langanhaltenden wirkenden und gut verträglichen Therapien, vor allem in den späteren Therapielinien. Patienten mit mehrfach R/R CLL-Erkrankung sind schwer zu kontrollieren und haben nur noch eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten. Leitlinien empfehlen nicht mehr direkt vorangegangene Therapien zu wiederholen. Viele Patienten sind zudem älter, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 73 Jahren. Die Patienten weisen mehrheitlich mindestens eine Komorbidität auf. Zum Zeitpunkt der Diagnose der CLL haben 89 % der Patienten eine oder mehrere Komorbiditäten und 46 % mindestens eine schwere Komorbidität. Dabei sind die vorhandenen Begleiterkrankungen sehr heterogen und beinhalten beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, periphere Gefäßerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Kardiomyopathie, Vorhofflimmern), Diabetes mellitus, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) oder weitere Atemwegserkrankungen und Zweitmalignome. Zur Behandlung der Komorbiditäten werden von den Patienten bei Diagnosestellung im Median zwei verschreibungspflichtige Medikamente eingenommen. Daher sind Optionen mit begrenzter Toxizität wichtig, insbesondere unter Berücksichtigung von altersbedingten Komorbiditäten wie z. B. Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

Der Bedarf mehrfach rezidivierender bzw. refraktärer Patienten soll durch den dualen Inhibitor von PI3K- δ and PI3K- γ Duvelisib gedeckt werden. PI3K- δ - und PI3K- γ -Aktivität spielt eine Rolle bei der Unterstützung des Wachstums und der Aufrechterhaltung von Tumorzellen, sowie bei der unterstützenden Tumormikroumgebung. In vitro als auch in vivo Daten zeigen die signifikante Wirksamkeit gegen hämatologische Malignomen.

Duvelisib soll in erster Linie das Fortschreiten der Erkrankung verhindern, einhergehend mit einer guten Verträglichkeit. Die Duvelisib-Therapie ist ebenfalls für Patienten mit einer 17p-Deletion eine Therapieoption. Dieses Potenzial von Duvelisib wird auch durch die EMA gesehen. Duvelisib zeigt durch die Doppelblockade einen erweiterten Wirkmechanismus in zugrundeliegende Pathomechanismen der Erkrankung. Duvelisib ist der erste Vertreter von Inhibitoren der PI3K, der zielgerichtet an 2 Isoformen angreift und so als eine neue Option für die Versorgung von R/R CLL-Patienten zur Verfügung steht. Als oral einzunehmende Kapsel verfügt es ebenfalls wie beispielsweise Ibrutinib über verbesserte Eigenschaften gegenüber den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bisherigen Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den intravenös zu applizierenden Immuntherapien bestehend aus Antikörpern. Als orale Therapie benötigt die Behandlung mit Duvelisib keinen Krankenhausaufenthalt oder ein Infusionszentrum und somit ebenfalls keine langen Verweilzeiten in der Praxis, keine Nachbeobachtungszeit und der Schonung von Praxisressourcen.

Duvelisib deckt den therapeutischen Bedarf der Patienten mit R/R CLL. Die EMA führt aus, dass selbst durch die Verfügbarkeit neuartiger Behandlungen die meisten Patienten irgendwann ein Rezidiv erleiden werden. Zudem tolerieren oder sprechen nicht alle Patienten auf diese Behandlungen an und im Laufe der Zeit treten Resistenzen auf. Die Ansprechraten mit jeder weiteren Therapielinie sind tendenziell geringer und die Duration of Response (Dauer des Ansprechens [DOR]) wird ebenfalls kürzer. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein ungedeckter medizinischer Bedarf an zusätzlichen neuartigen Therapien, insbesondere für Patienten mit vorbehandelter CLL, besteht. Duvelisib hat demnach zukünftig einen hohen Stellenwert in der Versorgung.

1.6.2 Refraktäres FL

Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und ist durch eine langsame progrediente krankhafte Schwellung von Lymphknoten, einer sog. Lymphadenopathie, geprägt. Die World Health Organization (WHO) klassifiziert verschiedene Grade, FL vom Grad I bis IIIA gehören zu den indolenten, FL vom Grad IIIB zu den aggressiven Lymphomen. Das FL wird auch als indolentes B-Zell-Lymphom bezeichnet. Es ist gekennzeichnet durch eine Lymphknotenvergrößerungen und das Auftreten von B-Symptomen wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. Es liegt ebenfalls durch Knochenmarkinfiltration eine Beeinträchtigung der Hämatopoese vor, die z. B. zu einer Anämie mit einhergehender Abgeschlagenheit und Müdigkeit führen können. Extralymphatische Infiltrate im z. B. Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Bereich, dem Gastrointestinaltrakt oder der Haut können ebenfalls vorkommen.

Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass für refraktäre und sog. last-line Patienten die bisherigen Therapieoptionen ausgeschöpft sind nur Best Supportive Care empfohlen wird.

Zielpopulation

Duvelisib ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit FL, das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz der Dynamik in der Therapie der FL und der Entwicklung zielgerichteter Therapien und der Verfügbarkeit von Chemoimmuntherapien sind die Möglichkeiten in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Drittlinienbehandlung der FL begrenzt und mit Herausforderungen und Risiken verbunden. Auch mit der Therapiemöglichkeiten mit Obinutuzumab und Idelalisib besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an langanhaltenden wirkenden und gut verträglichen Therapien, vor allem in den späteren Therapielinien.

Der Bedarf mehrfach refraktärer Patienten soll durch den dualen Inhibitor von PI3K- δ and PI3K- γ Duvelisib gedeckt werden. PI3K- δ - und PI3K- γ -Aktivität spielt eine Rolle bei der Unterstützung des Wachstums und der Aufrechterhaltung von Tumorzellen, sowie bei der unterstützenden Tumormikroumgebung. In vitro als auch in vivo Daten zeigen die signifikante Wirksamkeit gegen hämatologische Malignomen. Duvelisib soll in erster Linie das Fortschreiten der Erkrankung verhindern, einhergehend mit einer guten Verträglichkeit. Duvelisib ist der erste Vertreter von Inhibitoren der PI3K, der zielgerichtet an 2 Isoformen angreift und so als eine neue Option für die Versorgung von refraktären FL-Patienten zur Verfügung steht. Als oral einzunehmende Kapsel verfügt es ebenfalls wie beispielsweise Ibrutinib über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisherigen Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den intravenös zu applizierenden Immuntherapien bestehend aus Antikörpern. Als orale Therapie benötigt die Behandlung mit Duvelisib keinen Krankenhausaufenthalt oder ein Infusionszentrum und somit ebenfalls keine langen Verweilzeiten in der Praxis, keine Nachbeobachtungszeit und der Schonung von Praxisressourcen.

Duvelisib hat ein akzeptables Risiko-Nutzen-Profil und ist insbesondere im Hinblick auf das Auftreten kardiotoxischer unerwünschter Ereignisse eine wichtige Behandlungsoption für mehrfach refraktäre Patienten.

1.6.3 Fazit

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	R/R CLL nach mindestens 2 Vortherapien	630 – 7 561
B	Refraktäres FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien	383 – 5 172
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	R/R CLL nach mindestens 2 Vortherapien	R/R CLL nach mindestens 2 Vortherapien	Nicht quantifizierbar	630 – 7 561
B	Refraktäres FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien	Refraktäres FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien	Nicht quantifizierbar	383 – 5 172
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	R/R CLL nach mindestens 2 Vortherapien	68.554,86 € - 68.668,37 €
B	Refraktäres FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien	68.554,86 € - 68.668,37 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7.1 R/R CLL

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Venetoclax + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Venetoclax: 72.700,30 € Rituximab: 19.968,67 € Summe: 92.668,97 €	Venetoclax: 0,00 € Rituximab: 57,83 € Summe: 57,83 €	Venetoclax: 0,00 € Rituximab: 426,00 € Summe: 426,00 €	Summe: 93.152,80 €
Venetoclax + Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Venetoclax: 82.943,00 € Rituximab: 0,00 € Summe: 82.943,00 €	Venetoclax: 0,00 € Rituximab: 0,00 € Summe: 0,00 €	Venetoclax: 0,00 € Rituximab: 0,00 € Summe: 0,00 €	Summe: 82.943,00 €
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Ibrutinib: 75.230,28 €	Ibrutinib: 11,40 €	Ibrutinib: 0,00 €	Summe: 75.241,68 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapekosten pro Patient in Euro
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Ibrutinib: 75.230,28 € Bendamustin: 5.082,40 € Rituximab: 19.968,67 € Summe: 100.281,35 €	Ibrutinib: 0,00 € Bendamustin: 0,00 € Rituximab: 57,83 € Summe: 57,83 €	Ibrutinib: 0,00 € Bendamustin: 972,00 € Rituximab: 426,00 € Summe: 1.398,00 €	Summe: 101.737,18 €
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Ibrutinib: 75.230,28 € Bendamustin: 0,00 € Rituximab: 0,00 € Summe: 75.230,28 €	Ibrutinib: 0,00 € Bendamustin: 0,00 € Rituximab: 0,00 € Summe: 0,00 €	Ibrutinib: 0,00 € Bendamustin: 0,00 € Rituximab: 0,00 € Summe: 0,00 €	Summe: 75.230,28 €
Idelalisib+ Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Idelalisib: 52.043,65 € Rituximab: 26.734,07 € Summe: 78.777,72 €	Idelalisib: 0,00 € Rituximab: 73,02 € Summe: 73,02 €	Idelalisib: 0,00 € Rituximab: 568,00 € Summe: 568,00 €	Summe: 79.418,74 €
Idelalisib+ Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Idelalisib: 52.043,65 € Rituximab: 0,00 € Summe: 52.043,65 €	Idelalisib: 0,00 € Rituximab: 0,00 € Summe: 0,00 €	Idelalisib: 0,00 € Rituximab: 0,00 € Summe: 0,00 €	Summe: 52.043,65 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Acalabrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Acalabrutinib: 100.878,70 €	Acalabrutinib 11,40 €	Acalabrutinib: 0,00 €	Summe: 100.890,10 €
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Fludarabin: 1.893,84 € Cyclophosphamid 214,41 € Rituximab: 19.968,67 € Summe: 22.076,92 €	Fludarabin: 0,00 € Cyclophosphamid 0,00 € Rituximab: 57,83 € Summe: 57,83 €	Fludarabin: 1.278,00 € Cyclophosphamid 1.278,00 € Rituximab: 426,00 € Summe: 2.982,00 €	Summe: 25.116,75 €
Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Bendamustin: 5.082,40 € Rituximab: 19.968,67 € Summe: 25.051,07 €	Bendamustin: 0,00 € Rituximab: 57,83 € Summe: 57,83 €	Bendamustin: 972,00 € Rituximab: 426,00 € Summe: 1.398,00 €	Summe: 26.506,90 €
Chlorambucil + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Chlorambucil: 166,85 € Rituximab: 19.968,67 € Summe: 20.135,52 €	Chlorambucil: 0,00 € Rituximab: 57,83 € Summe: 57,83 €	Chlorambucil: 0,00 € Rituximab: 426,00 € Summe: 426,00 €	Summe: 20.619,35 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
BSC	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
BSC: Best Supportive Care; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

1.7.2 Refraktäres FL

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens					
Idelalisib	Erwachsene Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen	Idelalisib: 52.043,65 €	Idelalisib: 0,00 €	Idelalisib: 0,00 €	Summe: 52.043,65 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
	systemischen Therapien refraktär ist.				
Lenalidomid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Lenalidomid: 90.109,92 € Rituximab: 21.713,72 € Summe: 111.823,64 €	Lenalidomid: 0,00 € Rituximab: 73,02 € Summe: 73,02 €	Lenalidomid: 0,00 € Rituximab: 568,00 € Summe: 568,00 €	Summe: 112.464,66 €
FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra[®] entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Zusammenfassung). Es ergeben sich keine Unterschiede für die beiden Anwendungsgebiete.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Copiktra[®] ist von einem Arzt durchzuführen, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Duvelisib zweimal täglich. Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Verspätete oder vergessene Einnahme

Patienten sind anzuweisen, wenn eine Dosis um weniger als 6 Stunden versäumt wird, sollte die versäumte Dosis sofort nachgeholt werden. Wenn eine Dosis um mehr als 6 Stunden versäumt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, zu warten und die nächste Dosis zur üblichen Zeit einzunehmen.

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

Die Copiktra[®]-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) auf 15 mg zweimal täglich zu reduzieren [siehe Abschnitt 4.5]. Bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluconazol) ist keine Dosisanpassung erforderlich, aber potenzielle Nebenwirkungen von Duvelisib sind engmaschig zu überwachen.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Toxizitäten sind gemäß Tabelle 1 mit Dosisreduktion, Unterbrechung der Behandlung oder Absetzen von Copiktra[®] zu behandeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Anpassungen der Copiktra®-Dosis und Management von Toxizitäten

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
Nicht hämatologische Nebenwirkungen		
Infektionen	Infektion Schweregrad 3 oder höher	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen • Mit derselben oder einer reduzierten Dosis (25 mg oder 15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen
	Klinische Cytomegalievirus-Infektion oder Virämie (positiver PCR- oder Antigentest)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen • Mit derselben oder einer reduzierten Dosis (25 mg oder 15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen • Falls die Behandlung mit Copiktra® wiederaufgenommen wird, Patienten mindestens monatlich auf eine CMV-Reaktivierung überwachen (mittels PCR-oder Antigentest). In klinischen Studien zu iNHL, FL (IPI-145-06) und CLL/SLL (IPI-145-07) waren die Ergebnisse bei Wiederaufnahme mit derselben Dosis und bei Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis vergleichbar
	PJP	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Verdacht auf PJP die Behandlung mit Copiktra® bis zur weiteren Untersuchung unterbrechen • Bei bestätigter PJK Copiktra® absetzen
Nichtinfektiöse Diarrhö oder Kolitis	Leichte/mittelschwere Diarrhö (Schweregrad 1-2, bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag mehr als Baseline) und Ansprechen auf Antidiarrhoika, ODER Asymptomatische (Schweregrad 1) Kolitis	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Änderung der Dosis • Unterstützende Therapie mit Antidiarrhoika nach Bedarf einleiten • Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten
	Leichte/mittelschwere Diarrhö (Schweregrad 1-2, bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag mehr als Baseline) und kein Ansprechen auf Antidiarrhoika	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen • Unterstützende Therapie mit über den Magen-Darm-Trakt wirkenden Steroiden (z. B. Budesonid) einleiten • Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten • Mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
	Abdominalschmerz, Schleim oder Blut im Stuhl, Änderung der Stuhlgewohnheiten, peritoneale Anzeichen ODER Schwere Diarrhö (Schweregrad 3, > 6 Stuhlgänge pro Tag mehr als Baseline)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen • Unterstützende Therapie mit über den Magen-Darm-Trakt wirkenden Steroiden (z. B. Budesonid) oder systemischen Steroiden einleiten • Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten • Mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen • Bei wiederkehrender Diarrhö Schweregrad 3 oder wiederkehrender Kolitis eines beliebigen Schweregrades Copiktra® absetzen
	Lebensbedrohlich	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra® absetzen
Hautreaktionen	Schweregrad 1-2	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Änderung der Dosis • Unterstützende Behandlung mit Emollientia, Antihistaminika (bei Juckreiz) oder topischen Steroiden einleiten • Engmaschig überwachen
	Schweregrad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen • Alle gleichzeitig angewendeten Medikamente überprüfen und alle Medikamente absetzen, die möglicherweise zum Ereignis beitragen • Unterstützende Behandlung mit Steroiden (topisch oder systemisch) und, bei Juckreiz, mit Antihistaminika einleiten • Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten • Mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen • Wenn schwere Hautreaktionen sich nicht bessern, sich verschlimmern oder erneut auftreten, Copiktra absetzen
	Lebensbedrohlich	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra® absetzen
	SJS, TEN, DRESS (beliebiger Schweregrad)	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra® bei beliebigem Schweregrad absetzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
Pneumonitis ohne vermutete infektiöse Ursache	Mittelschwere (Schweregrad 2) symptomatische Pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Copiktra[®] unterbrechen • Mit systemischen Steroiden behandeln • Wenn eine Pneumonitis auf Schweregrad 0 oder 1 zurückgeht, kann die Behandlung mit Copiktra[®] mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden • Wenn eine nicht infektiöse Pneumonitis erneut auftritt oder der Patient auf die Steroidtherapie nicht anspricht, Copiktra[®] absetzen
	Schwere (Schweregrad 3) oder lebensbedrohliche Pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra[®] absetzen • Mit systemischen Steroiden behandeln
ALT-/AST-Erhöhung	3 bis 5 × obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) (Schweregrad 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra[®]-Dosis beibehalten • Bis zum Rückgang auf < 3 × ULN mindestens wöchentlich überwachen
	> 5 bis 20 × ULN (Schweregrad 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zum Rückgang auf < 3 × ULN Behandlung mit Copiktra[®] unterbrechen und mindestens wöchentlich überwachen • Behandlung mit Copiktra[®] beim ersten Auftreten mit derselben Dosis (25 mg zweimal täglich) bzw. bei nachfolgendem Auftreten mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen
	> 20 × ULN (Schweregrad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra[®] absetzen
Hämatologische Nebenwirkungen		
Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) $0,5 \text{ bis } 1,0 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra[®]-Dosis beibehalten • ANC mindestens wöchentlich überwachen
	ANC weniger als $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Copiktra[®] unterbrechen. • ANC überwachen, bis der Wert $> 0,5 \times 10^9/l$ beträgt • Behandlung mit Copiktra[®] beim ersten Auftreten mit derselben Dosis (25 mg zweimal täglich) bzw. bei nachfolgendem Auftreten mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
Thrombozytopenie	Thrombozytenzahl 25 bis $< 50 \times 10^9/l$ (Schweregrad 3) mit Blutung Schweregrad 1	<ul style="list-style-type: none"> Keine Änderung der Dosis Thrombozytenzahl mindestens wöchentlich überwachen
	Thrombozytenzahl 25 bis $< 50 \times 10^9/l$ (Schweregrad 3) mit Blutung Schweregrad 2 oder Thrombozytenzahl $< 25 \times 10^9/l$ (Schweregrad 4)	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit Copiktra[®] unterbrechen Thrombozytenzahlen überwachen, bis der Wert $\geq 25 \times 10^9/l$ beträgt und keine Blutungen mehr auftreten (falls zutreffend) Behandlung mit Copiktra[®] beim ersten Auftreten mit derselben Dosis (25 mg zweimal täglich) bzw. bei nachfolgendem Auftreten mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Für ältere Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) ist keine bestimmte Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu dialysepflichtiger oder nicht dialysepflichtiger schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse A, B und C ist keine Dosisanpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duvelisib bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es besteht keine relevante Indikation für die Anwendung von Duvelisib bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von CLL und FL.

Art der Anwendung

Copiktra® ist zum Einnehmen vorgesehen und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Kapseln sind im Ganzen zu schlucken. Patienten sind anzuweisen, die Kapseln nicht zu öffnen, zu zerbrechen oder zu kauen.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duvelisib nach vorheriger Anwendung von Idelalisib ist nicht erwiesen.

Infektionen

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten sind schwerwiegende und mitunter tödliche Infektionen aufgetreten. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie, Sepsis und Infektionen der unteren Atemwege. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Infektion jeglichen Grades betrug 3 Monate, 75 % der Fälle traten innerhalb von 6 Monaten auf (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Infektionen sind vor Einleitung der Therapie mit Duvelisib zu behandeln. Patienten sind während der gesamten Behandlung auf Infektionen, einschließlich die Atemwege betreffender Anzeichen und Symptome, zu überwachen. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Symptome unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe Tabelle 1).

Bei Patienten, die Duvelisib einnahmen, ist schwerwiegende und mitunter tödliche Pneumocystis jirovecii-Pneumonie aufgetreten. Daher ist bei allen Patienten eine Prophylaxe gegen PJP anzuwenden (siehe Tabelle 1). Bei Patienten, die Duvelisib einnahmen, ist eine CMV-Reaktivierung/-Infektion aufgetreten. Die prophylaktische Anwendung antiviraler Mittel ist während der Behandlung in Erwägung zu ziehen, um einer CMV-Infektion, einschließlich einer CMV-Reaktivierung, vorzubeugen (siehe Tabelle 1).

Empfohlene Prophylaxe

Alle Infektionen sind vor Einleitung der Therapie mit Duvelisib zu behandeln. Patienten sind während der gesamten Behandlung auf Infektionen, einschließlich die Atemwege betreffender Anzeichen und Symptome, zu überwachen. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Symptome unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe Tabelle 1).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor der Behandlung mit Duvelisib ist eine Prophylaxe gegen PJP anzuwenden. Nach Abschluss der Behandlung mit Duvelisib ist die Prophylaxe gegen PJP fortzusetzen, bis die absolute Zahl von CD4-positiven T-Zellen mehr als 200 Zellen/ μ l beträgt.

Die Behandlung mit Duvelisib sollte bei Patienten mit PJP eines beliebigen Schweregrades unterbrochen werden, und Duvelisib ist abzusetzen, wenn eine PJP bestätigt wird.

Die prophylaktische Anwendung antiviraler Mittel ist während der Behandlung mit Duvelisib in Erwägung zu ziehen, um einer CMV-Infektion, einschließlich einer CMV-Reaktivierung, vorzubeugen.

Diarrhö oder Kolitis

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten ist schwerwiegende und mitunter tödliche Diarrhö oder Kolitis aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Durchfall oder Kolitis jeglichen Grades betrug 4 Monate, wobei 75 % der Fälle bis zu 8 Monaten auftraten. Die mediane Dauer der Ereignisse betrug 0,5 Monate. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Fälle von Diarrhö unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe Tabelle 1) (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten sind schwerwiegende und mitunter tödliche Hautreaktionen aufgetreten. Tödliche Fälle waren unter anderem Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Hautreaktion eines beliebigen Schweregrades betrug 3 Monate, mit einer medianen Dauer des Ereignisses von 1 Monat (siehe Abschnitt 4.8).

Die sich manifestierenden Merkmale der schwerwiegenden kutanen Ereignisse wurden überwiegend als pruriginös, erythematös oder makulopapulös beschrieben. Weniger häufige sich manifestierende Merkmale sind unter anderem Exanthem, Schuppung, Erythrodermia, Exfoliation der Haut, Keratinozytennekrose und papulöser Ausschlag. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Hautreaktionen unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe Tabelle 1-15). Alle gleichzeitig angewendeten Arzneimittel sind zu überprüfen, und alle Arzneimittel, die potenziell zu dem Ereignis beitragen, sind abzusetzen.

Pneumonitis

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten ist schwerwiegende und mitunter tödliche Pneumonitis ohne eine offensichtliche infektiöse Ursache aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Pneumonitis beliebigen Grades betrug 4 Monate, wobei 75 % der Fälle innerhalb von 9 Monaten auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Dauer der Ereignisse betrug 1 Monat, wobei 75 % der Fälle innerhalb von 2 Monaten abklangen (Informationen zum Management siehe Tabelle 1-15).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Lebertoxizität*

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten traten ALT- und/oder AST-Erhöhungen vom Schweregrad 3 und 4 auf. Bei zwei Prozent der Patienten traten sowohl ein ALT- oder AST-Wert von mehr als 3 x ULN als auch ein Gesamtbilirubin-Wert von mehr als 2 x ULN auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen eines erhöhten Transaminase-Werts eines beliebigen Schweregrades betrug 2 Monate mit einer medianen Dauer des Ereignisses von 1 Monat. Die Leberfunktion ist während der Behandlung mit Duvelisib zu überwachen, und zwar insbesondere während der ersten drei Monate jeden Monat. Diese Richtlinie gilt für Patienten, bei denen nur eine ALT- und AST-Erhöhung auftritt.

Neutropenie

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten trat eine Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Grad ≥ 3 Neutropenie betrug 2 Monate, wobei 75 % der Fälle innerhalb von 4 Monaten auftraten. Die Neutrophilenzahlen sind in den ersten 2 Monaten der Behandlung mit Duvelisib mindestens alle 2 Wochen zu überwachen.

CYP3A4-Induktoren

Die Exposition gegenüber Duvelisib kann reduziert sein, wenn es gleichzeitig mit starken CYP3A-Induktoren angewendet wird. Da eine Reduktion der Duvelisib-Plasmakonzentrationen zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit starken CYP3A-Induktoren zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Substrate

Duvelisib und sein Hauptmetabolit, IPI-656-, sind starke CYP3A4-Inhibitoren. Daher hat Duvelisib das Potenzial, mit Arzneimitteln in Wechselwirkung zu treten, die über CYP3A metabolisiert werden, was wiederum zu erhöhten Serumkonzentrationen des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Duvelisib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics [SmPC]) des anderen Arzneimittels hinsichtlich Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren zurate gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib zusammen mit empfindlichen CYP3A-Substraten ist zu vermeiden, und es sind nach Möglichkeit alternative Arzneimittel anzuwenden, die weniger empfindlich für eine CYP3A4-Inhibition sind.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Duvelisib**Starke und moderate CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige einmal tägliche Anwendung von 600 mg Rifampin, einem starken CYP3A-Induktor, über einen Zeitraum von 7 Tagen, und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 25 mg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bei gesunden Erwachsenen (N = 13) verringerte die C_{max} von Duvelisib um 66 % und seine AUC um 82 %. Die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Induktor verringert die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve [AUC]) von Duvelisib (siehe Abschnitt 5.2), was zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Duvelisib führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Apalutamid, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige zweimal tägliche Anwendung von 200 mg Etravirin, einem moderaten CYP3A-Induktor, über einen Zeitraum von 10 Tagen, und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 25 mg bei gesunden Erwachsenen (N = 20) verringerte die C_{max} von Duvelisib um 16 % und seine AUC um 35 %. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit moderaten CYP3A-Induktoren verringert die AUC von Duvelisib um weniger als das 1,5-Fache, und eine Reduzierung der Dosis wird nicht empfohlen. Beispiele für moderate CYP3A4-Induktoren sind Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Phenobarbital und Primidon. Wenn ein moderater CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, ist der Patient engmaschig auf eine potenzielle mangelnde Wirksamkeit zu überwachen. Beispiele: Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Phenobarbital, Primidon.

Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A-Inhibitors Ketoconazol (bei einer Dosis von 200 mg zweimal täglich (BID) über einen Zeitraum von 5 Tagen) und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 10 mg bei gesunden Erwachsenen (n = 16) erhöhte die C_{max} von Duvelisib um das 1,7-Fache und seine AUC um das 4-Fache. Aufgrund der zeitabhängigen Autoinhibition von CYP3A4 ist die Empfindlichkeit von Duvelisib für moderate und starke CYP3A4-Inhibitoren unter Steady-State-Bedingungen vermindert. Auf der Grundlage von Physiologie-basierter pharmakokinetischer (PBPK-)Modellierung und Simulation wird die erhöhte Exposition gegenüber Duvelisib im Steady-State bei Krebspatienten auf das 1,6-Fache geschätzt, wenn Duvelisib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol und Itraconazol angewendet wird.

Die Duvelisib-Dosis ist auf 15 mg zweimal täglich zu reduzieren, wenn es gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (siehe Abschnitt 4.2) (z. B. Ketoconazol, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Nefazodon, Cobicistat, Voriconazol und Posaconazol sowie Grapefruitsaft) angewendet wird.

Auf Grundlage der PBPK-Modellierung und -Simulation wird geschätzt, dass die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A4-Inhibitoren keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Duvelisib hat. Eine Reduzierung der Duvelisib-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.2) (z. B. Aprepitant, Ciprofloxacin, Conivaptan, Crizotinib, Ciclosporin, Diltiazem, Dronedaron, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Imatinib, Tofisopam, Verapamil) nicht erforderlich.

*Auswirkungen von Duvelisib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel**CYP3A4-Substrate*

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Duvelisib 25 mg BID über einen Zeitraum von 5 Tagen und einer oralen 2-mg-Einzeldosis von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, bei gesunden Erwachsenen (N = 14) erhöhte die AUC von Midazolam um das 4,3-Fache und seine C_{max} um das 2,2-Fache. PBPK-Simulationen bei Krebspatienten unter Steady-State-Bedingungen haben gezeigt, dass die C_{max} und AUC von Midazolam um ca. das 2,5-Fache bzw. um \geq das 5-Fache ansteigen würden. Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und Duvelisib ist zu vermeiden.

Duvelisib und sein Hauptmetabolit, IPI-656-, sind starke CYP3A4-Inhibitoren. Eine Reduzierung der Dosis von CYP3A4-Substraten ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Duvelisib in Erwägung zu ziehen, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite. Patienten sind auf Anzeichen für Toxizitäten des gleichzeitigen angewendeten empfindlichen CYP3A-Substrats zu überwachen. Beispiele für empfindliche Substrate sind: Alfentanil, Avanafil, Buspiron, Conivaptan, Darifenacin, Darunavir, Ebastin, Everolimus, Ibrutinib, Lomitapid, Lovastatin, Midazolam, Naloxegol, Nisoldipin, Saquinavir, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Tipranavir, Triazolam, Vardenafil, Budesonid, Dasatinib, Dronedaron, Eletriptan, Eplerenon, Felodipin, Indinavir, Lurasidon, Maraviroc, Quetiapin, Sildenafil, Ticagrelor, Tolvaptan. Beispiele für mäßig empfindliche Substrate sind: Alprazolam, Aprepitant, Atorvastatin, Colchicin, Eliglustat, Pimozid, Rilpivirin, Rivaroxaban, Tadalafil. Diese Liste ist nicht erschöpfend und soll lediglich als Leitfaden dienen. Die SmPC für das andere Arzneimittel ist hinsichtlich Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel

Es ist nicht bekannt, ob Duvelisib die Wirksamkeit hormoneller Empfängnisverhütungsmittel vermindert. Daher sind Frauen, die hormonelle Empfängnisverhütungsmittel anwenden, anzuweisen, zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Form der Verhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Protonenpumpenhemmer

Eine populationspharmakokinetische (POPPK-)Analyse hat gezeigt, dass Protonenpumpenhemmer (Proton Pump Inhibitors, PPI) die Exposition gegenüber COPIKTRA[®] nicht beeinflussen. PPI dürfen gleichzeitig mit Duvelisib angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*Schwangerschaft*

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Duvelisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei klinisch relevanten Expositionen nicht auf direkte oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, die Anwendung von Copiktra® während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Duvelisib und seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Copiktra® und mindestens 1 Monat lang nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Humandaten über die Auswirkungen von Duvelisib auf die Fertilität liegen nicht vor. Bei Ratten, nicht aber bei Affen, wurden Auswirkungen auf die Hoden beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Copiktra® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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 für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.