

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Duvelisib (COPIKTRA®)

Secura Bio Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Der duale PI3K- δ oder PI3K- γ Inhibitor Duvelisib hemmt maligne B-Zellen und die Tumor Mikroumgebung (nach Flinn et al. (2018) [7]).	7
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR	B cell receptor (B-Zell-Rezeptor)
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CXCR12	C-X-C Chemokin Receptor Typ 12
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
FL	Follikuläres Lymphom
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IL-4	Interleukin-4
M-CSF	Monozytenkolonien-stimulierender Faktor
MDSC	Myeloid-derived suppressor cell (Myeloide Suppressorzelle)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Duvelisib
Handelsname:	COPIKTRA®
ATC-Code:	L01EM04

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17640034	EU/1/21/1542/001	15 mg COPIKTRA (als Monohydrat)	2 x 28 Hartkapseln
17640040	EU/1/21/1542/002	25 mg COPIKTRA (als Monohydrat)	2 x 28 Hartkapseln
mg: Milligramm			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Duvelisib (Handelsname: COPIKTRA®) ist indiziert für die Behandlung von [1]:

- Erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.
- Erwachsenen Patienten mit Follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

CLL und FL sind lymphoproliferative Erkrankungen, die von Natur aus unheilbar sind. Die meisten Patienten, die sich einer Therapie unterziehen, erleiden irgendwann einen Rückfall oder sind refraktär zu vorangegangenen Therapien. Es sind demnach mehrere Therapielinien erforderlich. Duvelisib ist der einzige duale Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- δ oder PI3K- γ Inhibitor, der für den Einsatz bei Patienten mit CLL und FL zugelassen ist.

Wirkmechanismus von Duvelisib

Duvelisib ist ein Inhibitor der PI3K, mit hemmender Aktivität vorwiegend gegen die PI3K- δ und PI3K- γ Isoformen, die in normalen und malignen B-Zellen exprimiert werden [1]. Der Wirkstoff steht in einer oralen Darreichungsform (Hartkapsel) zur Verfügung und wird zweimal täglich eingenommen.

Maligne B-Zellen hemmen antitumorale Funktionen, während sie die Funktionen anderer Zellen zur Unterstützung der Proliferation, des Überlebens und der Immunevasion verstärken. In den malignen B-Zellen wird zelluläres Wachstum, Proliferation, Überleben und Migration über den zentralen B-Zell-Rezeptor (BCR)-Signalweg gefördert, unter Beteiligung mehrerer nachgeschalteter Kinasen, einschließlich des PI3K-Signalwegs. Die PI3K- δ -Inhibition mit Duvelisib verhindert diese Proliferation und reduziert die Lebensfähigkeit der malignen B-Zellen [2] [3; 4] (Abbildung 2-1).

Zusätzlich beeinflusst die PI3K- γ -Inhibition mit Duvelisib die Tumor Mikroumgebung, ein Netzwerk aus nicht-neoplastischen Zellen, das für das Überleben und die Proliferation der malignen B-Zellen essentiell ist. Zu diesem Netzwerk zählen Makrophagen, die den BCR-Signalweg stimulieren und damit das Überleben von Maligne B-Zellen fördern. Weitere wichtige Zelltypen in der Tumor Mikroumgebung sind Myeloide Suppressorzellen (Myeloid-derived suppressor cell, MDSC), die durch die Unterdrückung von Immunantworten tumorunterstützende Effekte hervorrufen sowie Cluster of Differentiation 4 (CD4) positive T-Zellen, die pro-überlebende Zytokine produzieren und damit die Tumorphilierung fördert. Die PI3K- γ -Inhibition mit Duvelisib beeinflusst die Tumor Mikroumgebung durch Blockieren der C-X-C Chemokine Receptor Typ 12 (CXCR12)-vermittelten Chemotaxis von malignen B-Zellen und der CXCL12-induzierte T-Zell-Migration sowie der Monozytenkolonien-stimulierender Faktor (M-CSF)- und Interleukin-4 (IL-4)-getriebenen M2-Polarisierung von Makrophagen [2; 5; 6] (Abbildung 2-1).

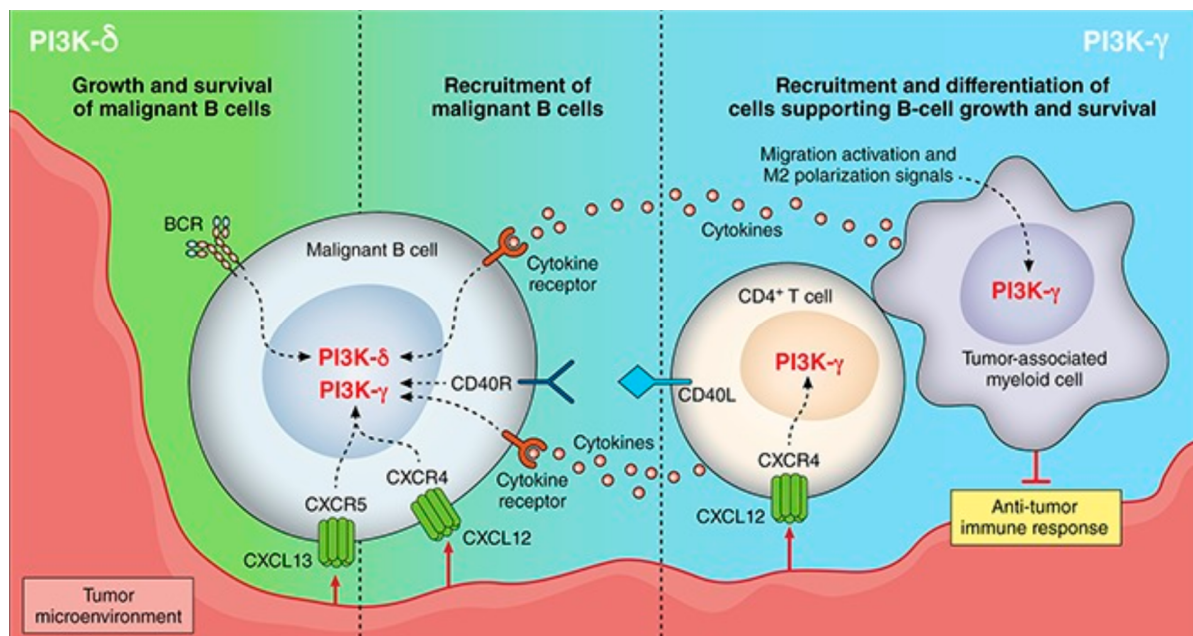


Abbildung 2-1: Der duale PI3K- δ oder PI3K- γ Inhibitor Duvelisib hemmt maligne B-Zellen und die Tumor Mikroumgebung (nach Flinn et al. (2018) [7]).

Es wird angenommen, dass PI3K- δ eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Tumorphathogenese und der Vermittlung von Wachstums- und Überlebenssignalen an maligne B-Zellen spielt [7]. Präklinisch wurde gezeigt, dass PI3K- γ Eigenschaften der Tumormikroumgebung stimuliert, die das Überleben und die Proliferation maligner B-Zellen ermöglichen. Duvelisib induziert eine Wachstumshemmung und reduziert die Lebensfähigkeit von primären CLL-Tumorzellen und Zelllinien, die von malignen B-Zellen abgeleitet sind [1]. In einem FL-Xenograft-Modell wurde eine signifikant größere Hemmung des Tumorwachstums mit dem dualen PI3K- δ - und PI3K- γ -Inhibitor Duvelisib im Vergleich zu PI3K- δ - oder PI3K- γ -selektiven Inhibitoren beobachtet [8].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel in Abschnitt 2.1 basieren auf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Duvelisib bzw. der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA) [1]. Die Recherche für Abschnitt 2.2 beruht auf der Fachinformation und einer orientierenden Suche bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche ergänzt. Es wird die bestverfügbare Evidenz vorgelegt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra®.
2. Nicholas, N. S., Apollonio, B. & Ramsay, A. G. 2016. Tumor microenvironment (TME)-driven immune suppression in B cell malignancy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1863, 471-82.
3. Fowler, N. & Davis, E. 2013. Targeting B-cell receptor signaling: changing the paradigm. *Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2013, 553-60.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Burger, J. A. & Wiestner, A. 2018. Targeting B cell receptor signalling in cancer: preclinical and clinical advances. *Nature Reviews Cancer*, 18, 148.
5. Xu, M. L. & Fedoriw, Y. 2016. Lymphoma microenvironment and immunotherapy. *Surgical pathology clinics*, 9, 93-100.
6. Gyori, D., Chessa, T., Hawkins, P. T. & Stephens, L. R. 2017. Class (I) phosphoinositide 3-kinases in the tumor microenvironment. *Cancers*, 9, 24.
7. Flinn, I. W., O'Brien, S., Kahl, B., Patel, M., Oki, Y., Foss, F. F., Porcu, P., Jones, J., Burger, J. A. & Jain, N. 2018. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- δ , γ , is clinically active in advanced hematologic malignancies. *Blood*, 131, 877-87.
8. Faia, K., White, K., Proctor, J., Andrade, P., Pink, M., Rickles, R., Grenier, J., Boghaert, E., Souers, A. J., Levenson, J., Palombella, V. J., McGovern, K. & Kutok, J. L. 2015. High throughput in vitro combination sensitivity screen in hematologic malignancies with the phosphoinositide-3 kinase (PI3K)- δ , γ inhibitor, duvelisib. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 8559-.