

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Duvelisib (Copiktra[®])

Secura Bio Limited

Modul 3 B

Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostik des FL	12
Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation	13
Tabelle 3-3: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index)	14
Tabelle 3-4: Inzidenz der FL für Deutschland 2022	24
Tabelle 3-5: Prävalenz der FL für Deutschland 2018	25
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prognose der FL in Deutschland	27
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-8: Literaturrecherche zu FL-Patienten mit Vortherapien	29
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland	32
Tabelle 3-10: Anzahl der FL-Patienten mit ≥ 2 Vortherapien	32
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	33
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	52
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	54
Tabelle 3-20: Anpassungen der Copiktra [®] -Dosis und Management von Toxizitäten	59
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur	72
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie	16
Abbildung 3-2: Therapie des FL bei Progress – niedrige Tumorlast	17
Abbildung 3-3: Therapie des FL bei Refraktärität – hohe Tumorlast	18
Abbildung 3-4: Epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C82 – C88	23
Abbildung 3-5: Anteile der verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphom-Formen an allen Neuerkrankungen C82 – C88 nach Geschlecht, Deutschland 2017 – 2018	24
Abbildung 3-6: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C82 – C88, Deutschland 2017 – 2018	26
Abbildung 3-7: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C82 – C88, Datenbasis 2018	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP	Alkalischen Phosphatase
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CT	Computertomographie
CHOP	Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin-Prednison
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
MZL	Mantel-Zell-Lymphom
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PET-CT	Positronen Emissions Tomographie-Computertomographie
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PFS	Progression free Survival (progressionsfreien Überlebens)
PL	Package Leaflet

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch Instituts
SCT	Stem cell transplantation (Stammzelltransplantation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Small lymphocytic lymphoma
SmPC	Summary of Product Characteristics
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Duvelisib (Copiktra[®]) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist [1]. Eine Beratung beim G-BA bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen

Vergleichstherapie (zVT) hat nicht stattgefunden. Basierend auf vorangegangenen Verfahren im Indikationsgebiet wird die zVT aus Sicht von Secura Bio wie folgt benannt:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens“

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es fand kein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Behandlung von Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, wurde im Verfahren zu Idelalisib im Jahr 2014 vom G-BA als zVT Best Supportive Care (BSC) festgelegt [2]. Der G-BA versteht unter BSC eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität. Aus Sicht von Secura Bio kann diese zVT nicht auf die aktuelle Versorgungssituation übertragen werden. Dies zeigt auch die kürzlich erfolgte Neubewertung von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin für Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden [3]. Hier stellt der G-BA fest:

„Eine Behandlung mit dem primären Ziel der Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care) ist laut Stellungnahme der Fachgesellschaft nur eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten, für die entweder keine Behandlung angezeigt ist oder die grundsätzlich nicht behandelbar sind. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in Frage kommt, stellt Best Supportive Care somit keine Behandlungsoption dar“.

Diese Ausführungen sind auf die hier vorliegende Therapiesituation übertragbar, so dass für Patienten, die für eine Behandlung mit Duvelisib in Frage kommen, BSC keine

Behandlungsoption darstellt und somit BSC auch nicht von der zVT umfasst sein kann. Aus Sicht von Secura Bio stellt eine aktive Therapie die geeignete zVT dar.

Gemäß aktuell gültigen Leitlinien stehen den Patienten mit vorherigem Rezidiv folgende Therapieoptionen zur Verfügung: Obinutuzumab und Bendamustin, Idelalisib sowie Lenalidomid und Rituximab. Fachgesellschaften sprechen sich im kürzlich abgeschlossenen Verfahren zu Obinutuzumab und Bendamustin dafür aus, dass die folgenden Therapieregime in der Erstlinientherapie Mittel der Wahl sind: Rituximab und Bendamustin, Rituximab und Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin-Prednison (CHOP), Obinutuzumab und CHOP sowie Obinutuzumab und Bendamustin [4].

Die Auswahl in der Zweit- und Drittlinientherapie ist demnach durch den Einsatz dieser Substanzkombinationen in der Vortherapie beeinflusst. Weitere mögliche Therapieoptionen wie eine Monotherapie mit Rituximab sollten gemäß Leitlinie nur bei ausgewählten Patienten zum Einsatz kommen [5]. In der Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) wird explizit nur Idelalisib als Therapie ausgewiesen. Hier finden sich jedoch lediglich Ansprechraten von 56 %. Das Überleben nach der Zweitlinien- und Folgetherapien erfordert die Entwicklung neuer Therapieansätze [6]. Die Patienten sind demnach weiterhin medikamentös therapiebedürftig.

Die konkrete Auswahl erfolgt patientenindividuell und ist abhängig von der Vortherapie und der Art und Dauer des vorangegangenen Ansprechens.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlage der Informationsbeschaffung zur Festlegung der zVT ist das Verfahren zu Idelalisib und Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin [2; 3].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra® - Stand: November 2021
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Bendamustin, Rituximab-refraktär) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5108/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-673.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom).
5. Dreyling, M., Ghielmini, M., Rule, S., Salles, G., Ladetto, M., Tonino, S., GHerfarth, K., Seymour, J. & Jerkeman, M. 2021. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
6. Batlevi, C. L., Sha, F., Alperovich, A., Ni, A., Smith, K., Ying, Z., Soumerai, J. D., Caron, P. C., Falchi, L. & Hamilton, A. 2020. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood cancer journal*, 10, 1-12.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und ist durch eine langsame progrediente krankhafte Schwellung von Lymphknoten, einer sog. Lymphadenopathie, geprägt [1]. 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 [1]. 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. Halsen-Nasen-Ohren (HNO)-Bereich, dem Gastrointestinaltrakt oder der Haut können ebenfalls vorkommen [1; 2].

Symptomatik

Klinische Merkmale der FL/Klinisches Bild, Symptomatik und Krankheitsverlauf

Der zunächst unauffällige (indolente) Verlauf führt häufig zu einer Erstdiagnose in den fortgeschrittenen Stadien III und IV (ca. 80 %) (Tabelle 3-2) [1]. Es zeigen sich oft schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen. Darüber hinaus treten häufiger klinische Symptome auf, die z. B. durch eine Knochenmarkinfiltration mit daraus folgender Anämie oder Thrombopenie verursacht werden. Die als B-Symptome bezeichneten körperlichen Ausprägungen wie ungewollter Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß zeigen sich erst im späteren Verlauf und werden lediglich bei ca. 20 % der Patienten beobachtet [3].

Diagnose

Die sichere histologische Diagnose findet auf Basis von operativ entferntem Lymphknotengewebe statt. Wenn möglich erfolgt eine vollständige Resektion des betroffenen Lymphknotens. Bei für eine Resektion nicht zugänglichen Lymphknoten kann auch eine Stanzbiopsie erfolgen. Eine Feinnadelaspiration eignet sich aufgrund möglicher fokaler Heterogenität des Lymphgewebes nicht zur Diagnostik. Des Weiteren wären immunologische und molekulargenetische Untersuchungen hier nicht möglich.

Tabelle 3-1: Diagnostik des FL

Untersuchung	Beurteilung
Anamnese	Auftreten von B-Symptomen
Körperliche Untersuchung	Einschl. peripherer LK Status, Waldeyerscher Rachenring, Milz- und Lebergröße
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild (mikroskopische Differenzierung), Thrombozyten, Hämoglobin, Retikulozyten
Weitere Laboranalysen des Blutes	<ul style="list-style-type: none"> • BSG, Elektrophorese, Gesamteiweiß • GOT, GPT, AP, γ-GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker • LDH, β2-Mikroglobulin • Einweißelektrophorese, bei Verdacht auf Paraproteinämie Immunelektrophorese • Oberflächenmarker durch multiparametrische Immunphänotypisierung (nur bei leukämischem Verlauf) • HBV, HCV, HIV, (vor Immunchemotherapie) • ggf. Schwangerschaftstest (vor Immunchemotherapie oder Radiatio)
Knochenmarkpunktion	Knochenmarkzytologie*, Knochenmarkhistologie*
Zytogenetik	FISH oder PCR für t(14;18) zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL**

Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> • CT Hals / Thorax / Abdomen • Alternativ: Positronen-Emissionstomographie (PET-CT) • Alternativ: Sonographie zur Verlaufskontrolle
<p>*Nicht obligat bei „watch and wait“-Strategie, wenn durch andere Lymphommanifestationen ein fortgeschrittenes Stadium bereits gesichert ist</p> <p>**Nicht obligat: ergänzende Diagnostik bei unklarem Befund</p> <p>AP: Alkalischen Phosphatase, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CT: Computertomographie, FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, γ-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, LDH: Laktatdehydrogenase, LK: Lymphknoten, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, PET-CT: Positronen Emissions Tomographie-Computertomographie, PCR: Polymerase-Ketten-Reaktion</p> <p>Quelle: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) [1]</p>	

Stadieneinteilung

Das Grading erfolgt anhand der WHO-Klassifikation (Grad I – II und IIIA [indolent] oder IIIB [aggressiv]). Da die Therapie der indolenten Lymphome vom Ausbreitungsstadium abhängt, ist eine ausführliche Diagnostik vor Therapiebeginn essenziell (Staging). Die erforderlichen Untersuchungen sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

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

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix. Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

Quelle: Quelle: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) [1]

Risikofaktoren

Eine Prognose über den Krankheitsverlauf kann anhand verschiedener Risikofaktoren getroffen werden.

Diese Risikofaktoren sind:

- > 4 befallene Lymphknotenregionen
- Laktatdehydrogenase (LDH)-Erhöhung
- Alter > 60 Jahre
- Stadium III oder IV
- Hämoglobin < 12 g/d

Abhängig von der Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren können anhand des sogenannten Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) drei Risikogruppen gebildet werden.

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

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	10-Jahres-Überlebensrate in %
0 – 1	niedrig	62 – 71
2	intermediär	48 – 51
3 – 5	hoch	34 – 36
Quelle: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) [1]		

Das FLIPI-Risikoprofil dient lediglich der Risikoeinschätzung, es wird nicht für die Beurteilung verwendet, ob eine Therapie initiiert werden sollte (Tabelle 3-3).

Zusätzlich zur Risikoeinschätzung wird mithilfe der Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires (GELF)-Kriterien die Tumorlast der Patienten eingeschätzt. Diese umfassen:

- B-Symptome (unerklärliche Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten, Fieber > 38°C über 2 Wochen ohne Vorliegen einer Infektion und/oder Nachtschweiß)
- Hämatopoetische Insuffizienz (zunehmende Anämie mit Hämoglobin (Hb) < 10 g/dl und/oder Thrombozytopenie < 100 000 Zellen/ μ l)
- Sehr große Lymphomkonglomerate (> 7 cm im größten Durchmesser, sogenannte „bulky disease“)
- Rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen
- Lymphombedingtes Kompressionssyndrom
- Lymphombedingter Pleuraerguß oder Aszites

In Abhängigkeit der klinischen Symptomatik und der Tumorlast wird bestimmt, ob eine Therapie eingeleitet werden sollte und welche Therapie für den Patienten geeignet ist [2].

Medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Das Anwendungsgebiet von Duvelisib umfasst ausschließlich Patienten mit refraktärer FL mit mindestens 2 vorangegangenen systemischen Therapien. Als refraktär wird die Erkrankung bezeichnet, wenn sich die Erkrankung bereits innerhalb von 6 Monaten nach dem Ende einer Therapie progredient zeigt.

Mono- und Kombinationstherapien mit Zulassung bei Refraktärität

Nach Refraktärität sind die Behandlungsoptionen auf wenige Therapien eingeschränkt. Das Ziel der Therapie ist eine langjährige Kontrolle der Erkrankung bei bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität [4].

In der Drittlinietherapie sind folgende Mono- bzw. Kombinationstherapien mit Zulassung zu nennen:

- **Idelalisib (Zydelig®)** wird als **Monotherapie** zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet [5].
- **Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Rituximab** (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom (Grad 1 – 3a) [6].

Folgende Zulassungen schließen einen Einsatz als Drittlinietherapie nicht aus:

- **Obinutuzumab (Gazyvaro®) in Kombination mit Bendamustin**, gefolgt von einer Gazyvaro® Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden [7].
- **Rituximab (Truxima®) ist als Monotherapie** für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben [8].
- **Rituximab (Truxima®)** ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom **in Kombination mit einer CHOP** (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt [8].
- **[90Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)** ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ [9].

Der G-BA hat die Therapien Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie (05.04.2018 und 15.12.2016 sowie 4.11.2021) und Idelalisib (19.03.2015) bewertet.

Leitlinienempfehlungen

Wie Abbildung 3-1 zeigt, werden die derzeit verfügbaren Therapien bereits in den ersten Therapielinien je nach Tumorlast (Stadium I und II versus Stadium II und IV) verabreicht.

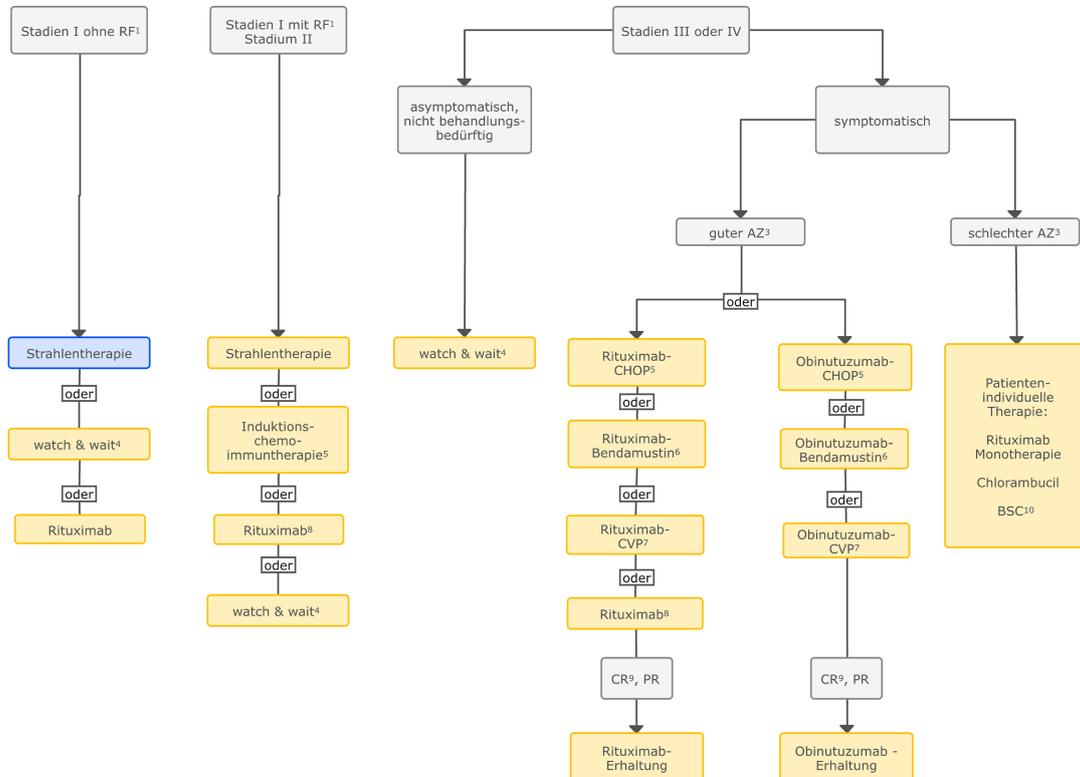


Abbildung 3-1: Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) [1]

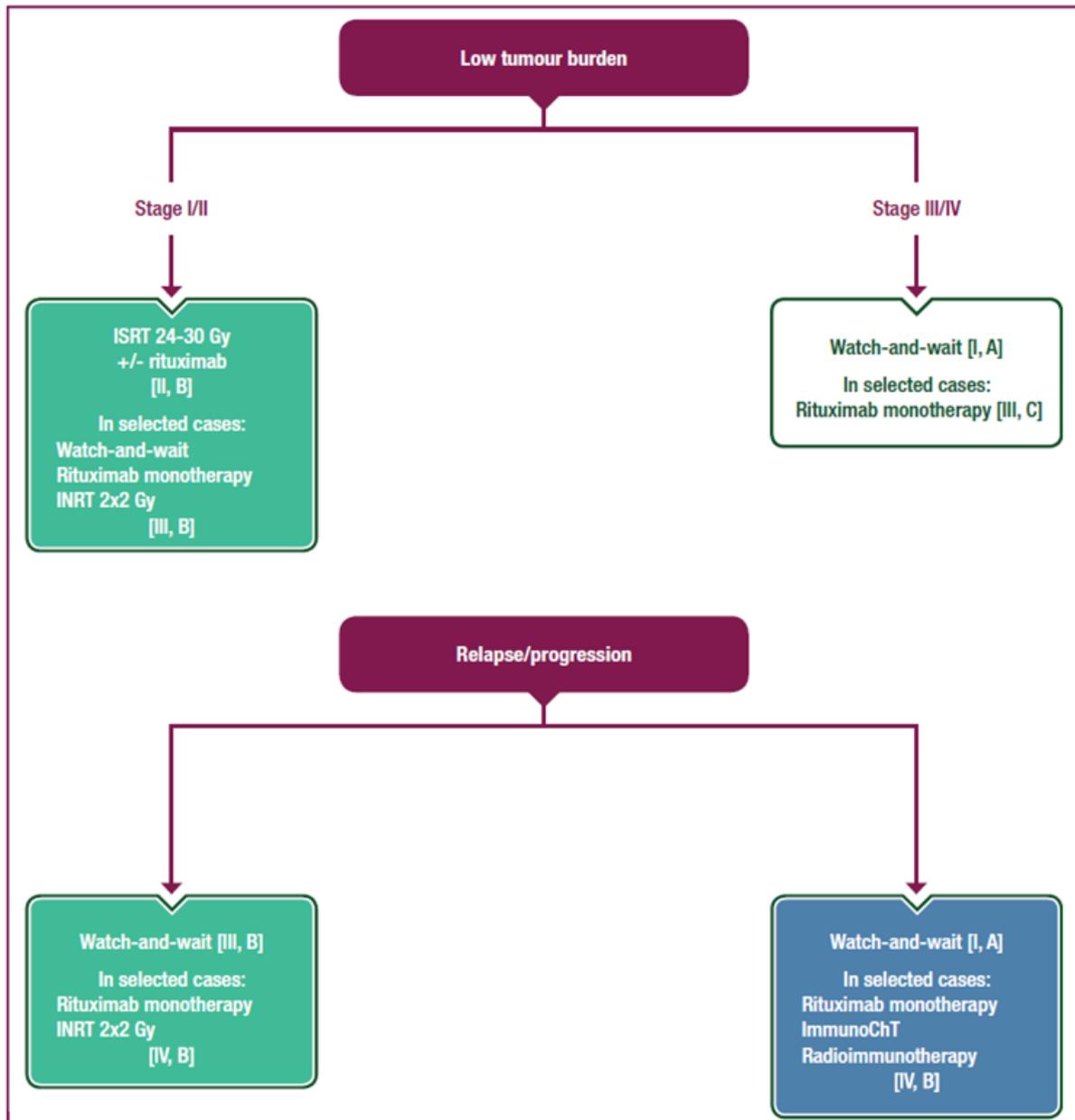


Abbildung 3-2: Therapie des FL bei Progress – niedrige Tumorlast

Quelle: Dreyling et al. 2020 (ESMO Leitlinie) [10]

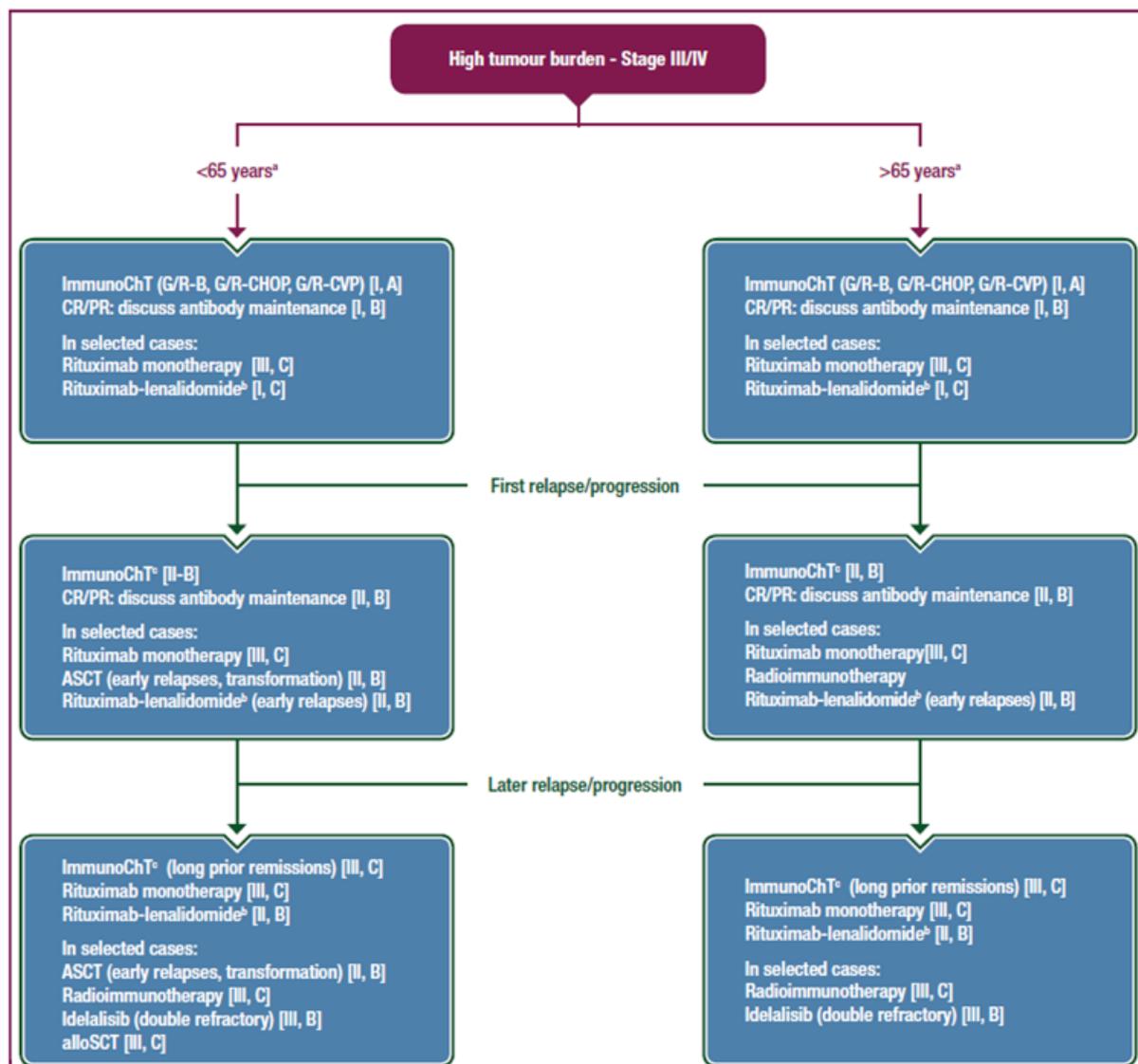


Abbildung 3-3: Therapie des FL bei Refraktärität – hohe Tumormast

Quelle: Dreyling et al. 2020 (ESMO Leitlinie) [10]

Alkylierende Wirkstoffe und Rituximab sind Bestandteil etablierter Erstlinien- und Zweitlinientherapieregime im Anwendungsgebiet. Bei refraktärer Behandlungssituation gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist von einem Versagen der aktuellen Behandlungsoptionen auszugehen und es steht keine Therapieoption mit kurativer Intention zur Verfügung. Weitere therapeutische Optionen sind stets patientenindividuell und sind in Abhängigkeit der Vortherapie und der Dauer des vorherigen Ansprechens zu wählen.

Zielpopulation

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für Patienten, die bereits auf vorherige Therapien versagt haben (entspricht dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Duvelisib) stehen derzeit kaum wirksame Therapien zur Verfügung. In der Leitlinie der DGHO wird explizit nur Idelalisib als Therapie ausgewiesen. Hier finden sich jedoch lediglich Ansprechraten von 56 %. Das Überleben nach der Zweitlinien- und Folgetherapien erfordert die Entwicklung neuer Therapieansätze [11]. Die Patienten sind demnach weiterhin medikamentös therapiebedürftig.

- Es werden mehr Behandlungsmöglichkeiten für refraktäre Patienten (Progression normalerweise innerhalb von 6 Monaten) benötigt. Diese Patienten werden auch als therapieresistent bezeichnet [12], da die Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten abnehmen. Die derzeit verfügbaren Therapien werden mehrheitlich in den ersten Therapielinien verabreicht.
- Zytostatische Therapieoptionen bergen das Risiko mit jeder erneuten Behandlung an Wirksamkeit zu verlieren und die Knochenmarksreserven sowie die Fähigkeit zur Wiederherstellung einer normalen Immunabwehr weiter zu erschöpfen. Sie stellen dann dieser mit Komorbiditäten-belasteten Patientenpopulation lediglich eine eingeschränkte Option dar [13]. Daher sind Alternativen zu Behandlungen mit Chemotherapie erforderlich.
- Der langwierige, mehrfach rezidivierende klinische Verlauf der FL stellt eine grundlegende Herausforderung dar, die Wirksamkeit der Behandlung muss im Gleichgewicht mit einer minimalen Toxizität und dem Erhalt der Lebensqualität einhergehen [14].
- Die duale Blockade von PI3K- δ and PI3K- γ stellt einen neuen Wirkmechanismus dar. Duvelisib soll in erster Linie das Fortschreiten der Erkrankung verhindern, einhergehend mit einer guten Verträglichkeit.

Überblick über FL-Therapien und Behandlungsziele und Therapieempfehlung für die Zielpopulation

Vor Beginn einer Therapie nach Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur histologischen Untersuchung notwendig, um eine Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen [2].

In den letzten Jahrzehnten wurden Fortschritte hinsichtlich der Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit FL erzielt. Diese Überlebensverbesserungen werden hauptsächlich auf Fortschritte bei der Bereitstellung wirksamer Anti-Lymphom-Therapien und Verbesserungen in der unterstützenden Behandlung zurückgeführt [15]. Die überwiegende Mehrheit der FL-Patienten zeigt anfänglich ein Ansprechen auf die Therapie, wobei 40 bis 80 % ein vollständiges Ansprechen zeigen, abhängig vom anfänglich eingesetzten Therapieregime. Die konventionelle Therapie von FL ist jedoch nicht kurativ und die meisten dieser Patienten entwickeln letztendlich eine fortschreitende Erkrankung. Darüber hinaus sprechen weniger als 10 % der Patienten, die mit einer anfänglichen Chemoimmuntherapie behandelt wurden, auf die Behandlung an (d. h. refraktäre Erkrankung). Selbst mit den neueren verfügbaren Behandlungen erleiden die meisten Patienten mit FL schließlich einen Rückfall oder vertragen die Therapie nicht. Darüber hinaus nehmen die Ansprechrate und die Duration of Response (Dauer des Ansprechens [DOR]) mit jeder weiteren Therapielinie progressiv ab. Alle zugelassenen Therapien bei FL sind mit Toxizitäten verbunden, die ihre Anwendung bei Patienten mit bestimmten Komorbiditäten ausschließen können. Zur Behandlung dieses ungedeckten medizinischen Bedarfs sind zusätzliche Optionen erforderlich.

In den ersten Therapielinien kommen die folgenden Wirkstoffkombinationen in Frage: Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin stellt gemäß aktueller Leitlinien und Aussagen der Fachgesellschaften im kürzlich erfolgten Bewertungsverfahren von Obinutuzumab eine zentrale Therapieoption für Patienten mit FL in der zweiten Therapielinie dar. Daher steht **Obinutuzumab** im hier vorliegenden Anwendungsgebiet der 3. Therapielinie nicht mehr zur Verfügung [16].

Eine **Rituximab Monotherapie oder in Kombination mit CHOP** geht ebenfalls mit schweren Nebenwirkungen einher. Die Patienten zeigen häufig beispielsweise Infektionen, Sepsis, Pneumonie, Anämie, Schlaflosigkeit, Schwindel, Myokardinfarkt, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Hypertonie, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Exanthem oder Kopfschmerzen [8].

Idelalisib kann ebenfalls zur Therapie von FL eingesetzt werden und kann bei den Patienten zu den schweren Nebenwirkungen wie beispielsweise Infektionen, Neutropenie, Lymphozytose, Pneumonitis, Diarrhö und Colitis, erhöhten Transaminase-Werten, Exanthemen, Pyrexie oder erhöhten Triglyceriden führen [5]. Idelalisib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist durch den G-BA mit dem Zusatznutzen „nicht belegt“ beurteilt worden. Zweckmäßige Vergleichstherapie war hier Best-Supportive-Care.

Patienten leiden bei einer **Lenalidomid-Therapie in Kombination mit Rituximab** häufig an den schweren Nebenwirkungen Pneumonie, Sepsis, Lungeninfektion, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Febrile Neutropenie, Synkope, Hypotonie, Dyspnoe, Abdominalschmerz, Diarrhö, Obstipation, Stomatitis, Hautausschlag, Muskelschwäche, Nackenschmerzen oder Ermüdung [6].

[90Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan geht ebenfalls mit bekannten Nebenwirkungen einher und führt bei Rituximab vortheraPIierter Patienten häufig zu Infektion, Sepsis, Pneumonie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Anämie, febriler Neutropenie, Lymphozytopenie, Anorexie, Angstzuständen, Schlaflosigkeit, Schwindel und Kopfscherz, Petechien, Hypertonie, Erbrechen und Übelkeit, Amenorrhoe, Haut [9].

Grundsätzlich stellt auch die **Strahlentherapie** bei Patienten mit follikulärem Lymphom eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Es wird bei Patienten mit Refraktärität gegenüber zwei vorangegangenen Therapien allerdings davon ausgegangen, dass sich diese in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden, in dem die Strahlentherapie nicht mehr zum Einsatz kommt.

Im kürzlich erfolgten Bewertungsverfahren zu Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin stellt der G-BA fest, dass eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan) gemäß S3-Leitlinie keine geeignete Behandlungsoption für Patienten darstellt, die für eine aktive Behandlung mit Obinutuzumab mit Bendamustin in Betracht kommen. Dieser Argumentation folgend stellt die Radioimmuntherapie keine angemessene Behandlungsoption als Alternative zu Duvelisib dar.

Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nichtmedikamentöse Behandlungsoption dar, wird aber im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht berücksichtigt, da sie nur im Einzelfall für wenige Patienten mit vollständigem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie infrage kommt und nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Trotz der Dynamik in der Therapie der FL und der Entwicklung zielgerichteter Therapien und der Verfügbarkeit von Chemoimmuntherapien sind die Möglichkeiten in der Drittlinienbehandlung der FL begrenzt und mit Herausforderungen und Risiken verbunden. Auch mit der Therapiemöglichkeiten mit Lenalidomid 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 [17]. 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz und Prävalenz der FL

Schritt 1: Inzidenz und Prävalenz der gesamten Non-Hodgkin-Lymphom-Erkrankungen ICD-10 C82 – C88

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts (RKI) führt in dem veröffentlichten Report „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ Inzidenz und Prävalenz der Non-Hodgkin-Lymphome auf (ICD-10 C82 – C88). Detaillierte Angaben zu FL (ICD-10 C82) sind nicht aufgeführt. Die Grundlage der Berechnungen ergibt daher die Inzidenz und Prävalenz der gesamten Non-Hodgkin-Lymphom-Erkrankungen ICD-10 C82 – C88.

Tabelle 3.29.1
Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C82–C88

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	8.630	10.710	8.280	10.190	9.300	11.800
rohe Neuerkrankungsrate ¹	20,6	26,3	19,7	24,9	22,1	28,6
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1, 2}	11,7	17,6	11,4	16,6	12,3	18,2
mittleres Erkrankungsalter ³	73	70	72	70		
Mortalität	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	3.116	3.745	3.220	3.835	3.145	3.885
rohe Sterberate ¹	7,4	9,2	7,7	9,4	7,5	9,5
standardisierte Sterberate ^{1, 2}	3,1	5,3	3,2	5,2	3,1	5,2
mittleres Sterbealter ³	80	77	80	78	80	78
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	29.400	35.600	49.500	58.300	78.000	89.000
absolute Überlebensrate (2017–2018) ⁴	62 (55–66)	59 (56–64)	48 (41–53)	45 (41–50)		
relative Überlebensrate (2017–2018) ⁴	71 (63–75)	70 (66–75)	64 (55–69)	64 (57–70)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung 3-4: Epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C82 – C88

Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [18]

Schritt 2: Anteil der FL and allen Non-Hodgkin-Lymphom-Formen

Die prozentuale Verteilung der FL (ICD-10 C82) an allen Neuerkrankungen mit Non-Hodgkin-Lymphom (ICD-10 C82 – C88) ist ebenfalls dem Report des ZfKD zu entnehmen (Abbildung 3-5).

Tabelle 3.29.3

Anteile der verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphome an allen Neuerkrankungen C82–C88, nach Geschlecht, Deutschland 2017–2018

	C82 ¹	C83 ²	C84 ³	C85 ⁴	C86 ⁵	C88 ⁶
Frauen	19 %	49 %	6 %	17 %	2 %	8 %
Männer	15 %	53 %	9 %	15 %	2 %	7 %

¹ Follikuläres Lymphom
² Nicht follikuläres Lymphom
³ Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
⁴ Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
⁵ Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome
⁶ Bosartige immunoproliferative Krankheiten

Abbildung 3-5: Anteile der verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphom-Formen an allen Neuerkrankungen C82 – C88 nach Geschlecht, Deutschland 2017 – 2018

Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [18]

Auf Basis der durch das ZfKD für das Jahr 2022 prognostizierten Anzahl an Neuerkrankungen und unter der Annahme, dass die Verteilung einzelner Non-Hodgkin-Lymphom-Formen dabei konstant bleibt, ergibt sich eine geschätzte Inzidenz für FL von 3 537 Neuerkrankungen (Tabelle 3-4).

Errechnete Inzidenz der FL

Tabelle 3-4: Inzidenz der FL für Deutschland 2022

	Frauen	Männer	Total
Geschätzte Inzidenz Non-Hodgkin-Lymphom im Jahr 2022	9 300	11 800	21 100
Anteil der FL	19 %	15 %	16,76 %
Geschätzte Inzidenz FL	1 767	1 770	3 537

Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [18]

Das FL als Unterform der Non-Hodgkin-Lymphome zeigt bei Frauen einen prozentualen Anteil von 19 %, bei Männern sind es 15 % (Abbildung 3-4 und Abbildung 3-5). Insgesamt beträgt der Anteil der FL 16,76 % an allen Non-Hodgkin-Lymphom-Neuerkrankungen. Die geschätzte Anzahl von Neuerkrankungen an FL liegt somit bei insgesamt 3 537 Fällen, davon 1 770 Männer und 1 767 Frauen.

Diese Vorgehensweise analog zu Modul 3A zur Indikation der chronisch lymphatischen Leukämie wird gestützt durch die direkt aus der Datenbank des RKI abrufbaren Inzidenzzahlen zu C82 [19].

	Frauen	Männer	Total
Inzidenz FL im Jahr 2017	1 581	1 594	3 175

Quelle: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 2017 [19]

Errechnete Prävalenz der FL

Die durch das ZfDK angegebene 5- Jahres-Prävalenz beträgt für Frauen 29 400 und für Männer 35 600. Für die Berechnung wird ebenfalls die prozentuale Verteilung von 19 % bzw. 15 % herangezogen. Die Übertragung der Anteile basiert auf den Neuerkrankungen und ist daher mit einer Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-5: Prävalenz der FL für Deutschland 2018

	Frauen	Männer	Total
Geschätzte 5-Jahresprävalenz Non-Hodgkin-Lymphom	29 400	35 600	65 000
Anteil der FL	19 %	15 %	16,81 %
Geschätzte 5-Jahresprävalenz FL	5 586	5 340	10 926
Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [18]			

In der Literatur finden sich Daten für das Gesamtüberleben von 2 Jahren (bei einer Wahrscheinlichkeit von 90 %) bis 10 Jahren (bei einer Wahrscheinlichkeit von 80 %) [10]. Es wird demnach für die weiteren Berechnungen der Zielpopulation die 5-Jahresprävalenz zugrunde gelegt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

5-Jahres-Prognose

Das FL weist ein hohes Erkrankungsalter auf. Durch den steigenden Anteil älterer Menschen in der deutschen Bevölkerung steigt die absolute Anzahl der Patienten mit FL. Ein Grund hierfür ist der demografische Wandel über die nächsten Jahre (Abbildung 3-6).

Abbildung 3.29.2
 Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C82–C88, Deutschland 2017–2018
 je 100.000

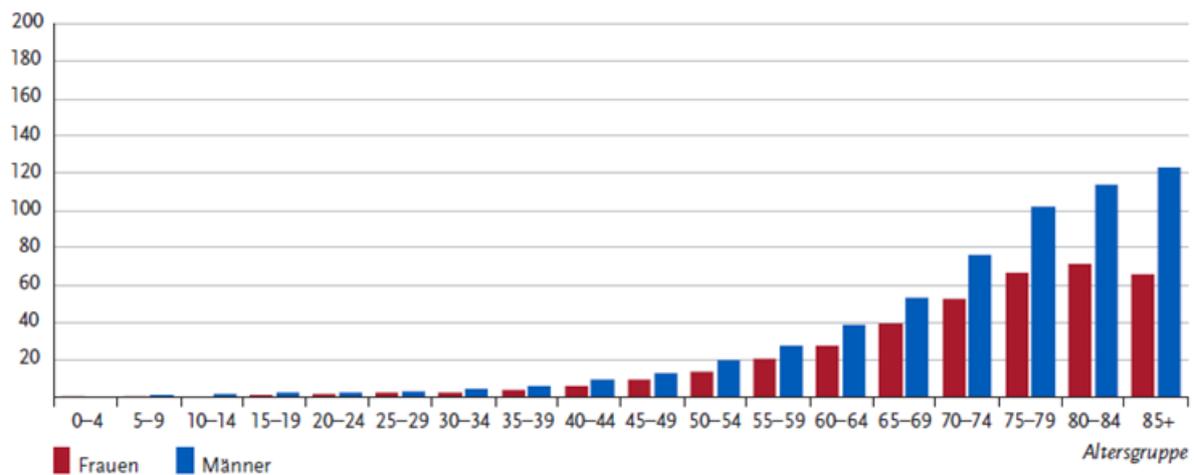


Abbildung 3-6: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C82 – C88, Deutschland 2017 – 2018

Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [18]

Tabelle 3.29.2
 Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C82–C88, Datenbasis 2018

Frauen im Alter von	Erkrankungsrisiko		Sterberisiko	
	in den nächsten 10 Jahren	jemals	in den nächsten 10 Jahren	jemals
35 Jahren	< 0,1 % (1 von 2.000)	1,5 % (1 von 68)	< 0,1 % (1 von 18.900)	0,6 % (1 von 160)
45 Jahren	0,1 % (1 von 830)	1,4 % (1 von 69)	< 0,1 % (1 von 6.800)	0,6 % (1 von 160)
55 Jahren	0,2 % (1 von 430)	1,3 % (1 von 74)	< 0,1 % (1 von 2.600)	0,6 % (1 von 160)
65 Jahren	0,4 % (1 von 240)	1,2 % (1 von 85)	0,1 % (1 von 810)	0,6 % (1 von 160)
75 Jahren	0,6 % (1 von 180)	0,9 % (1 von 120)	0,3 % (1 von 330)	0,6 % (1 von 180)
Lebenszeitrisiko		1,5 % (1 von 66)		0,6 % (1 von 160)
Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals	in den nächsten 10 Jahren	jemals
35 Jahren	0,1 % (1 von 1.300)	1,8 % (1 von 54)	< 0,1 % (1 von 12.400)	0,8 % (1 von 130)
45 Jahren	0,2 % (1 von 630)	1,8 % (1 von 56)	< 0,1 % (1 von 4.700)	0,8 % (1 von 130)
55 Jahren	0,3 % (1 von 310)	1,7 % (1 von 59)	0,1 % (1 von 1.600)	0,8 % (1 von 130)
65 Jahren	0,6 % (1 von 170)	1,5 % (1 von 66)	0,2 % (1 von 510)	0,8 % (1 von 130)
75 Jahren	0,8 % (1 von 120)	1,2 % (1 von 84)	0,4 % (1 von 220)	0,8 % (1 von 130)
Lebenszeitrisiko		1,9 % (1 von 53)		0,8 % (1 von 130)

Abbildung 3-7: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C82 – C88, Datenbasis 2018

Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [18]

Für die Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung wird das in Abbildung 3-7 dargestellte Erkrankungsrisiko (Spanne für das 10-Jahres-Erkrankungsrisiko < 0,1 – 0,6 % für Frauen 0,1 – 0,8 % für Männer im Alter von 35 – 75 Jahren) herangezogen. Es wird, wie in

vorangegangenen Nutzendossiers, ein konservativerer Ansatz mit einer Steigerungsrate von 1 % verfolgt.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prognose der FL in Deutschland

Jahr	Inzidenz	5-Jahresprävalenz	Steigerungsrate
2022	3 537	10 926	-
2023	3 572	11 035	+ 1 %
2024	3 608	11 146	+1 %
2025	3 644	11 257	+ 1 %
2026	3 681	11 370	+ 1 %
2027	3 717	11 483	+ 1 %

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Duvelisib (Copiktra®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	437 – 5 900	383 – 5 172
Quelle: Berechnungsschritte der Epidemiologie [20]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Eine präzise Schätzung, wie hoch der Anteil der FL-Patienten ist, die refraktär sind, kann aus den Angaben zur Prävalenz und Inzidenz basierend auf den Daten des RKI nicht berechnet werden, da valide Angaben hinsichtlich des Anteils refraktärer Patienten nicht verfügbar sind.

Es wird daher auf publizierte Daten zurückgegriffen.

Schritt 3: Anteil der FL-Patienten mit ≥ 2 Vortherapien

Das Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich Patienten mit refraktärer Erkrankung nach mindestens 2 Vortherapien. Es werden zur Berechnung der Zielpopulation die Zahlen der 5-Jahres-Prävalenz zugrunde gelegt. Des Weiteren werden prozentuale Angaben aus veröffentlichten Quellen herangezogen. Diese beziehen zwar nicht ausschließlich deutsche Patienten mit ein, werden aber als hinreichend valide erachtet, eine Näherung der Zielpopulation zu erreichen. Es werden überwiegend Quellen mit refraktären Patienten und einem Krankheitsprogress nach Zweitlinientherapie herangezogen. Es werden, sofern möglich, nur Daten für refraktäre Patienten herangezogen, die gemäß Leitlinie eine Drittlinientherapie nach einem Progress unter oder innerhalb von 6 Monaten benötigen [2]. Die Recherche beruht auf einer orientierenden Suche bei PubMed und wurde durch eine Freihandsuche ergänzt. Des Weiteren wurden Substanzen berücksichtigt, die bereits durch den G-BA bewertet wurden und in einem vergleichbaren Indikationsgebiet wie Duvelisib Anwendung finden. Hierbei ergibt sich eine Spanne von **4 – 54 % der FL-Patienten, die nach erfolgter Zweitlinientherapie weitere Therapien benötigen** (Tabelle 3-8). Die Spanne ist mit einer Unsicherheit behaftet, da auch teilweise Patienten mit nur einer Vortherapie in den Studien eingeschlossen sind.

Tabelle 3-8: Literaturrecherche zu FL-Patienten mit Vortherapien

Autor (Jahr)	Anzahl der Vortherapien	Studienmedikation (direkte Vortherapie)	Angaben
Mozas et al. (2020)	Unbekannt	Analyse über 4 Dekaden in einem Zentrum	<p>Dekade CR + PR: 48 % + 42 % refraktär: 8 %</p> <p>Dekade 2 CR + PR: 53 % + 36 % refraktär: 11 %</p> <p>Dekade 3 CR + PR: 73 % + 19 % refraktär: 8 %</p> <p>Dekade 4 CR + PR: 70 % + 26 % refraktär: 4 % Weitere Therapie nötig: 4 % – 11 %</p>
Leonhard et al. (2019)*	1: 57 % 2: 17 % 3: 14 % ≥ 4: 11 % Vortherapie Rituximab: 85 %	Lenalidomid + Rituximab	ORR: 78 % Weitere Therapie nötig: 22 %
	1: 5 % 2: 23 % 3: 11 % ≥ 4: 12 % Vortherapie Rituximab: 83 %	Rituximab + Placebo	ORR: 53 % Weitere Therapie nötig: 47 %
Cheson et al. (2018)	2: 30,5% 3: 13,4 % 4: 2,4 % ≥ 5: 2,4% Refraktär: 93,9 %	Bendamustin + Obinutuzumab	ORR: 67,7 % Weitere Therapie nötig: 32,3 %
	2: 35,1% 3: 14,0 % 4: 7,0 % ≥ 5: 1,2 % Refraktär: 92,4 %	Bendamustin Monotherapie	ORR: 65,3 % Weitere Therapie nötig: 34,7 %

Autor (Jahr)	Anzahl der Vortherapien	Studienmedikation (direkte Vortherapie)	Angaben
Rajakumaraswamy et al. (2018)	≥ 2 Chemo / Immun-Chemotherapie und refraktär gegen Rituximab und ein Alkylans		26 von 675 ≥ 2 Therapien, refraktär gegenüber Rituximab und Alkylans oder Rezidiv während 6 Monaten nach diesen Therapien und nachbehandelt mit einer Chemotherapie: 4 % (Wert gerundet)
Solal-Celigny et al. (2017)	Bis zu 3 Vortherapien	Rituximab	1: 70,7 % 2: 22,4 % 3: 6,9 %
		Rituximab Kombination	1: 20,4 % 2: 40,1 % 3: 32,5 %
		Rituximab Erhaltungstherapie	1: 64,7 % 2: 25,5 % 3: 9,8 %
		Total	Therapielinie bei Diagnose „FL therapierefraktär auf Rituximab“ 1: 49,5 % 2: 31,4 % 3: 19,2 % Weitere Therapie nötig: 31,4 %
Andorsky et al. (2017)	Refraktär gegenüber Rituximab (als Monotherapie oder Kombination) und einem Alkylans: 46 %	Rituximab oder Kombination mit Rituximab	ORR: 46 % Weitere Therapie nötig: 54 %
Rivas-Delgado et al. (2019)	Bis zu 3 Vortherapien	Kombination mit Rituximab	1. Linie: 348 2. Linie: 111 → Weitere Therapie nötig: 111 von 348: 31,9 % 3. Linie: 41 → Weitere Therapie nötig: 41 von 348: 11,8 %
Salles et al. (2017)	Median (Min – Max): 4 (2 – 12)	Rituximab Bendamustin + Rituximab Bendamustin R-CHOP	Refraktär zu ≥ 2 Regimen: 79,2 % Weitere Therapie nötig: 30,8 %

Autor (Jahr)	Anzahl der Vortherapien	Studienmedikation (direkte Vortherapie)	Angaben
		R-CVP	
Gopal et al. (2014)**	Median (Min – Max): 4 (2 – 12) Refraktär ≥ 2 Vortherapien: 79 %		ORR: 57 % Weitere Therapie nötig: 43 %
Tuscano et al. (2014)***	Median (Min – Max): 3 (1 – 11) Refraktär gegen Rituximab: 57,2 %	Lenalidomid + Rituximab	ORR: 74 % Weitere Therapie nötig: 26 %
Lazzarino et al. (2005)	Median (Min – Max): 3 (1 – 8) 30 % mit Rezidiv 70 % mit Rezidiv und refraktär gegenüber Salvage Therapie		ORR: 65 % Weitere Therapie nötig: 35 %
Nutzenbewertung Modul 4B Idelalisib	< 4: 41,7% ≥ 4: 58,3% Im Mittel: 4 refraktär gegenüber Rituximab und alkylierenden Agentien	Idelalisib	ORR: 54,2 % 45,8 %
Nutzenbewertung Modul 4A Obinutuzumab	≤ 2: 80,6 % > 2: 19,4 % Refraktär • Rituximab-Monotherapie: 16,1 % • Rituximab-Chemotherapie: 83,9 %	Obinutuzumab + Bendamustin	Rezidivrate: 6,3 %
	≤ 2: 78,3 %	Bendamustin	Rezidivrate: 45,2 %

Autor (Jahr)	Anzahl der Vortherapien	Studienmedikation (direkte Vortherapie)	Angaben
	> 2: 21,7 % Refraktär • Rituximab-Monotherapie: 23,5 % • Rituximab-Chemotherapie: 76,5 %		
<p>Auflistung gemäß Aktualität</p> <p>* 83 % der Patienten mit FL, 17 % MZL ** 58 % der Patienten mit FL, restliche Patienten wiesen MZL oder SLL auf *** 73,3% mit FL, restliche Patienten wiesen MZL oder SLL auf</p> <p>FL: Follikuläres Lymphom, Max: Maximum, Min, Minimum, MZL: Mantel-Zell-Lymphom, ORR: overall response rate, SLL: small lymphocytic lymphoma</p> <p>Quellen: [21-33]</p>			

Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland liegt bei 87,66 %.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland

Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2022	83 591 000
GKV-Versicherte insgesamt im Jahr 2020*	73 274 131
Anteil GKV-Versicherter (%) an Gesamtbevölkerung	87,66 %
* Es liegen keine aktuelleren Zahlen vor. GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quellen: [34; 35]	

Tabelle 3-10: Anzahl der FL-Patienten mit ≥ 2 Vortherapien

	Anzahl der Patienten	GKV ²
5-Jahresprävalenz ¹	10 926	-
4 % (untere Spanne)	437	383
54 % (obere Spanne)	5 900	5 172
Eigene Berechnungen ¹ Quelle: Tabelle 3-5 ² Quelle: Tabelle 3-9: 87,66 %		

Es ergibt sich demnach eine Berechnung von **383 – 5 172 GKV-versicherte FL-Patienten mit mindestens 2 Vortherapien** (Tabelle 3-10).

Berücksichtigt man abschließend noch Patienten, die nach Auftreten eines Rezidivs nicht sofort behandlungsbedürftig werden (watch & wait) [1; 10] verringert sich die Zahl der Patienten in der Zielpopulation. Verlässliche Zahlen wie viele Patienten zunächst nicht behandelt werden, liegen nicht vor. Die Zahlen von 800 – 3 300 Patienten mit mindestens 2 Vortherapien lagen dem Beschluss zu Idelalisib am 19. März 2015 zugrunde und befinden sich demnach in einem vergleichbaren Bereich wie die hier vorgelegten Zahlen [36]. Im aktuellen Verfahren zu Obinutuzumab und Bendamustin werden Patientenzahlen von 790 – 940 Patienten im Beschluss genannt [37]. Eine genaue quantitative Abschätzung ist nicht möglich.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit FL, das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Nicht quantifizierbar	383 – 5 172
FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitten 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Duvelisib profitieren. Im Modul 4B wird dargelegt, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Duvelisib vorliegt.

In den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation anhand der Daten des ZfKD und publizierten Daten zu vortherapierten Patienten hergeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgt auf Grundlage aktueller Leitlinien sowie Fachpublikationen, die in einer orientierenden Suche (Stand: 30.11.2021) identifiziert wurden.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz erfolgten auf Grundlage von ZfKD-Daten. Die Angaben zum Anteil der GKV-Versicherten und der Gesamtbevölkerung in Deutschland beruhen auf den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamtes. [18; 35]. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte anhand von publizierten Daten.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2019. *Follikuläres Lymphom (FL) - Leitlinie 2019* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
2. Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., (AWMF), 2020. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0.
3. Walker, T. L. & Lopez, G. E. 2011. A Case of an Abdominal Mass: Follicular Lymphoma. *The Permanente Journal*, 15, 61.
4. Pettengell, R., Donatti, C., Hoskin, P., Poynton, C., Kettle, P., Hancock, B., Johnson, S., Dyer, M., Rule, S. & Walker, M. 2008. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Annals of Oncology*, 19, 570-6.
5. Gilead Sciences Ireland UC 2021. Fachinformation - Zydelig® Filmtabletten - Stand: September 2021.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2021. Fachinformation - REVLIMID® Hartkapseln - Stand: September 2021.
7. Roche Registration GmbH 2021. Fachinformation - Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: September 2021.
8. Celltrion Healthcare Hungary Kft. 2021. Fachinformation - Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: September 2021.
9. Ceft Biopharma s.r.o. 2009. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Yttrium-90-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin).
10. Dreyling, M., Ghielmini, M., Rule, S., Salles, G., Ladetto, M., Tonino, S., GHerfarth, K., Seymour, J. & Jerkeman, M. 2021. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
11. Batlevi, C. L., Sha, F., Alperovich, A., Ni, A., Smith, K., Ying, Z., Soumerai, J. D., Caron, P. C., Falchi, L. & Hamilton, A. 2020. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood cancer journal*, 10, 1-12.
12. McNamara, C., Montoto, S., Eyre, T. A., Ardeschna, K., Burton, C., Illidge, T. M., Linton, K. M., Rule, S., Townsend, W. & Wong, W. L. 2020. Update: the investigation and management of follicular lymphoma.
13. Kahl, B. S. & Yang, D. T. 2016. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*, 127, 2055-63.

14. Matasar, M. J., Luminari, S., Barr, P. M., Barta, S. K., Danilov, A. V., Hill, B. T., Phillips, T. J., Jerkeman, M., Magagnoli, M. & Nastoupil, L. J. 2019. Follicular lymphoma: recent and emerging therapies, treatment strategies, and remaining unmet needs. *The oncologist*, 24, e1236.
15. Casulo, C. 2016. Prognostic factors in follicular lymphoma: new tools to personalize risk. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2016, 269-76.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom).
17. Verastem Inc. 2019. Duvelisib Investigator's Brochure.
18. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018,13. Ausgabe.
19. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) 2021. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Landeskrebsregisterdaten.
20. Secura Bio 2021. Berechnungsschritte der Epidemiologie.
21. Andorsky, D. J., Yacoub, A., Melear, J. M., Coleman, M., Kolibaba, K. S., Brooks, H. D., Bitran, J. D., Fanning, S. R., Lansigan, F. & Ricker, J. L. 2017. Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). American Society of Clinical Oncology.
22. Cheson, B. D., Chua, N., Mayer, J., Dueck, G., Trneny, M., Bouabdallah, K., Fowler, N., Delwail, V., Press, O. & Salles, G. 2018. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study.
23. Gilead Sciences GmbH 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4 Idelalisib. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-670/2014-09-22_Modul4B_Idelalisib.pdf.
24. Gopal, A. K., Kahl, B. S., De Vos, S., Wagner-Johnston, N. D., Schuster, S. J., Jurczak, W. J., Flinn, I. W., Flowers, C. R., Martin, P. & Viardot, A. 2014. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 370, 1008-18.
25. Lazzarino, M., Arcaini, L., Orlandi, E., Iacona, I., Bernasconi, P., Calatroni, S., Varettoni, M., Isa, L., Brusamolino, E. & Bonfichi, M. 2005. Immunochemotherapy with rituximab, vincristine and 5-day cyclophosphamide for heavily pretreated follicular lymphoma. *Oncology*, 68, 146-53.

26. Leonard, J. P., Trneny, M., Izutsu, K., Fowler, N. H., Hong, X., Zhu, J., Zhang, H., Offner, F., Scheliga, A. & Nowakowski, G. S. 2019. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 37, 1188.
27. Mozas, P., Nadeu, F., Rivas-Delgado, A., Rivero, A., Garrote, M., Balagué, O., González-Farré, B., Veloza, L., Baumann, T. & Giné, E. 2020. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood cancer journal*, 10, 1-9.
28. Rajakumaraswamy, N., Lovato, E., Smith, H., Bagguley, T., Smith, A., Patmore, R. & Marcus, R. 2018. Matching Adjusted Indirect Comparison to Assess the Relative Efficacy of Idelalisib in Double-Refractory Follicular Lymphoma. *Blood*, 132, 5842-.
29. Rivas-Delgado, A., Magnano, L., Moreno-Velázquez, M., García, O., Nadeu, F., Mozas, P., Dlouhy, I., Baumann, T., Rovira, J. & González-Farre, B. 2019. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *British journal of haematology*, 184, 753-9.
30. Roche Pharma AG 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4 Obinutuzumab.
31. Salles, G., Schuster, S. J., De Vos, S., Wagner-Johnston, N. D., Viardot, A., Blum, K. A., Flowers, C. R., Jurczak, W. J., Flinn, I. W. & Kahl, B. S. 2017. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab-and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica*, 102, e156.
32. Solal-Céligny, P., Leconte, P., Bardet, A., Hernandez, J. & Troussard, X. 2018. A retrospective study on the management of patients with rituximab refractory follicular lymphoma. *British journal of haematology*, 180, 217-23.
33. Tuscano, J. M., Dutia, M., Chee, K., Brunson, A., Reed-Pease, C., Abedi, M., Welborn, J. & O'Donnell, R. T. 2014. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-H odgkin lymphoma. *British journal of haematology*, 165, 375-81.
34. Bundesministerium für Gesundheit 2021. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2020.
35. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2021. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Bendamustin, Rituximab-refraktär) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5108/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-673.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn

aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.	Duvelisib: <u>Kontinuierlich:</u> 25 mg 2 x täglich in 28-Tage-Zyklen	Duvelisib: 365	Duvelisib: 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens				
Idelalisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.	Idelalisib: <u>Kontinuierlich:</u> 150 mg 2 x täglich	Idelalisib: 365	Idelalisib: 1
Lenalidomid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.	Lenalidomid: <u>Bis zu 12 Zyklen:</u> 20 mg einmal täglich an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	Lenalidomid: 21	Lenalidomid: 21
		Rituximab: <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2-5:</u> 375 mg/m ² KOF an Tag 1 eines 28-Tage-	Rituximab: 4 1	Rituximab: 4 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Zyklus		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>FL: Follikuläres Lymphom; KOF: Körperoberfläche</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-12 wird auf die Behandlungsmodi der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) eingegangen. Die Bezeichnung der Populationen bzw. Patientengruppen beziehen sich auf die in Abschnitt 3.2.4 angegebene Zielpopulationen.

Duvelisib

Die empfohlene Dosierung von Duvelisib liegt bei 25 mg zweimal täglich in 28-Tage-Zyklen. Duvelisib wird oral eingenommen [1].

Idelalisib

Die empfohlene Dosierung von Idelalisib liegt bei 150 mg zweimal täglich. Es ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Idelalisib wird oral eingenommen [2].

Lenalidomid + Rituximab

Die empfohlene Dosierung von Lenalidomid liegt bei 20 mg einmal täglich an Tag 1 bis Tag 21 eines 28-Tage-Zyklen für bis zu 12 Zyklen. Lenalidomid wird oral eingenommen [3].

Die empfohlene Dosierung von Rituximab liegt bei 375 mg/m² KOF Tag 1 und Tag 8, Tag 15 und Tag 22 im ersten 28-Tage-Zyklus und 375 mg/m² KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis fünften 28-Tage-Zyklus. Rituximab wird als Infusion verabreicht [3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Duvelisib: <u>Kontinuierlich:</u> 25 mg 2 x täglich in 28-Tage-Zyklen	Duvelisib: 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens			
Idelalisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Idelalisib: <u>Kontinuierlich:</u> 150 mg 2 x täglich	Idelalisib: 365
Lenalidomid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Lenalidomid: <u>Bis zu 12 Zyklen:</u> 20 mg einmal täglich an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus Rituximab: <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2-5:</u> 375 mg/m ² an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	Lenalidomid: 252 Rituximab: 8
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> FL: Follikuläres Lymphom			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Duvelisib: 365	Duvelisib: 50 mg (2 x 25 mg)	Duvelisib: 18 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens				
Idelalisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Idelalisib: 365	Idelalisib: 300 mg (2 x 150 mg)	Idelalisib: 109 500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	refraktär ist			
Lenalidomid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Lenalidomid: 252 Rituximab: 8	Lenalidomid: 20 mg Rituximab: 712,5 mg	Lenalidomid: 5 040 mg Rituximab: 5 700 mg
FL: Follikuläres Lymphom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ist in Tabelle 3-14 dargestellt.

Eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dossiers ist nicht zweckmäßig, da die DDD per Definition eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt [4].

Im Rahmen dieses Dossiers wird daher für Duvelisib und die zweckmäßigen Vergleichstherapien der Jahresverbrauch pro Patient anhand der Dosierungsangaben in den jeweiligen Fachinformationen berechnet. Als Grundlage wurden zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von der Körperoberfläche die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ verwendet. Dort wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,00 kg und eine durchschnittliche Körpergröße von 1,72 m angegeben [5].

Die KOF wurde mit der Du Bois-Formel berechnet [6]:

$$\begin{aligned} \text{Körperoberfläche in m}^2 \\ = 0,007184 \times \text{Körpergröße in cm}^{0,725} \times \text{Körpergewicht in kg}^{0,425} \end{aligned}$$

Daraus ergibt sich eine KOF von 1,9 m² für einen durchschnittlichen Patienten.

Duvelisib

Die empfohlene Dosis für Duvelisib beträgt 25 mg zweimal täglich. Dies entspricht einem Verbrauch von 50 mg pro Behandlungstag. Bei 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 18 250 mg [1].

Idelalisib

Die empfohlene Dosis für Idelalisib beträgt 150 mg zweimal täglich. Dies entspricht einem Verbrauch von 300 mg pro Behandlungstag. Bei 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 109 500 mg [2].

Lenalidomid + Rituximab

Die empfohlene Dosis für Lenalidomid beträgt 20 mg einmal täglich. Bei 252 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 5 040 mg [3].

Die empfohlene Dosis für Rituximab beträgt 375 mg/m² KOF pro Behandlungstag. Dies entspricht einem Verbrauch von 712,5 mg für einen durchschnittlichen Patienten pro Behandlungstag. Bei 8 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 5 700 mg [3].

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Duvelisib	5.567,52 € Duvelisib [Copiktra® 25 mg Hartkapseln, 56 Stück] (PZN 17640040)	5.251,08 € [1,77 € ^a ; 314,67 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens		
Idelalisib	4.535,04 € Idelalisib [Zydelig® 150 mg Filmtabletten, 60 Stück] (PZN 10793384)	4.277,56 € [1,77 € ^a ; 255,71 € ^b]
Lenalidomid + Rituximab	7.965,23 € Lenalidomid [REVLIMID® 20 mg Hartkapseln, 21 Stück] (PZN 11056162)	7.509,16 € [1,77 € ^a ; 454,30 € ^b]
	717,18 € Rituximab [Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Stück] (PZN 12728913)	681,91 € [1,77 € ^a ; 33,50 € ^b]
	1.777,30 € Rituximab [Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück] (PZN 12728936)	1.691,35 € [1,77 € ^a ; 84,18 € ^b]
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung) b: Herstellerabschlag von 7 % bzw. 6 % nach § 130a Abs. 1 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, sowie die Apothekenverkaufspreise (AVP) auf Brutto-Ebene und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der LAUER-TAXE® mit Stand vom 15.12.2021 entnommen [7]. Dargestellt wurden die Packungen mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen und Stückelungen, die für die gemäß Fachinformation angegebenen Behandlungsmodi erforderlich sind.

Die Angaben der Kosten pro Packung vom jeweiligen AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro in Tabelle 3-15 errechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V

- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V
- Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Für die Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, wurden jeweils pro Packung eines Fertigarzneimittels 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V abgezogen.

Bei Arzneimitteln ohne Festbetrag wurde der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % bzw. § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 6 %, in Übereinstimmung mit der LAUER-TAXE[®], abgezogen, welcher am Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer von 19 % berechnet wurde.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Duvelisib: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) Prophylaxe; zum Beispiel Cotrimoxazol	Duvelisib: 1 (fortlaufend 365 Tage)	Duvelisib: 1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens				
Idelalisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	-	-	-
Lenalidomid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Rituximab: Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781) Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614) Prämedikation: Antihistaminika Prämedikation: Antipyretika Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Rituximab: 1 1 1 x pro Gabe 1 x pro Gabe 1 x pro Gabe	Rituximab: 1 1 8 8 8
FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Leistungen der GKV wurden anhand der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels ermittelt. Leistungen, die sich nicht zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien unterscheiden (bspw. Grundpauschalen), sowie ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen wie

Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) Prophylaxe

Während der Behandlung mit Duvelisib soll eine Prophylaxe für *Pneumocystis-jirovecii* (PJP) durchgeführt werden [1]. Cotrimoxazol wird als Medikament der 1. Wahl von der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) empfohlen. Die Dosierung entspricht entweder einer single-strength (80/400 mg) Tablette täglich oder einer double-strength Tablette (160/800 mg) täglich oder dreimal in der Woche. Nach Abschluss der Duvelisib-Behandlung soll die PJP Prophylaxe fortgesetzt werden, bis die absolute CD4+ T-Zellzahl größer als 200 Zellen/ μ L ist [8]. Für dieses Dossier wird von einer theoretischen Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr ausgegangen.

Hepatitis-B-Virus-Tests

Bei der Anwendung von Rituximab kann es zu einer Reaktivierung einer Hepatitis-B-Virusinfektion kommen. Deshalb ist vor Beginn der Behandlung eine Testung des Hepatitis-B-Status mittels Oberflächenantigen- und Antikörper-Test durchzuführen. [9]

Prämedikationen

Bei der Behandlung mit Rituximab soll eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum erfolgen. [9]

Beispielhaft werden die Kosten für die Prämedikation mit folgenden Wirkstoffen/Dosierungen dargestellt:

- Antipyretikum: 1 000 mg Paracetamol [10]
- Antihistaminikum: 8 mg Dimetinden [11]

Pro Anwendung ergeben sich daher für die einzelnen aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen die in Tabelle 3-17 dargestellten Kosten.

Herstellungen gemäß Hilfstaxe

Zur Herstellung parenteraler Lösungen mit Zytostatika und monoklonalen Antikörpern fallen gemäß Hilfstaxe Anlage 3 pro applikationsfertiger Einheit abrechnungsfähige Zuschläge an [12].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung/Packung in Euro
Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) Prophylaxe mit Cotrimoxazol z. B. 480 mg Cotrimoxazol oral Cotrim-ratiopharm® 400 mg / 80 mg Tabletten, 50 Stück (PZN 3788276)	12,91 € ^a
Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) Prophylaxe mit Cotrimoxazol z. B. 960 mg Cotrimoxazol oral Cotrim forte-ratiopharm® 800 mg / 160 mg Tabletten, 20 Stück (PZN 3788224)	11,41 € ^a
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP Ziffer 32614)	5,90 €
Prämedikation Antipyretikum z. B. 1 000 mg Paracetamol oral PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten, 10 Stück (PZN 09263936)	0,86 € ^{ab}
Prämedikation Antihistaminikum z. B. 8 mg Dimetinden intravenös Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 5 Stück (PZN 14039916)	15,19 € ^a
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
<p>a: Kosten pro Packung auf Basis der Apothekenabgabepreise abzüglich des Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung), Herstellerabschlag von 7 % bzw. 6 % nach § 130a Abs. 1 SGB V; Generikarabatt von 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V, sowie Preisermäßigungsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V</p> <p>b: Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; PJP: Pneumocystis-jirovecii Pneumonie; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben der Kosten für die Hepatitis-B-Virus-Testung mittels Oberflächenantigenstatus und Antikörper-Status beruhen auf der Vergütungsregelung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [13].

Die Angaben der Kosten zur PJP-Prophylaxe und der Prämedikation Antihistaminikum Dimetinden i.v. und Antipyretikum Paracetamol wurden der LAUER-TAXE[®] mit Stand vom 15.12.2021 entnommen [7].

Die Angaben aller Kosten pro Packung stellen den jeweiligen AVP unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Euro dar.

Die Höhe der Zuschläge zur Herstellung parenteraler Lösungen sind der Anlage 3 zur Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen entnommen. [12]

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Duvelisib: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) Prophylaxe	Duvelisib: 103,28 € - 216,79 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens			
Idelalisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	-	-
Lenalidomid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Rituximab: Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781) Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614) Prämedikation: Antihistaminika Prämedikation: Antipyretika Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Rituximab: 5,50 € 5,90 € 60,76 € 0,86 € 568,00 €
FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Duvelisib: 68.451,58 €	Duvelisib: 103,28 € - 216,79 €	Duvelisib: 0,00 €	Summe: 68.554,86 € - 68.668,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens					
Idelalisib	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.	Idelalisib: 52.043,65 €	Idelalisib: 0,00 €	Idelalisib: 0,00 €	Summe: 52.043,65 €
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 Quelle: Berechnungsschritte der Kosten [14]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zielpopulation von Duvelisib umfasst Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien. In Abschnitt 3.2.5 wurde die Population auf 383 – 5 172 Patienten geschätzt. Duvelisib steht all diesen Patienten zur Verfügung und es entstehen dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Versorgungssituation in Deutschland

In Deutschland stehen verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung von erwachsenen FL-Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapie erhalten haben, zur Verfügung. Häufig werden spezifische Inhibitoren beteiligter Signalwege eingesetzt.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nicht möglich. Einige der Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Duvelisib haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation von Copiktra[®] ist Duvelisib bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile kontraindiziert [1].

Therapieabbrüche

Derzeit liegen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter Duvelisib-Behandlung bei erwachsenen Patienten mit FL, die mindestens zwei Vorbehandlung erhalten haben, aus dem Versorgungsalltag vor. In der zulassungsrelevanten Studie DYNAMO haben 28,9 % der Patienten unter Duvelisib aufgrund unerwünschter Ereignisse die Therapie abgebrochen (siehe Modul 4B). Keines der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Duvelisib-Behandlung führten, trat gehäuft auf (< 5 %).

Marktanteil (ambulant/stationär)

Die Therapie mit Duvelisib kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Großteil der Patienten aufgrund der vergleichsweise indolenten Erkrankung, der guten Verträglichkeit sowie der oralen Darreichungsform im ambulanten Sektor versorgt wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der fehlenden Möglichkeiten für die valide, quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile, kann keine Aussage über deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.3 wurden folgende Quellen herangezogen und dem Dossier beigelegt:

- Fachinformationen sowie Publikationen zu Dosierung und Einsatz des im Dossier beschriebenen Indikationsgebietes: Duvelisib (Copiktra[®]), Idelalisib (Zydelig[®]), Rituximab (Truxima[®]), Lenalidomid (Revlimid[®]), Dimetinden (Histakut Dimetindenmaleat), Paracetamol (ratiopharm) [1; 2; 8-11; 15].
- LAUER-TAXE[®] mit Stand vom 15.12.2021 [7].

- Das Körpergewicht sowie die Körperoberfläche eines durchschnittlichen deutschen Patienten wurden dem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes entnommen [5].
- Der ATC-Index wurde einer Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) im AOK-Bundesverband entnommen [4].
- Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) wurde auf der Internetseite des GKV-Spitzenverbandes eingesehen [12].
- Die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen [13].
- Die Körperoberfläche wurde mit der Du Bois-Formel berechnet [6].
- Die Berechnungsschritte der Kosten sind in einer Excel-Tabelle dargestellt [14].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra® - Stand: November 2021
2. Gilead Sciences Ireland UC 2021. Fachinformation - Zydelig® Filmtabletten - Stand: September 2021.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2021. Fachinformation - REVLIMID® Hartkapseln - Stand: September 2021.
4. Fricke U., G. J., Niepraschk-von Dollen K., Zawinell A., 2021. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) im AOK-Bundesverband GbR).
5. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2021. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.
6. Du Bois, D. & Du Bois, E. 1916. Clinical Calorimetry Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine (Chic)*, XVII, 863-71.

7. Lauer-Fischer GmbH 2021. *LAUER-TAXE® Online 4.0 - Stand: 15.12.2021* [Online]. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe> [Zugriff am 15.12.2021].
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. Cotrimoxazol zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Hämatologie und Onkologie - Aktuelle Empfehlungen.
9. Celltrion Healthcare Hungary Kft. 2021. Fachinformation - Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: September 2021.
10. ratiopharm GmbH 2020. Fachinformation - Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten - Stand: März 2020.
11. Gebro Pharma GmbH 2018. Fachinformation - Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung - Stand: Februar 2018.
12. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) 2021. Rahmenvertrag Hilfstaxe: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Stand: 01.11.2021.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2021. *ONLINE-VERSION DES EBM, Stand: 4. Quartal 2021* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am 15.12.2021].
14. Secura Bio Limited 2021. Berechnungsschritte der Kosten.
15. European Medicines Agency (EMA) 2020. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Zevalin 1,6 mg/ml - Stand: März 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen entstammen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Duvelisib [1].

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.

Tabelle 3-20: Anpassungen der Copiktra®-Dosis und Management von Toxizitäten

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
Nicht hämatologische Nebenwirkungen		
	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

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
Infektionen	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

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
	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
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

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
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 bis 1,0 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra[®]-Dosis beibehalten • ANC mindestens wöchentlich überwachen
	ANC weniger als 0,5 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Copiktra[®] unterbrechen. • ANC überwachen, bis der Wert > 0,5 × 10⁹/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
Thrombozytopenie	Thrombozytenzahl 25 bis < 50 × 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 × 10 ⁹ /l (Schweregrad 3) mit Blutung Schweregrad 2 oder	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Copiktra[®] unterbrechen • Thrombozytenzahlen überwachen, bis der Wert ≥ 25 × 10⁹/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
	Thrombozytenzahl < 25 × 10 ⁹ /l (Schweregrad 4)	Auftreten mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
ALT: Alaninaminotransferase, ANC: absolute Neutrophilenzahl, AST: Aspartataminotransferase, CMV: Cytomegalievirus, DRESS: Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, PCR: Polymerase-Kettenreaktion, PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, SJS: Stevens-Johnson-Syndrom, TEN: toxische epidermale Nekrolyse (Epidermolysis acuta toxica), ULN: Upper Limit of Normal (obere Normgrenze)		

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).

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 3-20). 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 3-20).

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-Erhöpfung 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 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 CYP3A4-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 CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-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 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.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex II B und C der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra® beinhalten [1]:

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex II D der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra[®] beinhaltet [1]:

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Annex IId des EPAR sind die folgenden Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ beschrieben [1; 2].

Die im vereinbarten Risk Management Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten notwendigen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen werden durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wie auch alle künftig vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchgeführt.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung)

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige bekannte Risiken		
Schwerwiegende Infektionen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Summary of Product Characteristics (SmPC) Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8</p> <p>Package Leaflet (PL) Abschnitt 2, 4</p> <p>Hinweise bezüglich einer Dosis- Anpassung sind in Abschnitt 4.2 enthalten.</p> <p>Hinweise bezüglich Beratung, Überwachung und prophylaktischer Therapie sind in Abschnitt 4.4</p> <p>Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	Keine
Schwerwiegende Diarrhö/Kolitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8</p> <p>PL Abschnitt 2, 4</p> <p>Hinweise bezüglich einer Dosis- Anpassung sind in Abschnitt 4.2 enthalten.</p> <p>Hinweise bezüglich der Beratung von Patienten sind in Abschnitt 4.4 enthalten.</p> <p>Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	Keine
Schwere Hautreaktionen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8</p>	Keine

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmako- vigilanzaktivitäten
	<p>PL Abschnitt 2, 4</p> <p>Hinweise bezüglich einer Dosis- Anpassung sind in Abschnitt 4.2 enthalten.</p> <p>Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	
Pneumonitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8</p> <p>PL Abschnitt 2, 4</p> <p>Hinweise bezüglich einer Dosis- Anpassung sind in Abschnitt 4.2 enthalten.</p> <p>Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	Keine
Wichtige mögliche Risiken		
Hepatotoxizität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8</p> <p>PL Abschnitt 2, 4</p> <p>Hinweise bezüglich einer Dosis- Anpassung sind in Abschnitt 4.2 enthalten.</p> <p>Die Überwachung der Leberfunktion während der Behandlung mit COPIKTRA ist in Abschnitt 4.4 enthalten.</p> <p>Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	Keine

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmako- vigilanzaktivitäten
	<p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	
Embryo-fetale Toxizität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4, 4.6</p> <p>PL Abschnitt 2</p> <p>Hinweise bezüglich der Verwendung von Empfängnisverhütenden Maßnahmen sind in Abschnitt 4.4, sowie der Hinweis, dass es wünschenswert ist, COPIKTRA nicht während der Schwangerschaft einzusetzen ist in Abschnitt 4.6 enthalten.</p> <p>Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	Keine
Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Substraten	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4, 4.5, 5.2</p> <p>PL Abschnitt 2</p> <p>Hinweise die gleichzeitige Einnahme von Midazolam zusammen mit COPIKTRA zu vermeiden. Die gleichzeitige Behandlung von Duvelisib mit CYP3A sensitiven Substraten und die Verwendung von alternativ medizinischen Produkten welche weniger sensitiv für eine CYP3A4 Inhibition sind zu vermeiden, sind in Abschnitt 4.4 enthalten.</p> <p>Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	Keine

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmako- vigilanzaktivitäten
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	Keine
Langzeitsicherheitsdaten	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	Keine
PL: Package Leaflet, SmPC: Summary of Product Characteristics Quellen: EPAR Copiktra® [2] und Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1]		

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.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra® sowie in den Abschnitten 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra[®], dem RMP sowie dem EPAR entnommen [1; 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra[®] - Stand: November 2021
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. European Public Assessment Report: Copiktra[®].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der

Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Beobachtung auf Infektionen (enthalten in Versichertenpauschale)	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.	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beruht auf dem Stand 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen Leistungen aus Tabelle 3-22 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Stand: 4. Quartal 2021 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten

gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra® - Stand: November 2021
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2021. *ONLINE-VERSION DES EBM, Stand: 4. Quartal 2021* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am 15.12.2021].