



IQWiG-Berichte – Nr. 1343

**Duvelisib  
(chronische lymphatische  
Leukämie) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-13  
Version: 1.0  
Stand: 28.04.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Duvelisib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

02.02.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-13

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Philip Böhler
- Katharina Hirsch
- Wiebke Hoffmann-Eßer
- Deborah Ingenghag-Reister
- Claudia Kapp
- Petra Kohlepp
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink

**Schlagwörter**

Duvelisib, Leukämie – B-Zell – chronische, Nutzenbewertung

**Keywords**

Duvelisib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>v</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>vi</b> |
| <b>1 Hintergrund</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>2 Nutzenbewertung</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>2.2 Fragestellung</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....   | <b>8</b>  |
| 2.3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz .....  | 9         |
| <b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> ..... | <b>12</b> |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 12        |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....   | 12        |
| 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 12        |
| 3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....  | 15        |
| <b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....   | <b>16</b> |
| 3.2.1 Behandlungsdauer .....   | 17        |
| 3.2.2 Verbrauch .....  | 17        |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 18        |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....   | 18        |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten.....  | 18        |
| 3.2.6 Versorgungsanteile .....   | 19        |
| <b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....  | <b>20</b> |
| <b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....   | <b>20</b> |
| <b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....                     | <b>20</b> |

|                 |  |           |
|-----------------|--|-----------|
| <b>4.3</b>      | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b> | <b>22</b> |
| <b>4.4</b>      | <b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>                                       | <b>23</b> |
| <b>4.5</b>      | <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>   | <b>26</b> |
| <b>5</b>        | <b>Literatur .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>Anhang A</b> | <b>Suchstrategien.....</b>   | <b>39</b> |
| <b>Anhang B</b> | <b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>  | <b>40</b> |

## Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....  | 2            |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Duvelisib .....   | 4            |
| Tabelle 3: Duvelisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....  | 6            |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Duvelisib .....   | 7            |
| Tabelle 5: Duvelisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....  | 10           |
| Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in<br>der GKV-Zielpopulation.....  | 13           |
| Tabelle 7: Duvelisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....  | 21           |
| Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 22           |
| Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige<br>Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | 23           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| BR               | Bendamustin in Kombination mit Rituximab                           |
| BSC              | Best supportive Care (bestmögliche unterstützende Behandlung)      |
| ClbR             | Chlorambucil in Kombination mit Rituximab                          |
| CLL              | chronische lymphatische Leukämie                                   |
| EMA              | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)       |
| FCR              | Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab        |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung                                    |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                       |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SLL              | Small Lymphocytic Lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom) |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Duvelisib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.02.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>  |   |
|---|---|
| Abschnitt 2.1   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>  |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>   |
| <b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>    |   |
| Abschnitte 3.1 und 3.2  | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul> |
| <b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>                               |   |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>  |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer |   |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Duvelisib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.02.2022 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens 2 vorherigen Therapien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Duvelisib

| Fragestellung   | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   |
|---|---|---|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien,  |   |   |
| 1   | die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben <sup>b</sup>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ibrutinib oder</li> <li>▪ Venetoclax + Rituximab oder</li> <li>▪ eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren<sup>c</sup>)</li> </ul>  |
| 2   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor <sup>b</sup>                          | Venetoclax + Rituximab  |
| 3   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor <sup>b</sup>                         | Ibrutinib   |
| 4   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor <sup>b</sup> | <p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idelalisib in Kombination mit Rituximab,</li> <li>▪ BR,</li> <li>▪ ClbR und</li> <li>▪ BSC<sup>d</sup>;</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren<sup>c</sup> sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie</p> |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/> b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.<br/> c. Gemäß G-BA wird als genetische Risikofaktoren nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation angesehen.<br/> d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine BSC kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit geringer Lebenserwartung und sehr schlechtem Allgemeinzustand in Frage.</p> <p>BCL2: B-cell lymphoma 2; BR: Bendamustin + Rituximab; BSC: Best supportive Care; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |   |   |

Der pU folgt nicht der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern benennt stattdessen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR), Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR), Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR), Ibrutinib in Kombination mit BR sowie Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Hierzu verweist er auf ein früheres Verfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib. Zusätzlich erachtet der pU Ofatumumab als

relevante Therapieoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Dies begründet er damit, dass Ofatumumab in der zulassungsrelevanten Studie DUO als Vergleichstherapie eingesetzt wurde und zum Zeitpunkt der Studiendurchführung eine zugelassene Therapieoption darstellte.

Die Abweichung des pU von den vom G-BA festgelegten Fragestellungen sowie den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien ist nicht sachgerecht. Der pU führt hierzu auch keine Argumente an, sondern verweist ausschließlich auf das Verfahren zu Acalabrutinib. Zudem ist die vom pU benannte zusätzliche Option Ofatumumab seit 2019 nicht mehr für die Behandlung der CLL zugelassen. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber den Fragestellungen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **Ergebnisse**

Es wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Abweichend davon identifiziert der pU die Studie DUO (IPI-145-07), die er zur Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib heranzieht. Die Studie DUO ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeignet. Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie Ofatumumab entspricht für keine der Fragestellungen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Duvelisib. Zudem ist Ofatumumab für die Behandlung der CLL inzwischen nicht mehr zugelassen, worauf auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) im Rahmen des Zulassungsverfahrens hingewiesen hat.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ergibt sich für alle Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Duvelisib.

Tabelle 3: Duvelisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung   | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|---|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien,  |   |   |   |
| 1   | die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben <sup>b</sup>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ibrutinib oder</li> <li>▪ Venetoclax + Rituximab oder</li> <li>▪ eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren<sup>c</sup>)</li> </ul>  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor <sup>b</sup>                          | Venetoclax + Rituximab  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 3   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor <sup>b</sup>                         | Ibrutinib   | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 4   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor <sup>b</sup> | <p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idelalisib in Kombination mit Rituximab,</li> <li>▪ BR,</li> <li>▪ ClbR und</li> <li>▪ BSC<sup>d</sup>;</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren<sup>c</sup> sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie</p> | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/> b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.<br/> c. Gemäß G-BA wird als genetische Risikofaktoren nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation angesehen.<br/> d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine BSC kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit geringer Lebenserwartung und sehr schlechtem Allgemeinzustand in Frage.</p> <p>BCL2: B-cell lymphoma 2; BR: Bendamustin + Rituximab; BSC: Best supportive Care; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |   |   |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens 2 vorherigen Therapien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Duvelisib

| Fragestellung   | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   |
|---|---|---|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien,  |   |   |
| 1   | die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben <sup>b</sup>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ibrutinib oder</li> <li>▪ Venetoclax + Rituximab oder</li> <li>▪ eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren<sup>c</sup>)</li> </ul>  |
| 2   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor <sup>b</sup>                          | Venetoclax + Rituximab  |
| 3   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor <sup>b</sup>                         | Ibrutinib   |
| 4   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor <sup>b</sup> | <p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idelalisib in Kombination mit Rituximab,</li> <li>▪ BR,</li> <li>▪ ClbR und</li> <li>▪ BSC<sup>d</sup>;</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren<sup>c</sup> sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie</p> |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird als genetische Risikofaktoren nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation angesehen.</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine BSC kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit geringer Lebenserwartung und sehr schlechtem Allgemeinzustand in Frage.</p> <p>BCL2: B-cell lymphoma 2; BR: Bendamustin + Rituximab; BSC: Best supportive Care; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |   |   |

Der pU folgt nicht der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern benennt stattdessen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR), Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR), Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR), Ibrutinib in Kombination mit BR sowie Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Hierzu verweist er auf das Verfahren zu Acalabrutinib [3,4]. Zusätzlich erachtet der pU Ofatumumab als relevante Therapieoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Dies begründet er damit, dass Ofatumumab in der zulassungsrelevanten Studie DUO als Vergleichstherapie eingesetzt wurde und zum Zeitpunkt der Studiendurchführung eine zugelassene Therapieoption darstellte.

Die Abweichung des pU von den vom G-BA festgelegten Fragestellungen sowie den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien ist nicht sachgerecht. Der pU führt hierzu auch keine Argumente an, sondern verweist ausschließlich auf das Verfahren zu Acalabrutinib. Zudem ist die vom pU benannte zusätzliche Option Ofatumumab seit 2019 nicht mehr für die Behandlung der CLL zugelassen [5]. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber den Fragestellungen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Duvelisib (Stand zum 15.12.2021)
- bibliografische Recherche zu Duvelisib (letzte Suche am 15.12.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Duvelisib (letzte Suche am 15.12.201)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Duvelisib (letzte Suche am 15.12.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Duvelisib (letzte Suche am 10.02.2022), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Abweichend davon identifiziert der pU die Studie DUO (IPI-145-07) [6] zum Vergleich von Duvelisib mit Ofatumumab, die er zur Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib heranzieht. Die Studie DUO ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

### **2.3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz**

#### **Studie DUO**

Bei der Studie DUO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Duvelisib mit Ofatumumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma [SLL]), deren Erkrankung nach mindestens 1 Vortherapie rezidiert oder refraktär ist. Diese Studie lag der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Duvelisib als pivotale Studie zugrunde. In die Studie wurden insgesamt 319 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers haben davon 196 mindestens 2 Vortherapien erhalten. Die Patientinnen und Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme Duvelisib oder Ofatumumab randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Weitere Endpunkte umfassen unter anderem Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen.

#### **Vorgehen des pU**

Der pU zieht die Studie DUO zur Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet heran. Er gibt an, dass Ofatumumab zum Zeitpunkt der Studiendurchführung eine zugelassene und valide Behandlungsoption war.

#### **Vom pU vorgelegte Studie DUO nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet**

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Studie DUO ist nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet. Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie Ofatumumab entspricht für keine der Fragestellungen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Duvelisib. Zudem ist Ofatumumab für die Behandlung der CLL inzwischen nicht mehr zugelassen [5], worauf auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) im Rahmen des Zulassungsverfahrens hingewiesen hat [7].

### **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ergibt sich für alle Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Duvelisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung   | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|---|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien,  |   |   |   |
| 1   | die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben <sup>b</sup>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ibrutinib oder</li> <li>▪ Venetoclax + Rituximab oder</li> <li>▪ eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren<sup>c</sup>)</li> </ul>  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor <sup>b</sup>                          | Venetoclax + Rituximab  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 3   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor <sup>b</sup>                         | Ibrutinib   | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 4   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor <sup>b</sup> | <p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idelalisib in Kombination mit Rituximab,</li> <li>▪ BR,</li> <li>▪ ClbR und</li> <li>▪ BSC<sup>d</sup>;</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren<sup>e</sup> sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie</p> | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird als genetische Risikofaktoren nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation angesehen.</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine BSC kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit geringer Lebenserwartung und sehr schlechtem Allgemeinzustand in Frage.</p> <p>BCL2: B-cell lymphoma 2; BR: Bendamustin + Rituximab; BSC: Best supportive Care; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |   |   |   |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der ungeachtet der Fragestellungen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL

nach mindestens 2 Vortherapien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die CLL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zulassung von Duvelisib [8] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Patientinnen und Patienten, die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung 1)
- Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Fragestellung 2)
- Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 3)
- Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 4)

Der pU macht zur Anzahl der Patientinnen und Patienten gemäß Fragestellungen keine Angaben.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU gibt es nur begrenzte Möglichkeiten in der Drittlinienbehandlung der CLL. Es besteht ein Bedarf an langanhaltend wirkenden und gut verträglichen Therapien für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL in späteren Therapielinien.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über 3 Schritte, die in Tabelle 6 dargestellt und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt | Vorgehen des pU  | Anteil [%] | Ergebnis (Patientenzahl) |
|---------|--|------------|--------------------------|
|         | Ausgangspopulation: 5-Jahres-Prävalenz der Leukämien für das Jahr 2018                                 |            | 39 600                   |
|         | Frauen   |            | 16 800                   |
|         | Männer   |            | 22 800                   |
| 1       | Anteil der CLL   |            | 14 376                   |
|         | Frauen   | 34         | 5712                     |
|         | Männer   | 38         | 8664                     |
| 2       | Anteil der Patientinnen und Patienten mit $\geq 2$ Vortherapien, die weitere Therapie benötigen, davon | 5–60       | 719–8626                 |
| 3       | Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV   | 87,66      | 630–7561                 |

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Ausgangspopulation: 5-Jahres-Prävalenz aller Leukämien für das Jahr 2018 (ICD-10 C91 – C95)

Der pU betrachtet zunächst die 5-Jahresprävalenz aller Leukämien in Deutschland unter Verwendung der Diagnosecodes C91 bis C95 (Leukämie) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version (ICD-10). Für das Jahr 2018 entnimmt der pU dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“ des RKI eine 5-Jahres-Prävalenz für Männer von 22 800, für Frauen von 16 800, woraus sich in Summe eine 5-Jahres-Prävalenz von 39 600 Patientinnen und Patienten mit Leukämien ergibt [9].

#### Schritt 1: Anteil der CLL

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit CLL (ICD-10 C91.1) zu ermitteln, wendet der pU geschlechtsspezifische Anteile der CLL auf die zuvor ermittelte 5-Jahres-Prävalenz aller Leukämieformen an. Dafür zieht er die Angaben des zuvor in der Ermittlung der Ausgangspopulation erwähnten Berichts „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ zu den Neuerkrankungen heran. Der Anteil der Männer mit CLL unter allen Neuerkrankungen mit Leukämie (ICD-10 C91 bis C95) wird dabei auf 38 %, der Anteil der Frauen auf 34 % geschätzt [9]. Der pU ermittelt so eine 5-Jahres-Prävalenz von 14 376 Patientinnen und Patienten mit CLL (Männer: 8664; Frauen: 5712) für das Jahr 2018.

#### Schritt 2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit $\geq 2$ Vortherapien, die weitere Therapie benötigen

Im Weiteren soll die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mindestens 2 Vortherapien eingeschränkt werden. Für die Ermittlung des Anteils dieser Population wurde laut pU eine orientierende Suche bei PubMed

durchgeführt, ergänzt durch eine Freihandsuche. Er beschreibt 13 Publikationen mit Angaben zur Anzahl der Vortherapien, der letzten Vortherapie und der entsprechenden Angaben zur Ansprechrate.

Der pU leitet auf Basis dieser Quellen einen Anteilswert mithilfe einer Spanne von 5 % bis 60 % für diesen Herleitungsschritt ab:

Die Untergrenze entnimmt der pU Byrd et al. [10]. Hier wird die Ansprechrate von Acalabrutinib bei 61 Patientinnen und Patienten berichtet. Die Patientinnen und Patienten hatten im Median 3 Vortherapien und wurden im Median 14,3 Monate nachbeobachtet. Die Ansprechrate lag bei 95 %. Somit geht der pU davon aus, dass bei 5 % der Bedarf einer weiteren Therapie besteht.

Die Obergrenze von 60 % entnimmt der pU einer Publikation von Dlouhy et al. [11]. Diese Publikation enthält Angaben zur Ansprechrate von verschiedenen Purin-Analoga. 60 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten 1 Vortherapie, 26 % 2 Vortherapien und 14 % mehr als 3 Vortherapien. Der pU bezieht sich hier auf die Ansprechrate von Fludarabin. Von 5 Patientinnen und Patienten haben nur 2 (40 %) angesprochen. Somit geht der pU davon aus, dass bei 60 % der Bedarf einer weiteren Therapie besteht.

### **Schritt 3: Anteil Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,66 % [12,13] ermittelt der pU eine Anzahl von 630 bis 7561 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, jedoch ist die Angabe zur Zielpopulation mit erheblicher Unsicherheit verhaftet. Die vom pU in Modul 3A zusätzlich beschriebene Sekundärdatenanalyse lässt vermuten, dass die Obergrenze überschätzt ist. Diese zieht der pU allerdings nicht zur Herleitung der Zielpopulation heran. Hier ermittelt der pU eine Zielpopulation von 1183 Patientinnen und Patienten.

#### ***Zu Schritt 1***

Der pU grenzt die Zielpopulation nicht auf Erwachsene ein. Dieses Vorgehen ist vor dem Hintergrund der sehr geringen Erkrankungsraten der unter 20-Jährigen nachvollziehbar [9].

Als Ausgangsbasis verwendet der pU die 5-Jahres-Prävalenz aller Leukämien und grenzt diese unter Verwendung von Anteilswerten zur CLL, die sich auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten beziehen, ein. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass die Verteilung der Leukämieformen bei der 5-Jahres-Prävalenz sich nicht von der Verteilung bei den Neuerkrankungen unterscheidet. Dies führt zu Unsicherheit.

## **Zu Schritt 2**

Die vom pU herangezogenen Anteilswerte sind nur sehr eingeschränkt geeignet für die Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach mindestens 2 Vortherapien:

- Die Anteilswerte werden aus Verlaufsbeobachtungen abgeleitet. Eine Übertragbarkeit dieser Anteilswerte auf die prävalente Population (aus Schritt 1) ist nicht gewährleistet.
- Der obere Anteilswert in Höhe von 60 % wird aus einer äußerst kleinen Patientenpopulation (n = 5) erhoben [11]. Die Repräsentativität eines daraus gewonnenen Anteilswertes ist generell infrage zu stellen.
- Der untere Anteilswert (5 %) gewonnen über die Publikation von Byrd et al. [10], wurde aus einer Population mit Vortherapie (3 im Median) erhoben. Es bleibt unklar, ob die Übertragbarkeit des aus dieser Population gewonnenen Anteilswertes auf die 5-Jahres-Prävalenz aus Schritt 2 gewährleistet ist.

Auch berücksichtigt der pU bei seiner Herleitung nicht, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten mit CLL keiner Therapie bedürfen, da eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) verfolgt wird.

Insgesamt ist die von ihm ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aufgrund methodischer Schwächen mit erheblicher Unsicherheit behaftet. Aufgrund der erheblichen Mängel bei der Anteilserhebung in Schritt 3 ist ein Abgleich und Einordnung der Zahlen mit bisherigen Verfahren notwendig. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist eher im unteren Bereich der Spanne zu erwarten.

## **Einordnung in bisherige Verfahren**

Die angegebene Obergrenze des pU liegt weit oberhalb der vom G-BA beschlossenen Patientenzahlen in dem Verfahren zu Acalabrutinib (550 bis 2060 Patientinnen und Patienten) [4] (Acalabrutinib ist u. a. zugelassen für Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 Vorbehandlungen). Dies ist vorwiegend auf das Vorgehen in Schritt 3 zurückzuführen. Trotz der im Addendum beschriebenen Unsicherheiten im Hinblick auf die Patientenzahlen zu Acalabrutinib erscheinen diese plausibler zu sein [14].

## **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, dass durch den steigenden Anteil älterer Menschen in der deutschen Bevölkerung von einem Anstieg der Anzahl der Patienten mit CLL auszugehen ist.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien folgende zweckmäßige Vergleichstherapien benannt:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben
  - Ibrutinib oder
  - Venetoclax + Rituximab oder
  - eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR, jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor
  - Venetoclax + Rituximab
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor
  - Ibrutinib
- Fragestellung 4: Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor
  - patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
    - Idelalisib in Kombination mit Rituximab
    - BR
    - ClbR
    - Best supportive Careunter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zu Duvelisib und zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den folgenden Abschnitten kommentiert werden.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Acalabrutinib sowie Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab, da diese Therapien nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Der pU nimmt für die verschiedenen Therapien keine Zuordnung nach Fragestellung vor. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Angaben des pU jeweils für diejenigen

Fragestellungen kommentiert und dargestellt, für die sie Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Sofern die Therapien zu unterschiedlichen Kosten nach dem 1. Behandlungsjahr führen, stellt der pU die Kosten getrennt nach dem 1. und 2. Jahr dar.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Da für Duvelisib, Ibrutinib und Idelalisib (in der Kombination mit Rituximab) in der jeweiligen Fachinformation bzw. der Zulassung keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, legt der pU für diese Wirkstoffe rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Das Vorgehen des pU ist plausibel.

Für die Anwendung von Rituximab in Kombination mit Idelalisib verweist der pU auf die Studie von Furman et al. [15]. Die dort vom pU entnommenen Angaben zur Häufigkeit und Dauer der Anwendung sowie Dosierung von Rituximab entsprechen den Angaben zu Rituximab in der Fachinformation von Idelalisib im Abschnitt 5.1 [16].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Venetoclax + Rituximab entsprechen der Fachinformation von Venetoclax [17].

Das vom pU zugrunde gelegte Therapieschema für FCR lässt sich dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Rituximab entnehmen [18].

Für das Therapieschema von BR verweist der pU auf die Publikation von Fischer et al. [19] und für das von ClbR auf die Publikation von Goede et al. [20]. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar, da sich den Fachinformationen keine expliziten Angaben zu den Behandlungsmodi dieser Kombinationstherapien entnehmen lassen.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [8,16-18,21-24] bzw. der zitierten Literatur [19,20].

Der Verbrauch von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [25,26].

Der Verbrauch von Chlorambucil richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [26].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Duvelisib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2022, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2021 wieder.

Für Bendamustin stehen zusätzlich Präparate mit 100 mg pro Einheit zur Verfügung, die zu etwas niedrigeren Gesamtkosten als vom pU angegeben führen.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Duvelisib, Ibrutinib (ausschließlich Kosten vor Einleitung der Behandlung) sowie Rituximab, die sich aus den Fachinformationen [8,18,21] ergeben. Für Idelalisib bleiben die Kosten zur Prophylaxe einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie und für Venetoclax die Gabe von antihyperurikämisch wirkenden Substanzen unberücksichtigt. Zusätzlich können für einige Wirkstoffe geringfügige Kosten zur Kontrolle des Blutbildes angesetzt werden.

Der pU weist Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für die Therapien Venetoclax + Rituximab, FCR, BR, ClbR sowie Idelalisib + Rituximab aus. Die Angaben zu den Kosten sind für FCR unterschätzt, alle anderen Angaben sind plausibel.

Es bleiben Kosten für die Verabreichung der Infusionen unberücksichtigt.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9.

Der pU ermittelt für Duvelisib Jahrestherapiekosten in Höhe von 68 554,86 bis 68 668,37 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie – mit Ausnahme der Monotherapie mit Ibrutinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Sie werden wie folgt bewertet:

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der Monotherapie mit Ibrutinib sind in der Größenordnung plausibel.

Für die Kombinationstherapien FCR, BR, ClbR, Idelalisib + Rituximab sowie Venetoclax + Rituximab im 1. Behandlungsjahr sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten plausibel. Für das Folgejahr (2. Behandlungsjahr) der Therapie mit Venetoclax + Rituximab

sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten überschätzt, da scheinbar der Verwurf von Venetoclax berücksichtigt wird, obwohl die Therapie mit Venetoclax am Ende des 2. Jahres noch nicht vollständig abgeschlossen ist (laut Fachinformation wird Venetoclax nach einer Aufdosierungsphase anschließend über 24 Monate eingenommen [17]).

Für die Kombinationstherapien bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Eine Ausnahme bildet die Therapie FCR, bei der die Kosten gemäß Hilfstaxe unterschätzt sind.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass keine valide, quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit möglich ist. Der pU geht davon aus, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten aufgrund der vergleichsweise indolenten Erkrankung, der guten Verträglichkeit sowie der oralen Darreichungsform im ambulanten Sektor versorgt wird. Zusätzlich gibt der pU Kontraindikationen gemäß der Fachinformation an [8].

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Duvelisib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Eine Duvelisib-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens 2 vorherigen Therapien.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Duvelisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung   | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|---|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien,  |   |   |   |
| 1   | die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben <sup>b</sup>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ibrutinib oder</li> <li>▪ Venetoclax + Rituximab oder</li> <li>▪ eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren<sup>c</sup>)</li> </ul>  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor <sup>b</sup>                          | Venetoclax + Rituximab  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 3   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor <sup>b</sup>                         | Ibrutinib   | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 4   | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor <sup>b</sup> | <p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idelalisib in Kombination mit Rituximab,</li> <li>▪ BR,</li> <li>▪ ClbR und</li> <li>▪ BSC<sup>d</sup>;</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren<sup>c</sup> sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie</p> | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/> b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.<br/> c. Gemäß G-BA wird als genetische Risikofaktoren nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation angesehen.<br/> d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine BSC kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit geringer Lebenserwartung und sehr schlechtem Allgemeinzustand in Frage.</p> <p>BCL2: B-cell lymphoma 2; BR: Bendamustin + Rituximab; BSC: Best supportive Care; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil + Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |   |   |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)   | Bezeichnung der Patientengruppe  | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar   |
|--|--|--|---|
| Duvelisib  | Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien, | 630–7561   | Die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist aufgrund methodischer Schwächen mit erheblicher Unsicherheit behaftet. Aufgrund der erheblichen Mängel bei der Anteilserhebung in Schritt 3 ist ein Abgleich und Einordnung der Zahlen mit bisherigen Verfahren notwendig. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist eher im Bereich der zu Acalabrutinib (550 bis 2060) beschlossenen Patientenzahlen zu erwarten [14].<br><br>Der pU macht zur Anzahl der Patientinnen und Patienten gemäß Fragestellungen keine Angaben. |
|  | die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung 1)                               | k. A.  |   |
|  | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Fragestellung 2)  | k. A.  |   |
|  | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 3)   | k. A.  |   |
|  | nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 4)                   | k. A.  |   |
| <p>a. Angabe des pU<br/>           BCL2: B-cell lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |  |  |   |

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe  | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>                           | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>                         | Kommentar   |
|--|--|--|---|--|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |  |   |  |  |   |
| Duvelisib  | erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien, davon | 68 451,58  | 103,28–216,79   | 0  | 68 554,86–68 668,37  | Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapien<sup>b</sup></b>                                     |  |  |   |  |  |   |
| Venetoclax + Rituximab   | Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2   | <b>1. Jahr:</b><br>92 668,97<br><b>Folgejahr:</b><br>82 943,00 | <b>1. Jahr:</b><br>57,83<br><b>Folgejahr:</b><br>0                | <b>1. Jahr:</b><br>426,00<br><b>Folgejahr:</b><br>0                    | <b>1. Jahr:</b><br>93 152,80<br><b>Folgejahr:</b><br>82 943,00 | Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr plausibel. Für das Folgejahr sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da scheinbar ein Verwurf berücksichtigt wird. Es bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. |
| Ibrutinib  | Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 3   | 75 230,28  | 11,40   | 0  | 75 241,68  | Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.   |

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe                        | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar   |
|--|--|--------------------------------------|---|--|---|---|
| FCR <sup>c</sup>   | Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1         | 22 076,92                            | 57,83   | 2982,00  | 25 116,75                               | Die Arzneimittelkosten sind plausibel.<br>Es bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt.<br>Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unterschätzt. |
| BR <sup>c</sup>  | Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 4 | 25 051,07                            | 57,83   | 1398,00  | 26 506,90                               | Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.<br>Es bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt.                 |
| ClbR <sup>c</sup>  |  | 20 135,52                            | 57,83   | 426,00   | 20 619,35                               | Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.<br>Es bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt.                 |
| Idelalisib + Rituximab   | Patientinnen und Patienten der Fragestellung 4         | <b>1. Jahr:</b><br>78 777,72         | <b>1. Jahr:</b><br>73,02  | <b>1. Jahr:</b><br>568,00  | <b>1. Jahr:</b><br>79 418,74            | Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.<br>Es bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt.                 |
|  |  | <b>Folgejahr:</b><br>52 043,65       | <b>Folgejahr:</b><br>0  | <b>Folgejahr:</b><br>0   | <b>Folgejahr:</b><br>52 043,65          |   |
| BSC  |  | patientenindividuell unterschiedlich |   |  |   | Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.  |

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|-----------|
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Angaben des pU zu den Kosten der einzelnen Therapien werden den Fragestellungen des G-BA entsprechend zugeordnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben</li> <li>▫ Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor</li> <li>▫ Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor</li> <li>▫ Fragestellung 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor</li> </ul> <p>c. für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren</p> <p>BCL2: B-cell lymphoma 2; BR: Bendamustin + Rituximab; BSC: Best supportive Care; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil + Rituximab; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                 |                                      |   |  |   |           |

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

##### ***Dosierung und Art der Anwendung***

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

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

##### ***Verspätete oder vergessene Einnahme***

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

##### ***Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren***

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

##### ***Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen***

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

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

| Toxizität                                  | Schweregrad der Nebenwirkung  | Empfohlenes Management   |
|--|---|--|
| <b>Nicht hämatologische Nebenwirkungen</b> |   |  |
| Infektionen                                | Infektion Schweregrad 3 oder höher  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Mit derselben oder einer reduzierten Dosis (25 mg oder 15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> </ul>   |
|  | Klinische Cytomegalievirus-Infektion oder Virämie (positiver PCR- oder Antigentest)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Mit derselben oder einer reduzierten Dosis (25 mg oder 15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> <li>• 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</li> </ul> |
|  | PJP   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Verdacht auf PJP die Behandlung mit Copiktra® bis zur weiteren Untersuchung unterbrechen</li> <li>• Bei bestätigter PJK Copiktra® absetzen</li> </ul>   |
| Nichtinfektiöse Diarrhö oder Kolitis       | Leichte/mittelschwere Diarrhö (Schweregrad 1-2, bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag mehr als Baseline) und Ansprechen auf Antidiarrhoika,     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Änderung der Dosis</li> <li>• Unterstützende Therapie mit Antidiarrhoika nach Bedarf einleiten</li> <li>• Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten</li> </ul>  |
|  | ODER  |  |
|  | Asymptomatische (Schweregrad 1) Kolitis   |  |
|  | 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"> <li>• Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Unterstützende Therapie mit über den Magen-Darm-Trakt wirkenden Steroiden (z. B. Budesonid) einleiten</li> <li>• Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten</li> <li>• Mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> </ul>   |

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

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

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

### ***Besondere Patientengruppen***

#### Ältere Patienten

Für ältere Patienten (im Alter von  $\geq 65$  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/ $\mu$ l beträgt.*

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

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

#### Diarrhö oder Kolitis

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

#### Hautreaktionen

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

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

### Pneumonitis

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

### 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  $\geq 3$  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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> von Duvelisib um 16 % und seine AUC um 35 %. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit moderaten CYP3A-Induktoren verringert die AUC von Duvelisib um weniger als das 1,5-Fache, und eine Reduzierung der Dosis wird nicht empfohlen. Beispiele für moderate CYP3A4-Induktoren sind Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Phenobarbital und Primidon. Wenn ein moderater CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, ist der Patient engmaschig auf eine potenzielle mangelnde Wirksamkeit zu überwachen. Beispiele: Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Phenobarbital, Primidon.*

##### Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren

*Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A-Inhibitors Ketoconazol (bei einer Dosis von 200 mg zweimal täglich (BID) über einen Zeitraum von 5 Tagen) und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 10 mg bei gesunden Erwachsenen (n = 16) erhöhte die C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> um das 2,2-Fache. PBPK-Simulationen bei Krebspatienten unter Steady-State-Bedingungen haben gezeigt, dass die C<sub>max</sub> 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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vorgang: 2020-B-234-z Acalabrutinib. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Chronisch lymphatische Leukämie, nach mind. 1 Vorbehandlung). 2021.
5. European Commission. Arzerra (WITHDRAWN), EU number EU/1/10/625 [online]. 2022 [Zugriff: 04.04.2022]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h625.htm>.
6. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood 2018; 132(23): 2446-2455. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-05-850461>.
7. European Medicines Agency. Copiktra; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 08.03.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/copiktra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/copiktra-epar-public-assessment-report_en.pdf).
8. Secura Bio. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra - Stand: November 2021.
9. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018,13. Ausgabe. 2021.
10. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S et al. Acabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2016; 374(4): 323-332.
11. Dlouhy I, Ghita G, Baumann T et al. Retreatment with purine analogs in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res 2012; 36(12): 1521-1525.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020 [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.

13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2020. 2021.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – 2. Addendum zum Auftrag A20-105 [online]. 2021 [Zugriff: 09.08.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-13\\_acalabrutinib\\_addendum-zum-auftrag-a20-105\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-13_acalabrutinib_addendum-zum-auftrag-a20-105_v1-0.pdf).
15. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014; 370(11): 997-1007.
16. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation - Zydelig Filmtabletten - Stand: September 2021.
17. AbbVie. Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation - Truxima 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: September 2021.
19. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011; 29(26): 3559-3566.
20. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2014; 370(12): 1101-1110.
21. Janssen-Cilag International. Fachinformation - IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg - Stand: Januar 2021.
22. Aspen. Leukeran 2mg Filmtabletten [online]. 2019 [Zugriff: 16.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Sanofi Genzyme. Fludara [online]. 2018 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Baxter Oncology. Endoxan Lyophilisat 500mg/1g/2g Puler zur Herstellung einr Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
25. Du Bois D, Du Bois E. Clinical Calorimetry Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Archives of Internal Medicine (Chic) 1916; XVII(6\_2): 863-871.
26. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

|                      |
|----------------------|
| <b>Suchstrategie</b> |
| Duvelisib or ipi-145 |

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>                         |
| Duvelisib* OR ipi-145 OR ipi145 OR (ipi 145) |

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

|   |
|---|
| <b>Suchstrategie</b>                      |
| Duvelisib OR ipi-145 OR ipi145 OR ipi 145 |

## Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name               | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Schmidt-Wolf, Ingo | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?