



IQWiG-Berichte – Nr. 1344

**Duvelisib
(follikuläres Lymphom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-14
Version: 1.0
Stand: 28.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Duvelisib (follikuläres Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.02.2022

Interne Auftragsnummer

A22-14

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg

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
- Nadia Abu Rajab
- Katharina Hirsch
- Deborah Ingenhag-Reister
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Anja Schwalm

Schlagwörter

Duvelisib, Lymphom, follikuläres, Nutzenbewertung

Keywords

Duvelisib, Lymphoma, Follicular, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

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

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	20
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
5	Literatur	33
Anhang A	Suchstrategien.....	35
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Duvelisib	4
Tabelle 3: Duvelisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellung 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 der GKV-Zielpopulation.....	13
Tabelle 7: Duvelisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	19
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care (bestmögliche unterstützende Behandlung)
CHOP	Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin-Prednison
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iNHL	indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RIT	Radioimmuntherapie
SGB	Sozialgesetzbuch

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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
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 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, das gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Duvelisib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien ist ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA geht davon aus, dass unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine follikulären Lymphome Grad 3b subsumiert sind, da diese Subentität in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner geht er davon aus, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie oder eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation besteht.</p> <p>d. Gemäß G-BA werden im Rahmen einer klinischen Studie für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bendamustin + Rituximab/Obinutuzumab, CHOP + Rituximab/Obinutuzumab, CVP + Rituximab/Obinutuzumab, FCM + Rituximab/Obinutuzumab, Chlorambucil + Rituximab, Cyclophosphamid + Rituximab, FM + Rituximab/Obinutuzumab, ICE + Rituximab/Obinutuzumab, MCP + Rituximab/Obinutuzumab, DHAP + Rituximab/Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab-Monotherapie, [⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan, Idelalisib. Einzelne Bestandteile dieser in Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapien sind in der vorliegenden Indikation des follikulären Lymphoms nicht zugelassen: Carboplatin, Cisplatin, Doxorubicin, Fludarabin, Ifosfamid. Obinutuzumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Bendamustin zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation des follikulären Lymphoms zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Bei Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie mit Rituximab bzw. aus Chemotherapie mit Obinutuzumab soll eine Erhaltungstherapie entsprechend mit Rituximab bzw. Obinutuzumab angeboten werden.</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CVP: Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison; DHAP: Dexamethason + Ara-C/Cytarabin + Cisplatin; FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron; FM: Fludarabin + Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; ICE: Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; MCP: Mitoxantron + Chlorambucil + Prednison</p>	

Der pU gibt an, basierend auf vorangegangenen Verfahren im Indikationsgebiet, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens als zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen und beschreibt, welche aktiven Therapien aus seiner Sicht hierfür infrage kommen.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Auch der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die vom G-BA als geeignete Komparatoren erachteten Therapieoptionen gehen jedoch über die vom pU Genannten hinaus. Die Abweichung des pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hat für die Bewertung keine Konsequenz, da in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert werden konnte.

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

Ergebnisse

Es wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Da auch der pU keine RCT identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Hierbei identifiziert er die 1-armige Studie DYNAMO (IPI-145-06), die er zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU nicht dar und nimmt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Basierend auf den nicht vergleichenden Daten der Studie DYNAMO leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Bei der Studie DYNAMO handelt es sich um eine 1-armige Studie, die keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Die Studie DYNAMO ist damit abweichend von der Einschätzung des pU nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Duvelisib zu bewerten.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, das gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien refraktär ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien ist ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA geht davon aus, dass unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine follikulären Lymphome Grad 3b subsumiert sind, da diese Subentität in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner geht er davon aus, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie oder eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation besteht.</p> <p>d. Gemäß G-BA werden im Rahmen einer klinischen Studie für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bendamustin + Rituximab/Obinutuzumab, CHOP + Rituximab/Obinutuzumab, CVP + Rituximab/Obinutuzumab, FCM + Rituximab/Obinutuzumab, Chlorambucil + Rituximab, Cyclophosphamid + Rituximab, FM + Rituximab/Obinutuzumab, ICE + Rituximab/Obinutuzumab, MCP + Rituximab/Obinutuzumab, DHAP + Rituximab/Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab-Monotherapie, [⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan, Idelalisib. Einzelne Bestandteile dieser in Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapien sind in der vorliegenden Indikation des follikulären Lymphoms nicht zugelassen: Carboplatin, Cisplatin, Doxorubicin, Fludarabin, Ifosfamid. Obinutuzumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Bendamustin zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation des follikulären Lymphoms zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Bei Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie mit Rituximab bzw. aus Chemotherapie mit Obinutuzumab soll eine Erhaltungstherapie entsprechend mit Rituximab bzw. Obinutuzumab angeboten werden.</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CVP: Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison; DHAP: Dexamethason + Ara-C/Cytarabin + Cisplatin; FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron; FM: Fludarabin + Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; ICE: Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; MCP: Mitoxantron + Chlorambucil + Prednison</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 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, das gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Duvelisib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien ist ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA geht davon aus, dass unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine follikulären Lymphome Grad 3b subsumiert sind, da diese Subentität in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner geht er davon aus, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie oder eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation besteht.</p> <p>d. Gemäß G-BA werden im Rahmen einer klinischen Studie für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bendamustin + Rituximab/Obinutuzumab, CHOP + Rituximab/Obinutuzumab, CVP + Rituximab/Obinutuzumab, FCM + Rituximab/Obinutuzumab, Chlorambucil + Rituximab, Cyclophosphamid + Rituximab, FM + Rituximab/Obinutuzumab, ICE + Rituximab/Obinutuzumab, MCP + Rituximab/Obinutuzumab, DHAP + Rituximab/Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab-Monotherapie, [⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan, Idelalisib. Einzelne Bestandteile dieser in Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapien sind in der vorliegenden Indikation des follikulären Lymphoms nicht zugelassen: Carboplatin, Cisplatin, Doxorubicin, Fludarabin, Ifosfamid. Obinutuzumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Bendamustin zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation des follikulären Lymphoms zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Bei Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie mit Rituximab bzw. aus Chemotherapie mit Obinutuzumab soll eine Erhaltungstherapie entsprechend mit Rituximab bzw. Obinutuzumab angeboten werden.</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CVP: Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison; DHAP: Dexamethason + Ara-C/Cytarabin + Cisplatin; FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron; FM: Fludarabin + Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; ICE: Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; MCP: Mitoxantron + Chlorambucil + Prednison</p>	

Der pU gibt an, basierend auf vorangegangenen Verfahren im Indikationsgebiet, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens als zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Der pU führt weiter aus, dass aus seiner Sicht nur aktive Therapien infrage kommen und eine Behandlung mit Best supportive Care (BSC) davon nicht umfasst ist. Dem pU nach stehen den Patientinnen und

Patienten mit vorherigem Rezidiv folgende Therapieoptionen gemäß Leitlinien zur Verfügung: Obinutuzumab und Bendamustin, Idelalisib sowie Lenalidomid und Rituximab. Zudem führt er weitere Therapieregime auf, für die sich Fachgesellschaften im Verfahren zu Obinutuzumab und Bendamustin als Erstlinientherapie ausgesprochen hätten: Rituximab und Bendamustin, Rituximab und Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin-Prednison (CHOP), Obinutuzumab und CHOP sowie Obinutuzumab und Bendamustin. Zusätzlich benennt er als weitere Therapieoption eine Monotherapie mit Rituximab.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Auch der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die vom G-BA als geeignete Komparatoren erachteten Therapieoptionen gehen jedoch über die vom pU genannten hinaus. Die Abweichung des pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hat für die Bewertung keine Konsequenz, da in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert werden konnte (siehe dazu den nachfolgenden Abschnitt).

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 15.12.2021)
- 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 15.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Da auch der pU keine RCT identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Duvelisib durch. Als weitere Untersuchungen hat er dabei die 1-armige Studie DYNAMO (IPI-145-06) [3] identifiziert (siehe Abschnitt 2.3.1), die er zur Bewertung des Zusatznutzens

heranzieht. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegte Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Duvelisib geeignet ist. Dies wird im Folgenden erläutert.

2.3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie DYNAMO

Bei der Studie DYNAMO handelt es sich um eine multizentrische, nicht kontrollierte, offene Phase-II-Studie zu Duvelisib in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), die eine Krankheitsprogression aufwiesen und deren Erkrankung refraktär gegenüber Rituximab und gegenüber einer Chemotherapie oder Radioimmuntherapie (RIT) war. Diese Studie lag der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Duvelisib als pivotale Studie zugrunde. In die Studie wurden insgesamt 129 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, Marginalzonenlymphom oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom eingeschlossen. Ein follikuläres Lymphom wiesen 83 der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf, wobei die Erkrankung bei 81 % dieser Patientinnen und Patienten gegenüber mindestens 2 Vortherapien refraktär war. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtansprechen. Weitere Endpunkte umfassen unter anderem Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen.

Vorgehen des pU

Der pU zieht die Studie DYNAMO zur Bewertung des Zusatznutzen von Duvelisib heran und legt im Dossier Ergebnisse zur Behandlung mit Duvelisib zu den Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom vor. Der pU hat keine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt und nimmt dementsprechend keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pU erläutert, dass es sich bei der vorliegenden Indikation um eine schwere chronische Erkrankung handle, zu der nur begrenzt Behandlungsalternativen vorliegen, sodass ein therapeutischer Bedarf besteht. Basierend auf den nicht vergleichenden Daten der Studie DYNAMO leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Vom pU vorgelegte Studie DYNAMO nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet

Das Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen auf Basis der Studie DYNAMO zu Duvelisib abzuleiten, ist nicht sachgerecht. Bei der Studie DYNAMO handelt es sich um eine 1-armige Studie, die keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Die Studie DYNAMO ist damit abweichend von der Einschätzung des pU nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Duvelisib zu bewerten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, das gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien refraktär ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien ist ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA geht davon aus, dass unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine follikulären Lymphome Grad 3b subsumiert sind, da diese Subentität in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner geht er davon aus, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie oder eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation besteht.</p> <p>d. Gemäß G-BA werden im Rahmen einer klinischen Studie für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bendamustin + Rituximab/Obinutuzumab, CHOP + Rituximab/Obinutuzumab, CVP + Rituximab/Obinutuzumab, FCM + Rituximab/Obinutuzumab, Chlorambucil + Rituximab, Cyclophosphamid + Rituximab, FM + Rituximab/Obinutuzumab, ICE + Rituximab/Obinutuzumab, MCP + Rituximab/Obinutuzumab, DHAP + Rituximab/Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab-Monotherapie, [⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan, Idelalisib. Einzelne Bestandteile dieser in Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapien sind in der vorliegenden Indikation des follikulären Lymphoms nicht zugelassen: Carboplatin, Cisplatin, Doxorubicin, Fludarabin, Ifosfamid. Obinutuzumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Bendamustin zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation des follikulären Lymphoms zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Bei Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie mit Rituximab bzw. aus Chemotherapie mit Obinutuzumab soll eine Erhaltungstherapie entsprechend mit Rituximab bzw. Obinutuzumab angeboten werden.</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CVP: Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison; DHAP: Dexamethason + Ara-C/Cytarabin + Cisplatin; FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron; FM: Fludarabin + Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; ICE: Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; MCP: Mitoxantron + Chlorambucil + Prednison</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf nicht vergleichenden Daten 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 B, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das folliculäre Lymphom (FL) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend der Zulassung von Duvelisib, welches demnach angewendet wird zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit FL, das gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien refraktär ist [4].

Gemäß den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine FL Grad 3b subsumiert sind, da diese Subentität in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit FL aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z.B. nach den GELF-Kriterien der Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires [GELF-Kriterien]), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU sind trotz der Dynamik in der Therapie der FL, der Entwicklung zielgerichteter Therapien und der Verfügbarkeit von Chemoimmuntherapien die Möglichkeiten in der Drittlinienbehandlung der FL begrenzt und mit Herausforderungen und Risiken verbunden. Es bestehe daher weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an langanhaltend wirksamen und gut verträglichen Therapien, vor allem in den 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 mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU ist in nachfolgender Tabelle 6 zusammengefasst und wird anschließend beschrieben.

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 Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-10 C82 – C88) für das Jahr 2018		65 000
	Frauen		29 400
	Männer		35 600
1	Anteil des follikulären Lymphoms (ICD-10 C82)		10 926
	Frauen	19	5586
	Männer	15	5340
2	Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, die weitere Therapie benötigen	4–54	437–5900
3	Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV	87,66	383–5172

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

Ausgangspopulation: 5-Jahres-Prävalenz der Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-10 C82 – C88)

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom mit den ICD-10-Codes (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) C82 – C88 abgeleitet. Der pU verwendet die vom Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2018 [5] ausgewiesene 5-Jahres-Prävalenz von insgesamt 65 000 Patientinnen und Patienten.

Schritt 1: Anteil des follikulären Lymphoms (ICD-10 C82)

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem FL an allen Personen mit Non-Hodgkin-Lymphomen (Ausgangspopulation) bestimmt der pU auf Basis des Berichts Krebs in Deutschland 2017/2018 des RKI [5] und den darin ausgewiesenen Anteilen der verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphomen an allen neu diagnostizierten Personen mit den ICD-Codes C82-C88. Unter Verwendung eines Anteils von 19 % für Frauen und 15 % für Männer jeweils mit dem ICD-Code C82 schätzt der pU so eine 5-Jahres-Prävalenz des FL von 10 926 Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, die weitere Therapie benötigen

Im Weiteren soll die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit 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 und unter Berücksichtigung von bereits durch den G-BA bewerteten Wirkstoffen im gleichen Anwendungsgebiet. Der pU beschreibt 13 Quellen, aus denen er Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, die weitere

Therapien benötigen, ableitet. Auf Basis dieser Quellen ermittelt er eine Spanne von 4 % bis 54 %.

Die Untergrenze entnimmt er den Publikationen von Mozas et al. 2020 [6] und von Rajakumaraswamy et al. 2018 [7]. In der von Mozas et al. 2020 dargestellten Studie wurden Patientinnen und Patienten einer Klinik in Barcelona mit neu diagnostiziertem FL Grad 1 bis 3a in 4 verschiedenen Dekaden hinsichtlich ihrer Initialtherapie nach Diagnose nachbeobachtet. Im 4. Beobachtungszeitraum zwischen 2010 bis 2017 wiesen nach der Initialtherapie 4 % (9 von 231 Patientinnen und Patienten) eine refraktäre Erkrankung auf. In der von Rajakumaraswamy et al. 2018 [7] dargestellten Studie wurden Patientinnen und Patienten mit zwischen 2004 und 2013 neu diagnostizierten FL untersucht. Von 675 Patientinnen und Patienten mit einer Chemo- oder Strahlentherapie erhielten 26 Patientinnen und Patienten 2 oder mehr Chemotherapien und waren refraktär gegenüber Rituximab und einer alkylierenden Substanz oder hatten innerhalb von 6 Monaten nach diesen Therapien ein Rückfall. Der pU leitet daraus ebenfalls einen Anteilswert von 4 % ab.

Die Obergrenze beruht auf einer in einem Abstract von Andorsky et al. 2017 [8] beschriebenen klinischen Studie u. a. mit 28 Patientinnen und Patienten mit FL Grad 1 bis 3b und einer refraktären Erkrankung gegenüber Rituximab (als Mono- oder Kombinationstherapie) und einer alkylierenden Substanz. Im Rahmen der Studie wurden sie mit Lenalidomid und Rituximab behandelt. Von diesen 28 Patientinnen und Patienten benötigten laut pU 54 % eine weitere Therapie.

Unter Verwendung dieser Anteilswerte bezogen auf die in Schritt 1 ermittelte 5-Jahres-Prävalenz für Patientinnen und Patienten mit FL ermittelt der pU 437 bis 5900 Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, die weitere Therapie benötigen.

Schritt 3: Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 87,66 % [9,10] ermittelt der pU eine Anzahl von 383 bis 5172 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pUs ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pU grenzt die Zielpopulation nicht auf Erwachsene ein. Dieses Vorgehen ist vor dem Hintergrund der sehr geringen Erkrankungsraten der unter 20-Jährigen [5] nachvollziehbar. Die wesentlichen Kritikpunkte der Herleitung werden nachfolgend erläutert:

Zu Schritt 1:

Als Ausgangsbasis verwendet der pU die 5-Jahres-Prävalenz aller Non-Hodgkin-Lymphome und grenzt diese unter Verwendung von Anteilswerten zum FL, die sich auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten beziehen, ein. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass die Verteilung der verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphome 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 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.
- Zudem wird der obere Anteilswert in Höhe von 54 % aus einer Patientenpopulation, deren Erkrankung bereits gegenüber 2 Therapien refraktär ist, erhoben [8]. Diese Population erfüllt bereits die Kriterien der Population, die in diesem Schritt ermittelt werden soll und ist daher nicht für die Ableitung des Anteilswerts geeignet.
- Der untere Anteilswert (4 %), gewonnen u. a. über die Publikation von Mozas et al. [6], umfasst eine Population mit refraktären Erkrankung nach einer 1. Therapie (anstelle einer refraktären Erkrankung nach mindestens 2 Vortherapien).

Des Weiteren grenzt der pU die Zielpopulation nicht entsprechend den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten mit FL Grad 1 bis 3a ein. Auch berücksichtigt der pU bei seiner Herleitung nicht, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten mit FL 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 des oberen Anteilswertes (54 %) in Schritt 2, der aus einer für diesen Schritt nicht angemessenen Patientenpopulation erhoben wurde, kann bei der Obergrenze der GKV-Zielpopulation (5172) von einer Überschätzung ausgegangen werden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist eher im unteren Bereich der Spanne zu erwarten.

Einordnung in frühere Verfahren

Ein Vergleich der aktuellen vom pU ermittelten Patientenzahlen kann zu dem Verfahren aus dem Jahr 2014 zu Idelalisib im gleichen Anwendungsgebiet [11] erfolgen. Die vom pU aktuelle ermittelte Spanne 437 bis 5900 Patientinnen und Patienten schließt die in dem Verfahren zu Idelalisib aus dem Jahr 2014 ermittelte Anzahl 832 bis 3303, deren Herleitung nicht nachvollziehbar war und somit keine Aussage über die Plausibilität getroffen werden konnte [11], ein.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht aufgrund des hohen Erkrankungsalter und dem steigenden Anteil älterer Menschen in der deutschen Bevölkerung von einer Steigerung der absoluten Anzahl der Patientinnen und Patienten mit FL in den nächsten Jahren aus.

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 B, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

Laut der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen der in der Indikation des FL zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen beziehungsweise in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Von den vom G-BA genannten zahlreichen Behandlungsoptionen, die im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als geeignete Komparatoren erachtet werden, führt der pU in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten für die folgenden Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapien auf:

- Idelalisib
- Lenalidomid + Rituximab

Diese im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien werden im Folgenden beschrieben und anschließend bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Duvelisib und den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Angaben der Zulassung bzw. den Fachinformationen [4,12,13].

Da in der Zulassung bzw. in der Fachinformation von Duvelisib und Idelalisib [4,12] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Lenalidomid + Rituximab greift der pU auf die Fachinformation von Lenalidomid zurück [13]. Demnach veranschlagt er für Lenalidomid eine tägliche Gabe an den Tagen 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus für bis zu 12 Zyklen. Rituximab wird wöchentlich in Zyklus 1 (Tag 1, 8, 15 und 22) und an Tag 1 jedes 28-Tage-Zyklus für Zyklus 2 bis einschließlich 5 verabreicht [13].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Duvelisib, Idelalisib, Lenalidomid und Rituximab entsprechen der Zulassung bzw. den Fachinformationen [4,12,13].

Der Verbrauch von Rituximab richtet sich nach der Körperoberfläche [14]. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [15] zugrunde.

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 Kosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Duvelisib und Rituximab, die sich aus der Fachinformation ergeben [4,14]. Für Idelalisib bleiben die Kosten zur Prophylaxe einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie unberücksichtigt. Zusätzlich können für einige Wirkstoffe geringfügige Kosten zur Kontrolle des Blutbildes angesetzt werden.

Der pU setzt für Rituximab Zuschläge für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Die Angaben sind plausibel. Es bleiben zusätzlich Kosten für die Verabreichung unberücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

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

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Idelalisib bestehen aus Arzneimittelkosten und sind plausibel. Allerdings bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Lenalidomid + Rituximab bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen von Duvelisib. Er listet Kontraindikationen gemäß der Zulassung [4] auf und legt Angaben zu Therapieabbrüchen aus der Zulassungsstudie zugrunde. Ferner erwartet der pU, dass eine Therapie mit Duvelisib überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

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 follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien ist ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA geht davon aus, dass unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine follikulären Lymphome Grad 3b subsumiert sind, da diese Subentität in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner geht er davon aus, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie oder eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation besteht.</p> <p>d. Gemäß G-BA werden im Rahmen einer klinischen Studie für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bendamustin + Rituximab/Obinutuzumab, CHOP + Rituximab/Obinutuzumab, CVP + Rituximab/Obinutuzumab, FCM + Rituximab/Obinutuzumab, Chlorambucil + Rituximab, Cyclophosphamid + Rituximab, FM + Rituximab/Obinutuzumab, ICE + Rituximab/Obinutuzumab, MCP + Rituximab/Obinutuzumab, DHAP + Rituximab/Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab-Monotherapie, [⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan, Idelalisib. Einzelne Bestandteile dieser in Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapien sind in der vorliegenden Indikation des follikulären Lymphoms nicht zugelassen: Carboplatin, Cisplatin, Doxorubicin, Fludarabin, Ifosfamid. Obinutuzumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Bendamustin zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation des follikulären Lymphoms zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Bei Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie mit Rituximab bzw. aus Chemotherapie mit Obinutuzumab soll eine Erhaltungstherapie entsprechend mit Rituximab bzw. Obinutuzumab angeboten werden.</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CVP: Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison; DHAP: Dexamethason + Ara-C/Cytarabin + Cisplatin; FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron; FM: Fludarabin + Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; ICE: Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; MCP: Mitoxantron + Chlorambucil + Prednison</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 ^a	Kommentar
Duvelisib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, das gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.	383 bis 5172	Die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist aufgrund methodischer Schwächen mit erheblicher Unsicherheit behaftet. Aufgrund des oberen Anteilswertes in Herleitungsschritt 2 kann bei der Obergrenze der GKV-Zielpopulation von einer Überschätzung ausgegangen werden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist eher im unteren Bereich der Spanne zu erwarten.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Duvelisib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, das gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.	68 451,58	103,28–216,79	0	68 554,86–68 668,37	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Idelalisib		52 043,65	0	0	52 043,65	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt.
Lenalidomid + Rituximab		111 823,64	73,02	568,00	112 464,66	Die Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise

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

Infektionen

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

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

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

Empfohlene Prophylaxe

Alle Infektionen sind vor Einleitung der Therapie mit Duvelisib zu behandeln. Patienten sind während der gesamten Behandlung auf Infektionen, einschließlich die Atemwege betreffender Anzeichen und Symptome, zu überwachen. Patienten sind anzuweisen, alle

neuen oder sich verschlimmernden Symptome unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe Tabelle 1).

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

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

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

Diarrhö oder Kolitis

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

Hautreaktionen

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

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

Pneumonitis

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

Lebertoxizität

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

Neutropenie

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

CYP3A4-Induktoren

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

CYP3A-Substrate

Duvelisib und sein Hauptmetabolit, IPI-656-, sind starke CYP3A4-Inhibitoren. Daher hat Duvelisib das Potenzial, mit Arzneimitteln in Wechselwirkung zu treten, die über CYP3A metabolisiert werden, was wiederum zu erhöhten Serumkonzentrationen des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Duvelisib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics [SmPC]) des anderen Arzneimittels hinsichtlich Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren zurate

gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib zusammen mit empfindlichen CYP3A-Substraten ist zu vermeiden, und es sind nach Möglichkeit alternative Arzneimittel anzuwenden, die weniger empfindlich für eine CYP3A4-Inhibition sind.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Duvelisib

Starke und moderate CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige einmal tägliche Anwendung von 600 mg Rifampin, einem starken CYP3A-Induktor, über einen Zeitraum von 7 Tagen, und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 25 mg bei gesunden Erwachsenen (N = 13) verringerte die C_{max} von Duvelisib um 66 % und seine AUC um 82 %. Die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Induktor verringert die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve [AUC]) von Duvelisib (siehe Abschnitt 5.2), was zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Duvelisib führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Apalutamid, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) ist zu vermeiden.

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

Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren

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

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

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

Auswirkungen von Duvelisib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Duvelisib 25 mg BID über einen Zeitraum von 5 Tagen und einer oralen 2-mg-Einzeldosis von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, bei gesunden Erwachsenen (N = 14) erhöhte die AUC von Midazolam um das 4,3-Fache und seine Cmax um das 2,2-Fache. PBPK-Simulationen bei Krebspatienten unter Steady-State-Bedingungen haben gezeigt, dass die Cmax 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. Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.18.00915>.
4. Secura Bio. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra - Stand: November 2021.
5. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018,13. Ausgabe. 2021.
6. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. Blood Cancer J 2020; 10(3): 1-9.
7. Rajakumaraswamy N, Lovato E, Smith H et al. Matching Adjusted Indirect Comparison to Assess the Relative Efficacy of Idelalisib in Double-Refractory Follicular Lymphoma. Blood 2018; 132(Suppl 1): 5842-5842.
8. Andorsky DJ, Yacoub A, Melear JM et al. Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). American Society of Clinical Oncology; 2017.
9. 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>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2020. 2021.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 21.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a14-35_idelalisib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.

12. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation - Zydelig Filmtabletten - Stand: September 2021.

13. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation - REVLIMID Hartkapseln - Stand: September 2021.

14. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation - Truxima 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: September 2021.

15. 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.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
Duvelisib or ipi-145

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
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

Suchstrategie
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 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
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	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?