

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Duvelisib Chronische lymphatische Leukämie, nach ≥ 2 Vortherapien

Berlin, den 20. Mai 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Duvelisib (chronische lymphatische Leukämie, nach ≥ 2 Vortherapien) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1343,

Auftrag: A22-13, Version 1.0, Stand: 28.04.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5446/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Duvelisib-D-785.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-02-01-D-785:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/791/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	5
Eingereichte Studiendaten	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
Fazit.....	6
Literaturverzeichnis	6

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Duvelisib ist ein dualer Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinasen p110 δ (PI3K- δ) und PI3K- γ . Die Hemmung von PI3K- δ führt direkt zu einer verminderten Proliferation sowie zu einem verkürzten Überleben maligner B-Zell-Linien und der Leukämiezellen bei chronischer lymphatischer Leukämie (B-CLL). Die Hemmung von PI3K- γ vermindert in der Umgebung der Manifestationen der B-CLL („tumor microenvironment“) die Aktivität von CD4-positiven T-Zellen und Makrophagen, die maligne lymphatische Zellen der B-CLL stimulieren (1).

In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird Duvelisib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Duvelisib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien,		
1	die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib oder • Venetoclax + Rituximab oder • eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidiv-freiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren^c)
2	nach einer Vortherapie mit mind. einem BTK-Inhibitor ^b	Venetoclax + Rituximab
3	nach einer Vortherapie mit mind. einem BCL2-Inhibitor ^b	Ibrutinib
4	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor ^b	<p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib in Kombination mit Rituximab, • BR, • ClbR und • BSC^d <p>unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren^c 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 werden als genetische Risikofaktoren nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation angesehen.</p> <p>d. Als „Best Supportive Care“ (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; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil + Rituximab; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab</p>		

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingereichte Studiendaten

In diesem Nutzenbewertungs-Verfahren zu Duvelisib als medikamentöse Therapie der CLL hat der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der Zulassungsstudie DUO (2;3) eingereicht. Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie der Phase III bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom.

In dieser Studie war Ofatumumab der Komparator. Der Hersteller hat jedoch 2019 die Zulassung für Ofatumumab in der Indikation CLL zurückgenommen. Wie das IQWiG in seiner Dossierbewertung ausführlich darlegt, sind diese Daten deshalb für die frühe Nutzenbewertung nicht geeignet. Es wurden somit keine relevanten Daten eingereicht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da die erforderlichen Daten nicht eingereicht wurden, kann ein Zusatznutzen für Duvelisib in der vorliegenden Indikation nicht belegt werden. Der Beurteilung des IQWiG wird deshalb zugestimmt.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist ein **Zusatznutzen** für Duvelisib im Vergleich mit der ZVT bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Copiktra® – Duvelisib: EPAR (Product information): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 10. Mai 2022). 10. November 2021.
2. Davids MS, Kuss BJ, Hillmen P et al.: Efficacy and safety of duvelisib following disease progression on ofatumumab in patients with relapsed/refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. Clin Cancer Res 2020; 26: 2096-2103.
3. 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: 2446-2455.