

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

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

#### **Fragestellung**

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Duvelisib

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

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

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

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

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

### **Ergebnisse**

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Duvelisib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.