

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.