

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Duvelisib (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 21. Juli 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Duvelisib (Copiktra) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Duvelisib ist der 1. Februar 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 1. Februar 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Duvelisib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Duvelisib (Copiktra) gemäß Fachinformation

Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.
- follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.07.2022):

Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Duvelisib:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Duvelisib² die Wirkstoffe Idelalisib, Interferon alfa-2a², Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab, Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel zugelassen. Follikuläre Lymphome werden den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß sind auch Bendamustin, Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen in der vorliegenden Indikation eine Strahlentherapie sowie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Für die vorliegende Therapiesituation wird jedoch davon ausgegangen, dass weder eine Strahlentherapie noch eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Duvelisib angezeigt ist.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Obinutuzumab (Beschlüsse vom 4. November 2021 und 15. Dezember 2016)
 - Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015)
- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use):
- Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

² Die Wirkstoffe Duvelisib und Interferon alfa-2a sind außer Vertrieb.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Im vorliegenden Fall wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Duvelisib für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten folliculären Lymphomen Grad 3b primär nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet.

Zudem wird angenommen, dass für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation 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“) oder eine Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem behandlungsbedürftigen Rezidiv oder Progress wird in Leitlinien eine systemische Therapie empfohlen. In der vorliegenden Evidenz^{3,4,5} werden verschiedene Therapieoptionen genannt:

- Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab
- CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) + Rituximab / Obinutuzumab
- CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) + Rituximab / Obinutuzumab
- FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) + Rituximab / Obinutuzumab
- Chlorambucil + Rituximab
- Cyclophosphamid + Rituximab
- FM (Fludarabin + Mitoxantron) + Rituximab/Obinutuzumab
- ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) + Rituximab/Obinutuzumab
- MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) + Rituximab/Obinutuzumab
- DHAP (Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) + Rituximab/Obinutuzumab
- Lenalidomid + Rituximab
- Rituximab Monotherapie
- Yttrium-90-radiomarkiertes Ibritumomab tiuxetan
- Idelalisib

Die Auswahl der Therapie richtet sich beim Rezidiv nach der Vortherapie, dem Krankheitsverlauf und sowie dem Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten.

Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie, sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Wenn die Erstlinientherapie Rituximab in Kombination mit Bendamustin, R-CVP oder R-MCP erfolgte, kann diese auch wiederholt werden.

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020. Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom; Langversion 1.0.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016. Non-Hodgkin's Lymphoma: diagnosis and management.

⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021. B-cell lymphomas. NCCN evidence blocks. Version 3.

Bei Patientinnen und Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollte laut S3-Leitlinie – nachrangig zu Transplantationsstrategien – bei einer erneuten Chemoimmuntherapie zumindest ein alternatives Chemotherapieregime (z.B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden. Bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-haltigen Therapie, sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. Für ältere oder komorbide Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, kann zudem eine Monotherapie mit Rituximab eine Therapieoption darstellen.

Zudem kann der Wirkstoff Idelalisib für Patientinnen und Patienten, welche ungenügend auf die letzte Chemo- und/oder Immuntherapie angesprochen haben (mit Progress innerhalb von 6 Monaten), eine Therapieoption darstellen.

Sofern eine Therapie mit Idelalisib oder eine intensive Salvage-Therapie nicht möglich ist und kein experimenteller Ansatz in Studien zur Verfügung steht, kann eine Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab erfolgen.

Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration < 20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn die Patientin bzw. der Patient nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet ist.

Einzelne Bestandteile der in Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapien sind jedoch in der vorliegenden Indikation des follikulären Lymphoms nicht zugelassen: Carboplatin, Cisplatin, 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. Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) ist laut Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI; Off-Label-Use) verordnungsfähig im Off-Label-Use bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

Mit Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel stehen zwei weitere, im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Beide Wirkstoffe befinden sich derzeit im Nutzenbewertungsverfahren. Beide Wirkstoffe sind damit derzeit keine Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie die in den Leitlinien genannten, obenstehend aufgelisteten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet.

Bei Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie mit Rituximab bzw. aus Chemotherapie mit Obinutuzumab soll eine Erhaltungstherapie entsprechend mit Rituximab bzw. Obinutuzumab angeboten werden.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Duvelisib wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, einarmigen Studie DYNAMO (IPI-145-06) zur Behandlung von Erwachsenen mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ist, vorgelegt.

In die einarmige Studie DYNAMO wurden Patientinnen und Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (N=129), darunter Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom (FL; N=83), kleinzelligem, lymphozytischem Lymphom (SLL) und Marginalzonen-Lymphom (MZL), eingeschlossen, welche in der Studie mit Duvelisib behandelt wurden. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Population der Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ist (N=73), vorgelegt. Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3b und / oder klinischem Nachweis einer Transformation zu einem aggressiveren Subtyp oder einer Vorbehandlung mit einem Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- oder Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor waren von der Studie ausgeschlossen.

Die abgeschlossene Studie wurde an 56 Studienzentren in 12 Ländern in Europa und Nordamerika durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie war die Objektive Ansprechrquote (ORR). Weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das Progressionsfreie Überleben sowie weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat Daten zum 1. Datenschnitt vom 07.04.2016 und zum 2. Datenschnitt vom 18.05.2018 vorgelegt. Zum finalen Datenschnitt vom 18.11.2020 hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine Auswertungen vorgelegt. Die Auswertungen zum finalen Datenschnitt wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht. Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt und keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Fazit

Insgesamt sind die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie DYNAMO nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Duvelisib als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ist, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung Arzneimittels Copiktra mit dem Wirkstoff Duvelisib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, einarmigen Studie DYNAMO (IPI-145-06) zur Behandlung von Erwachsenen mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ist, vor. Es wurden keine Daten vorgelegt, die einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Die vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Duvelisib als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, welches refraktär gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ist, nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch grundsätzlich nachvollziehbar. Jedoch ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aufgrund methodischer Schwächen insgesamt mit erheblicher Unsicherheit behaftet. Hinsichtlich der Obergrenze kann von einer Überschätzung ausgegangen werden, da der obere Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, die weitere Therapie benötigen, aus einer nicht angemessenen Patientenpopulation erhoben wurde. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher eher im unteren Bereich der Spanne zu erwarten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Copiktra (Wirkstoff: Duvelisib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Duvelisib soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit follikulärem Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2022; für Duvelisib 15. April 2022, Duvelisib ist zurzeit in Deutschland außer Vertrieb).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Fachinformation von Obinutuzumab gibt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Induktionsschema in Kombination mit Bendamustin über 6 Zyklen vor. Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab gibt die Einzeldosis für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab mit 90 mg/ m² an. Der Induktionsphase schließt sich die Gabe von Obinutuzumab als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate an über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression.

Beim FCM – Regime (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) handelt es sich um Verordnung von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Angaben zum Behandlungsmodus und Verbrauch wurden der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel – Richtlinie entnommen.⁶ Die Behandlungsdauer wird demnach mit einer Spanne von 4 – 8 Zyklen angegeben.

⁶ <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-720/AM-RL-VI-Off-label-2022-03-03.pdf> (letzter Zugriff: 30.05.2022).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Duvelisib	2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie ^a				
<i>Bendamustin + Rituximab⁷</i>				
Bendamustin	<u>Induktionstherapie</u> Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	3	1	3
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>				
Bendamustin	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; Zyklus 1: Tag 1,8 und 15 Zyklen 2 bis 6: Tag 1	6	Zyklus 1: 3 Zyklus 2 bis 6: 1	8
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	3	1	3
<i>CHOP⁷ (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) + Rituximab</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Doxorubicin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Vincristin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6

⁷ Flinn IW et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014 May 8;123(19):2944-52.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Prednisolon ⁸	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	6	5	30
Rituximab	Induktionstherapie Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus	6	1	6
	Erhaltungstherapie alle 56 Tage	4	1	4
<i>CVP⁹ (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) + Rituximab</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Vincristin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Prednisolon	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	8	5	40
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus	6	1	6
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	4	1	4
<i>FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) + Rituximab⁶</i>				
Fludarabin	Tag 1 – 3 eines 28 – Tage Zyklus	4 - 8	3	12 - 24
Cyclophosphamid	Tag 1 – 3 eines 28 – Tage Zyklus	4 - 8	3	12 - 24
Mitoxantron	Tag 1 eines 28 – Tage Zyklus	4 - 8	1	4 - 8
Rituximab	Tag 1 ¹⁰ eines 28 – Tage Zyklus	4 - 8	1	4 - 8
<i>Chlorambucil + Rituximab</i>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28 – Tage Zyklus	6	2	12

⁸ Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.

⁹ Sarkozy et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. J Clin Oncol. 2016 Aug 1;34(22):2575-82.

¹⁰ Beim Risiko für ein Tumorlysesyndrom ist beim ersten Zyklus Rituximab eine Verabreichung an Tag 0 mindestens 24 Stunden vor Beginn der zytostatischen Chemotherapie möglich.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Rituximab	Tag 1 eines 28 – Tage Zyklus	6	1	6
<i>Cyclophosphamid + Rituximab</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus	6	1	6
	<u>Erhaltungstherapie:</u> 1 x alle 56 Tage	4	1	4
<i>MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) + Rituximab¹¹</i>				
Mitoxantron	Tag1 und 2 eines 28 – Tage Zyklus	6 - 8	2	12 - 16
Chlorambucil	3 x an Tag1 - 5 eines 28 – Tage Zyklus	6 - 8	5	30 - 40
Prednisolon ¹²	Tag 1 – 5 eines 28 – Tage Zyklus	6 - 8	5	30 - 40
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 - 8 ¹³	1	6 - 8
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus	1	4	4
	<u>Erhaltungstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4	1	4

¹¹ Nickenig et al. (2006): German Low-Grade Lymphoma Study Group. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Cancer. 2006 Sep 1;107(5):1014-22. doi: 10.1002/cncr.22093. PMID: 16878325.

¹² Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.

¹³ Die Fachinformation von Rituximab gibt die Zahl der Zyklen für die Induktionstherapie mit bis zu 8 an.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Rituximab Monotherapie</i>				
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus	1	4	4
	<u>Erhaltungstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4	1	4
<i>Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan unter Vorbehandlung mit Rituximab</i>				
Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan	Einmalige Gabe	1	1	1
Rituximab	2 x innerhalb von 9 Tagen (Tag 1 und Tag 7, 8 oder 9 vor der Gabe von Ibritumomab)	2	1	2
<i>Idelalisib Monotherapie</i>				
Idelalisib	2 x täglich	365	1	365
<p>^a Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) + Obinutuzumab, CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) + Obinutuzumab, FM (Fludarabin + Mitoxantron) + Rituximab/Obinutuzumab, ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) + Rituximab/Obinutuzumab, FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) + Obinutuzumab, MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) + Obinutuzumab und DHAP (Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) + Rituximab/Obinutuzumab stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Da diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen keine Kosten dargestellt.</p>				

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße:

1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁴

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Duvelisib	25 mg	50 mg	2 x 25 mg	365	730 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie^a					
<i>Bendamustin + Rituximab</i>					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	7 x 25 mg	12	84 x 25 mg
Rituximab	375 mg/ m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	9	27 x 100 mg + 9 x 500 mg
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	7 x 25 mg	12	84 x 25 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	11	11 x 1 000 mg
<i>CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) + Rituximab</i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 500 mg + 1 x 1 000 mg	6	6 x 500 mg + 6 x 1 000 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	6	6 x 100 mg
Vincristin	1,4 mg/m ² , maximal 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	6	6 x 2 mg
Prednisolon ⁸	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30	60 x 50 mg
Rituximab	375 mg/ m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	10	30 x 100 mg + 10 x 500 mg
<i>CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) + Rituximab</i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 500 mg + 1 x 1 000 mg	8	8 x 500 mg + 8 x 1 000 mg

¹⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Vincristin	1,4 mg/m ² , maximal 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	8	8 x 2 mg
Prednisolon	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	40	80 x 50 mg
Rituximab	375 mg/ m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	10	30 x 100 mg + 10 x 500 mg
<i>FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) + Rituximab</i>					
Fludarabin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	12 – 24	12 x 50 mg – 24 x 50 mg
Cyclophosphamid	200 mg/m ² = 380 mg	380 mg	1 x 500 mg	12 - 24	12 x 500 mg – 24 x 500 mg
Mitoxantron	8 mg/ mg ² = 15,2 mg	15,2 mg	1 x 20 mg	4 - 8	4 x 20 mg – 8 x 20 mg
Rituximab	375 mg/ m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4 - 8	4 x 500 mg + 12 x 100 mg – 8 x 500 mg + 24 x 100 mg
<i>Chlorambucil + Rituximab</i>					
<i>Chlorambucil</i>	0,5 mg/ kg = 38,5 mg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/ m ² = 712,5 mg; Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ² = 950 mg	712,5 mg – 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg + 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
<i>Cyclophosphamid + Rituximab</i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 500 mg + 1 x 1 000 mg	8	8 x 500 mg + 8 x 1 000 mg
Rituximab	375 mg/ m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	10	30 x 100 mg + 10 x 500 mg
<i>MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) + Rituximab</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Mitoxantron	8 mg/ m ² = 15,2 mg	15,2 mg	1 x 20 mg	12 – 16	12 x 20 mg – 16 x 20 mg
Chlorambucil	3 mg/ m ² = 5,7 mg	17,1 mg	9 x 2 mg	30 - 40	270 x 2 mg – 360 x 2 mg
Prednisolon ¹²	25 mg/ m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	30 - 40	30 x 50 mg – 40 x 50 mg
Rituximab	375 mg/ m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6 - 8	(6 x 500 mg + 18 x 100 mg) – (8 x 500 mg + 24 x 100 mg)
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	252	252 x 20 mg
Rituximab	375 mg/ m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8	8 x 500 mg + 24 x 100 mg
<i>Rituximab Monotherapie</i>					
Rituximab	375 mg/ m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8	8 x 500 mg + 24 x 100 mg
<i>Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan unter Vorbehandlung mit Rituximab</i>					
Ibritumomab- Tiuxetan	2,08 mg	2,08 mg	3,2 mg	1	3,2 mg
Yttrium-90- Chlorid	15 MBq/kg (max. 1200 MBq) = 1155 MBq	1155 MBq	1155 MBq	1	1155 MBq
Rituximab	250 mg/ m ² = 475 mg	475 mg	1 x 500 mg	2	2 x 500 mg
<i>Idelalisib Monotherapie</i>					
Idelalisib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
^a Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) Obinutuzumab, CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) + Obinutuzumab, FM (Fludarabin + Mitoxantron) + Rituximab/Obinutuzumab, ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) + Rituximab/Obinutuzumab, FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) + Obinutuzumab, MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) + Obinutuzumab und DHAP (Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) + Rituximab/Obinutuzumab stellen geeignete Komparatoren für die					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Da diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen keine Kosten dargestellt.					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Duvelisib 25 mg	56 HKP	5 567,52€	1,77 €	314,67 €	5 251,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	415,18 €	1,77 €	51,12 €	362,29 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	99,53 €	1,77 €	11,17 €	86,59 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,54 €	1,77 €	1,40 €	33,37 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	127,65 €	1,77 €	6,44 €	119,44 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	1 PIJ	30,68 €	1,77 €	1,07 €	27,84 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,55 €	1,77 €	9,28 €	73,50 €
Cyclophosphamid 500 mg	1 PIJ	23,49 €	1,77 €	1,55 €	20,17 €
Doxorubicin 100 mg	1 IFK	285,75 €	1,77 €	0,00 €	283,98 €
Fludarabin 50 mg ¹⁵	5 TSS	546,82 €	1,77 €	25,41 €	519,64 €

¹⁵ Folgende pharmazeutische Unternehmer haben für ihre Fludarabin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben, wodurch ihre Arzneimittel für die Off-Label-Anwendung beim follikulären

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Idelalisib 150 mg	60 FTA	4 535,04 €	1,77 €	255,71 €	4 277,56 €
Lenalidomid 20 mg	21 HKP	212,11 €	1,77 €	25,41 €	184,93 €
Mitoxantron 20 mg	1 IFK	235,54 €	1,77 €	10,64 €	223,13 €
Obinutuzumab 1 000 mg	1 IFK	3 489,58 €	1,77 €	0,00 €	3 487,81 €
Prednisolon 50 mg ¹⁶	50 TAB	31,40 €	1,77 €	1,59 €	28,04 €
Prednisolon 50 mg ¹⁶	10 TAB	15,16 €	1,77 €	0,31 €	13,08 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,18 €	1,77 €	33,50 €	681,91 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,30 €	1,77 €	84,18 €	1 691,35 €
Vincristin 2 mg	1 ILO	37,63 €	1,77 €	1,25 €	34,61 €
Ibritumomab-Tiuxetan 3,2 mg	Kit f.1 radioaktiv .Arzneimitt. (DFL)	14 706,57 €	1,77 €	839,30 €	13 865,50 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflaschen; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK/ KII= Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Diagnostik einer Hepatitis B - Infektion

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Rituximab und Obinutuzumab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Duvelisib, als zu bewertendes Arzneimittel, nicht erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis B zwischen dem zu bewertenden

Lymphom verordnungsfähig sind: Actavis Nordic A/S und Actavis Group PTC ehf., Genzyme Europe B.V. als Tochterunternehmen von Sanofi Aventis, HEXAL AG, Neocorp AG, TEVA GmbH.

¹⁶ Festbetrag

Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Hepatitis B im Beschluss dargestellt.

Prämedikation zur Prophylaxe

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Im Rahmen einer Prämedikation fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Anwendung eines Radionuklids

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Yttrium-90-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Anwendung eines Radionuklids gegeben. Für die Radionuklidtherapie liegt eine GOP des EBM vor (GOP 17372).

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Packung/ Leistung	Behandlungs- tage /Jahr	Jahreskosten /Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Duvelisib				
Vor dem Hintergrund des Auftretens von Pneumocystis jirovecii-Pneumonien bei Patientinnen und Patienten, die Duvelisib einnahmen, ist bei allen Patientinnen und Patienten eine Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii-Pneumonie anzuwenden. Diese ist patientenindividuell unterschiedlich und ihre Kosten sind nicht bezifferbar.				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Obinutuzumab	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen- status (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Rituximab	HBV-Test	5,50 €	1	5,50 €

Hepatitis-B Oberflächenantigen- status (GOP-Ziffer 32781)			
Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
<i>Prämedikation (in Kombination mit Cyclophosphamid, CHOP, CVP)</i>	15,19 € ¹⁷	10	60,76 €
Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1 000 mg	0,97 € ¹⁸	10	0,97 €
<i>Prämedikation (in Kombination mit FCM)</i>	15,19 € ¹⁷	4 - 8	24,30 €- 48,61 €
Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1 000 mg	0,97 € ¹⁸	4 - 8	0,97 €
<i>Prämedikation (in Kombination mit Chlorambucil)</i>	15,19 € ¹⁷	6	36,46 €
Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1 000 mg	0,97 € ¹⁸	6	0,97 €
<i>Prämedikation (in Kombination mit Lenalidomid oder als Monotherapie)</i>	15,19 € ¹⁷	8	48,61 €
Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg	0,97 € ¹⁸	8	0,97 €

¹⁷ Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V

¹⁸ Errechnet sich aus dem Festbetrag von 1,06 € abzüglich 0,05 € (Abschlag nach 130 SGB V) und 0,04 € (Abschlag nach 130 a SB V).

	Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1 000 mg			
	<i>Prämedikation in Kombination mit Bendamustin</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg	15,19 € ¹⁷	9	54,68 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1 000 mg	0,97 € ¹⁸	9	0,97 €
	<i>Prämedikation in Kombination mit MCP</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg	15,19 € ¹⁷	6 – 8	36,46 € - 48,61 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1 000 mg	0,97 € ¹⁸	6 - 8	0,97 €
	<i>Prämedikation (bei Vorbehandlung für eine Behandlung mit Yttrium-90-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan)</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg	15,19 € ¹⁷	2	12,15 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1 000 mg	0,97 € ¹⁸	2	0,97 €
Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan	Zusatzpauschale Radionuklidtherapie (GOP 17372)	35,39 €	1	35,39 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 1. Februar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Duvelisib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Februar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Duvelisib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juni 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Juni 2022 22. Juni 2022 5. Juli 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken