

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 (Chronische lymphatische Leukämie, 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	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

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 vorgetragenen 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:

- rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib
oder
- Venetoclax + Rituximab
oder
- eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) oder

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

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR) (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Venetoclax + Rituximab

- c) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

- d) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab,
 - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und
 - Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

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. 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. Neben Duvelisib² stehen zur Behandlung der rezidierten/refraktären chronischen lymphatischen Leukämie gemäß Zulassungsstatus die Zytostatika Chlorambucil, Cyclophosphamid und Fludarabin; die Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren Acalabrutinib und Ibrutinib; der BCL2-Inhibitor Venetoclax; der PI3K-Inhibitor Idelalisib; der Anti-CD-20-Antikörper Rituximab sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison zur Verfügung. Die chronische lymphatische Leukämie ist den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß weisen ebenfalls die Arzneistoffe Bendamustin, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet auf. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher keinen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Acalabrutinib (Beschluss vom 5. August 2021)
 - Ibrutinib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 21. Juli 2016)
 - Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 15. September 2016)
 - Venetoclax (Beschluss vom 16. Mai 2019)
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.
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.

²Der Wirkstoff Duvelisib ist außer Vertriebs.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet). Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

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.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz sieht der G-BA es als sachgerecht an, für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Patientinnen und Patienten laut Anwendungsgebiet in verschiedene Patientenpopulationen zu unterteilen, die in Abhängigkeit von den vorherigen Therapien – konkret mit einem BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor - differenziert werden:

a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben

Haben Personen zuvor weder einen BTK- noch einen BCL2-Inhibitor erhalten, kommen laut vorliegender Evidenz verschiedene Behandlungsoptionen in Frage. Als besonders wirksame Behandlungsoptionen werden durch Leitlinien und in der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft die Kombinationstherapie Venetoclax + Rituximab sowie eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor genannt.

Für Venetoclax + Rituximab hat der G-BA mit Beschluss vom 16. Mai 2019 für Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, welche mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, gegenüber BR einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Ibrutinib hat der G-BA mit Beschluss vom 21. Juli 2016 für die Patientenpopulation, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Ofatumumab festgestellt.

Sowohl in der Nutzenbewertung zu Venetoclax + Rituximab als auch zur Ibrutinib-Monotherapie lagen für weitere Patientengruppen, welche die vorliegende Patientenpopulation betreffen, keine Daten vor. Aufgrund der eindeutigen Empfehlung in Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft werden insgesamt für Patientinnen und Patienten, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben sowohl Ibrutinib als auch Venetoclax + Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapien für die gesamte Patientenpopulation a) bestimmt. Hierbei lässt sich keine Präferenz für eine der beiden Therapieoptionen ableiten, sodass sie als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen erachtet werden.

Mit Acalabrutinib steht ein weiterer zugelassener BTK-Inhibitor zur Verfügung. Mit Beschluss vom 5. August 2021 hat der G-BA für die Patientenpopulation nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweist oder für die eine

Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, gegenüber Idelalisib + Rituximab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Für weitere Patientenpopulationen nach einer Vortherapie lagen keine Daten vor. Da es sich bei Acalabrutinib um eine noch recht neue Therapieoption handelt, deren klinischer Stellenwert derzeit nicht abschließend bewertet werden kann, wird Acalabrutinib vom G-BA derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Darüber hinaus kommt gemäß Leitlinienempfehlungen und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft für Personen, welche nach Chemoimmuntherapie ein Spätrezidiv zeigen, auch eine Wiederholung der Primärtherapie in Frage (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR), Bendamustin + Rituximab (BR), Chlorambucil + Rituximab (ClbR)). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine Chemoimmuntherapie nur angezeigt ist, wenn die Patientinnen und Patienten keine genetischen Risikofaktoren aufweisen. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen. Für Personen, die ein langes rezidivfreies Intervall und keine genetischen Risikofaktoren aufweisen, werden die Chemoimmuntherapie mit FCR, BCR oder ClbR sowie Ibrutinib und Venetoclax + Rituximab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen erachtet.

b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Aus den vorliegenden Leitlinien geht keine explizite Empfehlung für den Einsatz von Venetoclax + Rituximab nach Einsatz eines BTK-Inhibitors hervor. Jedoch besteht, wie zu Patientenpopulation a) ausgeführt, eine eindeutige Empfehlung für den Einsatz von Venetoclax + Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL. Laut schriftlicher Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) stellt die Kombination Venetoclax + Rituximab die Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL dar. Gemäß der schriftlichen Äußerung der DGHO erscheint eine Wiederholung der Therapie mit einem BTK-Inhibitor vor dem Hintergrund des Auftretens spezifischer Resistenzmutationen wenig sinnvoll.

Wie zu Patientenpopulation a) ausgeführt, hat der G-BA für Venetoclax + Rituximab mit Beschluss vom 16. Mai 2019 für Personen ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, welche mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, gegenüber BR einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Für die weiteren Patientenpopulationen lagen keine Daten vor.

Es wird davon ausgegangen, dass für Personen, welche bereits mit einem BTK-Inhibitor behandelt worden sind, aber noch keine Therapie mit Venetoclax + Rituximab erhalten haben, eine Wiederholung mit einer Chemoimmuntherapie nicht primär in Betracht kommt.

Insgesamt wird für die vorliegende Patientengruppe daher Venetoclax + Rituximab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

c) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Es besteht in den Leitlinien keine explizite Empfehlung für den Einsatz von Ibrutinib nach Einsatz eines BCL2-Inhibitors. Wie zu Patientenpopulation a) ausgeführt, werden BTK-Inhibitoren jedoch als besonders wirksame Therapieoption in der Behandlung der rezidivierten oder refraktären CLL erachtet. Die kritischen Ausführungen der DGHO zu einer möglichen Retherapie aufgrund von spezifischen Resistenzmechanismen, wie unter Patientenpopulation b) erläutert, treffen vice versa auf eine Vortherapie mit einem BCL2-Inhibitor zu.

Wie zu Patientenpopulation a) ausgeführt, hat der G-BA in der Nutzenbewertung zu Ibrutinib mit Beschluss vom 21. Juli 2016 für die Patientenpopulation, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, gegenüber Ofatumumab + BSC einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Für weitere Patientenpopulationen lagen keine Daten vor.

Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, welche bereits mit einem BCL2-Inhibitor behandelt worden sind, aber noch keine Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben, eine Wiederholung mit einer Chemoimmuntherapie nicht primär in Betracht kommt.

Mit Acalabrutinib steht ein weiterer zugelassener BTK-Inhibitor zur Verfügung, für welchen der G-BA mit Beschluss vom 5. August 2021 für die Patientenpopulation nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion, TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, gegenüber Idelalisib + Rituximab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat. Für weitere Patientenpopulationen nach einer Vortherapie lagen keine Daten vor. Da es sich hierbei um eine sehr neuartige Therapieoption handelt, deren klinischer Stellenwert derzeit nicht abschließend bewertet werden kann, wird Acalabrutinib vom G-BA derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt wird daher für die vorliegende Patientenpopulation Ibrutinib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

d) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten ist geprägt von patientenindividuellen Therapieentscheidungen. Die Behandlungsstrategie ist insbesondere abhängig von den genetischen Risikofaktoren und zum anderen von Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen zur Ausbildung von Resistenzmechanismen kommt für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, welche bereits sowohl einen BTK-Inhibitor als auch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben, eine Retherapie mit diesen Substanzklassen nicht primär in Frage.

Als zugelassene therapeutische Option kommt für diese Patientenpopulation gemäß vorliegenden Leitlinien und schriftlicher Äußerung der DGHO zum einen Idelalisib in Kombination mit Rituximab in Frage. In der Nutzenbewertung zu Idelalisib in Kombination mit Rituximab war aufgrund fehlender Daten in allen Patientengruppen

ein Zusatznutzen nicht belegt (Beschlüsse vom 21. Juli 2016 und 15. September 2016). Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet der G-BA aufgrund der eingeschränkten Therapieoptionen und den Empfehlungen der Leitlinien Idelalisib + Rituximab dennoch als geeigneten Komparator.

Des Weiteren kommen als zugelassene Therapieoptionen laut Leitlinien die Chemoimmuntherapien Bendamustin + Rituximab sowie Chlorambucil + Rituximab in Frage. Patientinnen und Patienten mit genetischen Risikofaktoren zeigen ein schlechtes Ansprechen auf Chemoimmuntherapien, weshalb für diese Personen eine Chemoimmuntherapie keine regelhafte Therapieoption darstellt. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.

Aufgrund der fortgeschrittenen Therapiesituation geht der G-BA davon aus, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, insbesondere jenen mit schlechtem Allgemeinzustand, eine Abkehr von einer CLL-spezifischen Therapie hin zu einer Best-Supportive-Care stattfindet. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine Best-Supportive-Care kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit geringer Lebenserwartung und sehr schlechtem Allgemeinzustand in Frage.

Insgesamt bestimmt der G-BA für die Patientinnen und Patienten mit einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor somit eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab, Bendamustin + Rituximab, Chlorambucil + Rituximab und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

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:

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat die randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase III-Studie DUO zum Vergleich von Duvelisib mit Ofatumumab bei Patientinnen und Patienten mit CLL und kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma [SLL]), deren Erkrankung nach mindestens einer vorherigen Therapie refraktär ist, für die Nutzenbewertung vorgelegt.

Die multizentrische Studie DUO wurde in den Jahren 2014 bis 2021 in Europa, den USA, Australien und Neuseeland durchgeführt. Es wurden insgesamt 319 Personen in die Studie eingeschlossen, davon 312 an CLL und 7 an SLL erkrankte Personen. 196 Personen haben mindestens 2 Vortherapien erhalten, davon wurden 95 Personen in den Duvelisib-Arm und 101 Person in den Ofatumumab-Arm randomisiert. Patientinnen und Patienten, die zuvor einen PI3K- oder BTK- Inhibitor erhalten haben, waren aus der Studie ausgeschlossen. Keine der in die Studie aufgenommenen Personen hatte zuvor eine Therapie mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax erhalten. Folglich hat der pharmazeutische Unternehmer auch keine separate Auswertung für die über die Vortherapie mit BCL2- bzw. BTK-Inhibitoren definierten Patientengruppen vorgelegt.

Im Vergleichsarm der Studie DUO haben alle Personen, unabhängig von der Vortherapie, den Anti-CD-20-Antikörper Ofatumuab erhalten. Dieser ist seit 2019 in der EU nicht mehr für die Behandlung der CLL zugelassen und entspricht für keine der Patientengruppen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte pivotale Studie DUO ist daher nicht zum Nachweis des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Patientengruppen a) bis d) nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Copiktra“ mit dem Wirkstoff Duvelisib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei vorherigen Therapien. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben

und

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

und

- c) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

und

- d) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor.

Zu den Patientengruppen a) bis d)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die randomisierte Phase III-Studie DUO zum Vergleich von Duvelisib mit Ofatumumab bei Patientinnen und Patienten mit CLL und SLL nach mindestens einer Vortherapie vor. Alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurden mit Ofatumumab behandelt. Ofatumumab ist gegenwärtig nicht mehr für die Behandlung der CLL zugelassen. Der Wirkstoff entspricht für keine der genannten Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher liegen keine für die Nutzenbewertung von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeigneten Daten vor.

Ein Zusatznutzen ist somit für die Patientengruppen a) bis d) nicht belegt.

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).

Im Dossier zu Duvelisib ermittelt der pharmazeutische Unternehmer die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens zwei Vortherapien, ohne Angaben zu den einzelnen Patientengruppen zu machen, welche sich aus der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben. Da die Berechnung der Patientenzahlen aufgrund methodischer Schwächen mit erheblicher Unsicherheit behaftet ist, legt der G-BA dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Acalabrutinib (Beschluss vom 5. August 2021) zugrunde. Dies wird wie folgt begründet:

Bei der Berechnung der Ausgangsbasis der Patientenzahlen legt der pharmazeutische Unternehmer die Annahme zugrunde, dass die Verteilung der Leukämieformen bei der 5-Jahres-Prävalenz sich nicht von der Verteilung bei den Neuerkrankungen unterscheidet. Dies führt zu Unsicherheit.

Die herangezogenen Anteilswerte sind zudem nur sehr eingeschränkt für die Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mindestens 2 Vortherapien geeignet. Diese wurden aus Verlaufsbeobachtungen abgeleitet und eine Übertragbarkeit dieser Anteilswerte auf die prävalente Population ist nicht gewährleistet. Zudem wurde der obere Anteilswerte aus einer äußerst kleinen Patientenpopulation erhoben und beim unteren Anteilswert ist aufgrund des Heranziehens einer Population mit Vortherapie eine Übertragbarkeit auf den gewonnen Anteilswert der 5-Jahresprävalenz nicht gewährleistet.

Die im Nutzenbewertungsverfahren zu Acalabrutinib vorgelegten Patientenzahlen sind auch mit Unsicherheiten behaftet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Ausgangsbasis der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben, stützt sich ursprünglich auf Daten, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015) vorlagen. In der entsprechenden Bewertung wurde auf die Unsicherheiten hingewiesen. Die berechneten Patientenzahlen zu Acalabrutinib lagen jedoch in der Größenordnung des Beschlusses zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab (Beschluss vom 16. Mai 2019).

Trotz der im Verfahren zu Acalabrutinib beschriebenen Unsicherheiten erscheinen die dort berechneten Patientenzahlen plausibler. Die hier vorliegende Berechnung der Patientenzahlen stellt somit keine eindeutig bessere Schätzung als die im Verfahren zu Acalabrutinib bestimmten Patientenzahlen dar.

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. Juni 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Duvelisib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Für Patientinnen und Patienten, die vor der Therapie mit Duvelisib einen BCL2-, Phosphoinositid-3-Kinase- oder Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten haben, liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Duvelisib vor.

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).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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.

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
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben				
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>				
Ibrutinib	1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Venetoclax + Rituximab				
Venetoclax	1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)³				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6	3	18
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6	3	18
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
Bendamustin + Rituximab (BR)				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)⁴				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor				
Venetoclax + Rituximab				
Venetoclax	1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6

³ Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

⁴ Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
c) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor				
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>				
Ibrutinib	1 x täglich	365	1	365
d) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor				
<i>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</i>				
Idelalisib	2 x täglich	365	1	365
Rituximab	einmalig zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20	8	1	8
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)</i>				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab⁴</i>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
<i>Best-Supportive-Care</i>				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ 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).

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
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben					
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
<i>Venetoclax + Rituximab</i>					
Venetoclax	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 2 x 10 mg Woche 2: 1 x 50 mg Woche 3: 1 x 100 mg Woche 4: 2 x 100 mg Woche 5ff: 4 x 100 mg	365	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 1 369 x 100 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² = 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ² = 950 mg	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 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>Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClBR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)</i>					
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 47,5 mg				
Cyclophosphamid	250 mg/m ² = 475 mg	475 mg	1 x 500 mg	18	18 x 500 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² = 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ² = 950 mg	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 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
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	7 x 25 mg	12	84 x 25 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² = 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ² = 950 mg	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 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
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Chlorambucil	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	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 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
b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor					
Venetoclax + Rituximab					
Venetoclax	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg	Woche 1: 1: 20 mg Woche 2: 2: 50 mg	Woche 1: 2 x 10 mg Woche 2: 1 x 50 mg	365	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 1 369 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 3: 1 x 100 mg Woche 4: 2 x 100 mg Woche 5ff: 4 x 100 mg		
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² = 712,5 mg; Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ² = 950 mg	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 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
c) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor					
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
d) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor					
<i>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</i>					
Idelalisib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² = 712,5 mg Zyklus 2-8: 500 mg/m ² = 950 mg	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 8: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg + 1 x 500 mg Zyklus 2 - 8: 2 x 500 mg	8	3 x 100 mg + 15 x 500 mg
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</i>					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	7 x 25 mg	12	84 x 25 mg
Rituximab	Zyklus 1:	Zyklus 1:	Zyklus 1:	6	3 x 100 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	375 mg/m ² 712,5 mg; Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ² = 950 mg	712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	3 x 100 mg + 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg		11 x 500 mg
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>					
Chlorambucil	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	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 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>Best-Supportive-Care</i>					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

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 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
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 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,54 €	1,77 €	1,40 €	33,37 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,55 €	1,77 €	9,28 €	73,50 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	546,82 €	1,77 €	25,41 €	519,64 €
Fludarabin 50 mg	1 KII	118,50 €	1,77 €	5,09 €	111,64 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 852,87 €	1,77 €	0,00 €	5 851,10 €
Idelalisib 150 mg	60 FTA	4 535,04 €	1,77 €	255,71 €	4 277,56 €
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 €
Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,95 €	1,77 €	0,00 €	85,18 €
Venetoclax 50 mg	7 FTA	200,46 €	1,77 €	0,00 €	198,69 €
Venetoclax 100 mg	112 FTA	5 926,27 €	1,77 €	0,00 €	5 924,50 €
Abkürzungen: 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					

Stand Lauer-Tabax: 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 Ibrutinib 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 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 (in der Kombinationstherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

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

Rituximab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigen- status (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg	15,19 € ⁵	6	36,46 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1000 mg	0,97 € ⁶	6	0,97 €
	<i>Prämedikation in Kombination mit Idelalisib</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg	15,19 € ⁵	8	48,61 €
Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1000 mg	0,97 € ⁶	8	0,97 €	

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

⁵ Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V.

⁶ 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).

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 7. September 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 28. 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	7. September 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