

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Duvelisib

Vom 21. Juli 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	24
4.	Verfahrensablauf.....	24
5.	Beschluss	26
6.	Anhang	37
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	37
B.	Bewertungsverfahren	44
1.	Bewertungsgrundlagen	44
2.	Bewertungsentscheidung.....	44
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
2.2	Nutzenbewertung	44
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	45
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	46
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	51
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	52
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	52
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	54
5.1	Stellungnahme der Secura Bio Limited	54

5.2	Stellungnahme der AkdÄ.....	62
5.3	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	68
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	75
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	82
5.6	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	86
5.7	Stellungnahme des vfa	90
5.8	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	95
5.9	Stellungnahme der DGHO	98
D.	Anlagen.....	111
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	111
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	119

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.
- folliculärem 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 rezidivierten/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.
- 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.

²Der Wirkstoff Duvelisib ist außer Vertrieb.

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 rezidivierter 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
<i>Venetoclax + Rituximab</i>				
Venetoclax	1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
<i>Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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				
<i>Venetoclax + Rituximab</i>				
Venetoclax	1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1 eines 28- Tages-Zyklus	6	1	6
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

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
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					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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>					
<i>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)</i>					
Fludarabin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 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
<i>Bendamustin + Rituximab (BR)</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
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					
<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 x100 mg Woche 5ff: 4 x100 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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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: 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>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-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. regelmäßige 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 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 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 folgenden 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.

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).

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

5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 02.08.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Duvelisib wie folgt ergänzt:

Duvelisib

Beschluss vom: 21. Juli 2022

In Kraft getreten am: 21. Juli 2022

BAnz AT 17.08.2022 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Mai 2021):

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Juli 2022):

Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Venetoclax + Rituximab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber Venetoclax in Kombination mit Rituximab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber Ibrutinib:

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

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

und

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

und

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

und

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

ca. 550 – 2 060 Patientinnen und Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Duvelisib	68 451,58 € ⁷
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>	
Ibrutinib	76 273,27 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	11,40 €
<i>Venetoclax + Rituximab</i>	
Venetoclax	72 700,30 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	92 668,97 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	48,83 €
<i>Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR</i>	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 893,84 €
Cyclophosphamid	220,50 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	22 083,01 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	48,83 €
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	6 143,00 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	26 111,67 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	48,83 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	166,85 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	20 135,52 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	48,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. Juli 2022)

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

⁷ Duvelisib ist zurzeit in Deutschland außer Vertrieb. Stand Lauer-Tabax: 15. April 2022.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Duvelisib	68 451,58 € ¹
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Venetoclax + Rituximab</i>	
Venetoclax	72 700,30 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	92 668,97 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	48,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Duvelisib	68 451,58 € ¹
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib Monotherapie	
Ibrutinib	76 273,27 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	11,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Duvelisib	68 451,58 € ¹
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</i>	
Idelalisib	52 043,65 €
Rituximab	26 734,07 €
Gesamt	78 777,72 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	60,98 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</i>	
Bendamustin	6 143,00 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	26 111,67 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	48,83 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>	
Chlorambucil	166,85 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	20 135,52 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	48,83 €
<i>Best-Supportive-Care</i>	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Duvelisib					
Nicht bezifferbar					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab (in Kombination mit Idelalisib)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8	568 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen,	81 €	2	12	972 €

	zytostatikahaltigen Lösung				
--	-------------------------------	--	--	--	--

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 02.08.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Duvelisib wie folgt ergänzt:

Duvelisib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Mai 2021):

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. Juli 2022):

Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Venetoclax + Rituximab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber Venetoclax in Kombination mit Rituximab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber Ibrutinib:

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.



Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- 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
circa 550 bis 2 060 Patientinnen und Patienten

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 sollen 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Duvelisib	68 451,58 € ¹
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib Monotherapie	
Ibrutinib	76 273,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	11,40 €
Venetoclax + Rituximab	
Venetoclax	72 700,30 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	92 668,97 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	48,83 €
Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 893,84 €
Cyclophosphamid	220,50 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	22 083,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	48,83 €
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	6 143,00 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	26 111,67 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	48,83 €

¹ Duvelisib ist zurzeit in Deutschland außer Vertrieb. Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022.



Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	166,85 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	20 135,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	48,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Duvelisib	68 451,58 € ¹
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Venetoclax + Rituximab	
Venetoclax	72 700,30 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	92 668,97 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	48,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Duvelisib	68 451,58 € ¹
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib Monotherapie	
Ibrutinib	76 273,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	11,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Duvelisib	68 451,58 € ¹
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Idelalisib in Kombination mit Rituximab	
Idelalisib	52 043,65 €
Rituximab	26 734,07 €
Gesamt	78 777,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	60,98 €



Bendamustin in Kombination mit Rituximab	
Bendamustin	6 143,00 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	26 111,67 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	48,83 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab	
Chlorambucil	166,85 €
Rituximab	19 968,67 €
Gesamt	20 135,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	48,83 €
Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Duvelisib					
Nicht bezifferbar					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab (in Kombination mit Idelalisib)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8	568 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Februar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Duvelisib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Duvelisib (Chronische lymphatische Leukämie, nach ≥ 2 Vortherapien) - Ge



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Duvelisib (Chronische lymphatische Leukämie, nach ≥ 2 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Duvelisib
- **Handelsname:** Copiktra
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Secura Bio Limited

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2022
- **Beschlussfassung:** Ende Juli 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-02-01-D-785)

Modul 1

(pdf 504,07 kB)

Modul 2

(pdf 2,23 MB)

Modul 3A

(pdf 2,01 MB)

Modul 4A

(pdf 15,75 MB)

Modul 4A Anhang 4G

(pdf 653,58 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,42 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Duvelisib (Copiktra)

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

02.05.2022 - Seite 1 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Duvelisib (Chronische lymphatische Leukämie, nach ≥ 2 Vortherapien) - Ge
Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Duvelisib:

- Ibrutinib oder
oder
- Venetoclax + Rituximab
oder
- eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Duvelisib:

- Venetoclax + Rituximab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Duvelisib:

- Ibrutinib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Duvelisib:

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

Stand der Information: September 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 793,40 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.06.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V **Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Duvelisib - 2022-02-01-D-785*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.06.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Juli 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Duvelisib \(Chronische lymphatische Leukämie, nach \$\geq\$ 2 Vortherapien\) - Ge](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juni 2022 um 13:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Duvelisib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Secura Bio Limited	23.05.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AKdÄ)	20.05.2022
Lilly Deutschland GmbH	17.05.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	18.05.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	06.05.2022
BeiGene Germany GmbH	18.05.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2022
AstraZeneca GmbH	23.05.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)	24.05.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Secura Bio Limited						
Herr Prof. Dr. Schönermark	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Frau Dr. Kleinesudeik	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr Prof. Dr. Ludwig	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr PD Dr. Held	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Bindig	ja	nein	nein	nein	nein	Nein
Frau Hüfner	ja	nein	nein	nein	nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Schmidt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Yusufi	ja	nein	nein	nein	nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Ponn	ja	nein	nein	nein	nein	Nein
Frau Dr. Pfitzer	ja	nein	nein	nein	nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BeiGene Germany GmbH						
Herr Lorenz	ja	nein	nein	nein	nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Frau Arnold	ja	nein	nein	nein	nein	Nein
Frau Merens	ja	nein	nein	nein	nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Stilgenbauer	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Secura Bio Limited

Datum	23. Mai 2022
Stellungnahme zu	Duvelisib / Copiktra®
Stellungnahme von	<i>Secura Bio Limited</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Secura Bio Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Duvelisib wurde am 19. Mai 2021 von der European Medicines Agency (EMA) zur Monotherapie von rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien sowie zur Monotherapie von follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist, zugelassen. Die Nutzendossiers zu Duvelisib wurden zum 1. Februar 2022 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Am 2. Mai 2022 wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Dossierbewertungen veröffentlicht.</p> <p>Bereits zum 1. Mai 2022 hat Secura Bio Limited Duvelisib (Copiktra®) außer Vertrieb genommen. Aus logistischen Gründen stand das Produkt allerdings zu keinem Zeitpunkt zur Verfügung.</p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) gehört zu den Non-Hodgkin-Lymphomen. Die CLL ist eine langsam fortschreitende, maligne, lymphoproliferative Erkrankung und sowohl klinisch als auch biologisch heterogen (1). Sie ist gekennzeichnet durch eine progrediente Ausbreitung von monoklonalen B-Lymphozyten im Blut, Knochenmark, den Lymphknoten und anderen Lymphgeweben. Es handelt sich um eine Erkrankung, die meist bei älteren und somit multimorbiden Personen diagnostiziert wird. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 73 Jahre (2). Unter anderem aufgrund von krankheitsbedingten Infektionen und verminderten Konzentrationen wichtiger Blutbestandteile weist die CLL ein hohes Morbiditäts- und Sterberisiko auf. Die CLL ist allgemein nicht</p>	

Stellungnehmer: Secura Bio Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>heilbar und geht mit lebenslangen Therapien einher. Nur ein kleiner Anteil von Patienten kann durch eine allogene Stammzelltransplantation geheilt werden. Der lebenslange Therapiebedarf führt zu einem hohen ungedeckten Bedarf an neuen, innovativen Therapien, da die Patienten häufig Rezidive oder eine refraktäre Erkrankung entwickeln.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Duvelisib umfasst ausschließlich Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (R/R) CLL mit mindestens 2 Vortherapien. Eine rezidierte Krankheitssituation liegt gemäß Leitlinie vor, wenn nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission (CR, PR), die für mindestens 6 Monate nach Therapieende besteht, sich Zeichen einer progredienten Erkrankung zeigen. Als refraktär wird die Erkrankung bezeichnet, wenn sich die Erkrankung bereits innerhalb von 6 Monaten nach dem Ende einer antileukämischen Therapie progredient zeigt (3). Neben dem Erreichen einer Remission ist ein weiteres Therapieziel, die Belastungen für die Patienten durch Nebenwirkungen zu minimieren oder zu verringern.</p> <p>Die Wahl einer Rezidivtherapie ist von diversen Faktoren wie dem Alter, den ggf. vorliegenden Komorbiditäten, der Art der Primärtherapie, der mit der Primärtherapie verbundenen Remissionsdauer sowie aufgetretenen molekularbiologischen Veränderungen (beispielsweise dem Nachweis einer 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation) abhängig (1, 3). Sowohl Patienten mit rezidivierter Erkrankungssituation als auch Patienten mit einer refraktären Erkrankungssituation sind therapiebedürftig und benötigen eine Folgetherapie. Eine refraktäre Behandlungssituation erfordert in jedem Fall eine weitere Therapie, da</p>	

Stellungnehmer: Secura Bio Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit der Primärtherapie überhaupt kein oder nur ein äußerst begrenzter Behandlungserfolg erzielt werden konnte.</p> <p>Trotz der großen Dynamik in der Therapie der CLL und der Entwicklung zielgerichteter Therapien und der Verfügbarkeit von Chemoimmuntherapien sind die Möglichkeiten in der Drittlinienbehandlung der CLL begrenzt und mit Herausforderungen und Risiken verbunden. Auch mit den neuen Therapiemöglichkeiten besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an langanhaltenden wirkenden und gut verträglichen Therapien, vor allem in den späteren Therapielinien.</p> <p>Zur Zulassung von Duvelisib wurde die DUO-Studie der Phase III herangezogen. In dieser Studie wurde die Überlegenheit der Behandlung mit Duvelisib gegenüber der Behandlung mit Ofatumumab bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL untersucht. Es wurden Patienten mit einer aktiven CLL gemäß den iwCLL-Kriterien nach einem Krankheitsprogress oder Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie in die Studie eingeschlossen. Duvelisib wurde zweimal täglich oral (25 mg) verabreicht. Patienten im Duvelisib-Arm hatten die Möglichkeit, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen. Die Ofatumumab-Infusion erfolgte mit 300 mg i. v. an Tag 1, gefolgt von 7 wöchentlichen Dosen von 2000 mg i. v.; danach 2000 mg i. v. einmal pro Monat für 4 Monate. Patienten im Ofatumumab-Arm konnten maximal 12 Ofatumumab-Infusionen erhalten. Die mediane Therapiedauer in der RCT-Phase betrug 9,0 Monate (Minimum: 1,3; Maximum: 29,7) für die Behandlung mit Duvelisib und 7,7 Monate (Minimum: 0,9; Maximum: 34,7) für die Behandlung mit Ofatumumab. Die gesamte geplante Studiendauer inklusive Overall survival (OS)-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Secura Bio Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Follow-up betrug 72 Monate (6 Jahre). Die Studie wurde an 62 Zentren in 11 Ländern durchgeführt einschließlich Deutschland (4). Wie auch in der Nutzenbewertung des IQWiG festgehalten, wurde Ofatumumab 2019 vom Markt genommen. Dennoch stellte es zum Zeitpunkt der Studiendurchführung eine valide und zugelassene Therapieoption zur Behandlung von refraktärer und rezidivierter CLL dar. Mit der DUO-Studie legte Secura Bio somit die einzig verfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung vor.</p> <p>In der Studie DUO zeigte sich, dass die Gesamtansprechrates (Overall response rate), definiert als Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Complete Response [CR]), CR mit unvollständiger Knochenmarkserholung (Cri), partiellem Ansprechen (Partial Response [PR]) oder PR mit Lymphozytose (PRwL) im Beobachtungszeitraum. Nach Einschätzung des IRC erreichten 75 der insgesamt 95 Patienten (79 %) unter Duvelisib ein Gesamtansprechen gegenüber 39 der 101 Patienten (39 %) unter Ofatumumab-Therapie (RR = 2,04; 95 %-KI [1,566; 2,670]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response [TTR]) betrug unter Duvelisib 2,6 Monate (95 %-KI [1,840; 3,647]) (Hazard Ratio [HR] = 2,73; 95 %-KI [1,832; 4,080]; $p < 0,0001$). Die TTR unter Ofatumumab konnte nicht ermittelt werden (NA; 95 %-KI [5,421; NA]). Die Ergebnisse zu ORR und TTR werden gestützt durch die Daten zur DOR, die sich ebenfalls signifikant verbessert unter Duvelisib gegenüber Ofatumumab (HR = 0,57; 95 %-KI [0,347; 0,947]; $p = 0,0282$). Bei Patienten unter Duvelisib hält das Ansprechen im Median 3,5 Monate länger an als unter Ofatumumab ((4).</p> <p>Beim progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival [PFS]) handelte es sich um die Zeit zwischen Randomisierung und dem</p>	

Stellungnehmer: Secura Bio Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Der Unterschied in den beiden Behandlungsarmen war mit einem HR von 0,40 (95 %-KI [0,270; 0,589]) statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Damit erreichte die Studie ihren primären Endpunkt und zeigt die statistisch signifikante Überlegenheit von Duvelisib gegenüber Ofatumumab. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt im Duvelisib-Arm 16,4 Monate, im Vergleichsarm lediglich 9,1 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 7,3 Monate (4).</p> <p>Die häufigsten klinisch bedeutsamen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Duvelisib sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Diarrhö/Kolitis, Neutropenie, Hautausschlag, erhöhte Transaminasen und Pneumonitis (5). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Duvelisib hinsichtlich der AESIs Diarrhö/Kolitis und Erhöhung von Transaminasen.</p> <p>In Anbetracht der Therapielinie (mindestens 2 Vortherapien) profitieren Patienten von jeglicher Verbesserung der rezidierten und refraktären Therapiesituation. Aus Sicht von Secura kann Duvelisib daher für einzelne Patienten eine sinnvolle Behandlungsoption im Rahmen der derzeitig verfügbaren Therapien darstellen.</p>	<p>Im Vergleichsarm der Studie DUO haben alle Personen, unabhängig von der Vortherapie, den Anti-CD-20-Antikörper Ofatumumab 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.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Patientengruppen a) bis d) nicht belegt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Duvelisib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Secura

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie 2020. 2020.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2018.
4. Secura Bio Limited. Dossier zur Nutzenbewertung § 35a SGB V Modul 4. 2022.
5. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) Copiktra®. 2021.

5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	20. Mai 2022
Stellungnahme zu	Duvelisib (chronische lymphatische Leukämie), Nr. 1343, A22-13, Version 1.0, Stand: 28.04.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Duvelisib ist ein dualer Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinasen p110δ (PI3K-δ) und PI3K-γ. Die Hemmung von PI3K-δ führt direkt zu einer verminderten Proliferation sowie zu einem verkürzten Überleben maligner B-Zell-Linien und der Leukämiezellen bei chronischer lymphatischer Leukämie (B-CLL). Die Hemmung von PI3K-γ vermindert in der Umgebung der Manifestationen der B-CLL („tumor microenvironment“) die Aktivität von CD4-positiven T-Zellen und Makrophagen, die maligne lymphatische Zellen der B-CLL stimulieren (1).</p> <p>In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird Duvelisib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien bewertet.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Duvelisib</p> <table border="1" data-bbox="327 675 1193 1367"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 675 450 735">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 675 775 735">Indikation</th> <th data-bbox="775 675 1193 735">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="327 735 1193 796">Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien,</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 796 450 1013">1</td> <td data-bbox="450 796 775 1013">die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben^b</td> <td data-bbox="775 796 1193 1013"> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib oder • Venetoclax + Rituximab oder • eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren^c) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1013 450 1074">2</td> <td data-bbox="450 1013 775 1074">nach einer Vortherapie mit mind. einem BTK-Inhibitor^b</td> <td data-bbox="775 1013 1193 1074">Venetoclax + Rituximab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1074 450 1134">3</td> <td data-bbox="450 1074 775 1134">nach einer Vortherapie mit mind. einem BCL2-Inhibitor^b</td> <td data-bbox="775 1074 1193 1134">Ibrutinib</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1134 450 1367">4</td> <td data-bbox="450 1134 775 1367">nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor^b</td> <td data-bbox="775 1134 1193 1367"> patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib in Kombination mit Rituximab, • BR, • ClbR und • BSC^d unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, </td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien,			1	die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib oder • Venetoclax + Rituximab oder • eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren^c) 	2	nach einer Vortherapie mit mind. einem BTK-Inhibitor ^b	Venetoclax + Rituximab	3	nach einer Vortherapie mit mind. einem BCL2-Inhibitor ^b	Ibrutinib	4	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor ^b	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib in Kombination mit Rituximab, • BR, • ClbR und • BSC^d unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes,	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a																		
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien,																				
1	die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib oder • Venetoclax + Rituximab oder • eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren^c) 																		
2	nach einer Vortherapie mit mind. einem BTK-Inhibitor ^b	Venetoclax + Rituximab																		
3	nach einer Vortherapie mit mind. einem BCL2-Inhibitor ^b	Ibrutinib																		
4	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor ^b	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib in Kombination mit Rituximab, • BR, • ClbR und • BSC^d unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes,																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="331 395 1189 754"> <tr> <td data-bbox="331 395 454 448"></td> <td data-bbox="454 395 779 448"></td> <td data-bbox="779 395 1189 448">von genetischen Risikofaktoren^c sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 448 1189 754"> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Gemäß G-BA werden als genetische Risikofaktoren nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation angesehen.</p> <p>d. Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine BSC kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit geringer Lebenserwartung und sehr schlechtem Allgemeinzustand in Frage.</p> <p>BCL2: B-cell lymphoma 2; BR: Bendamustin + Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil + Rituximab; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab</p> </td> </tr> </table> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>			von genetischen Risikofaktoren ^c sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Gemäß G-BA werden als genetische Risikofaktoren nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation angesehen.</p> <p>d. Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine BSC kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit geringer Lebenserwartung und sehr schlechtem Allgemeinzustand in Frage.</p> <p>BCL2: B-cell lymphoma 2; BR: Bendamustin + Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil + Rituximab; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab</p>			<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
		von genetischen Risikofaktoren ^c sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie						
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Gemäß G-BA werden als genetische Risikofaktoren nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation angesehen.</p> <p>d. Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine BSC kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit geringer Lebenserwartung und sehr schlechtem Allgemeinzustand in Frage.</p> <p>BCL2: B-cell lymphoma 2; BR: Bendamustin + Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil + Rituximab; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab</p>								
	<p><u>Eingereichte Studiendaten</u></p> <p>In diesem Nutzenbewertungs-Verfahren zu Duvelisib als medikamentöse Therapie der CLL hat der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der Zulassungsstudie DUO (2;3) eingereicht. Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie der Phase III bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom.</p> <p>In dieser Studie war Ofatumumab der Komparator. Der Hersteller hat jedoch 2019 die Zulassung für Ofatumumab in der Indikation CLL zurückgenommen. Wie das IQWiG in seiner Dossierbewertung ausführlich darlegt, sind diese Daten deshalb für die frühe Nutzenbewertung nicht geeignet. Es wurden somit keine relevanten Daten eingereicht.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Da die erforderlichen Daten nicht eingereicht wurden, kann ein Zusatznutzen für Duvelisib in der vorliegenden Indikation nicht belegt werden. Der Beurteilung des IQWiG wird deshalb zugestimmt.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Duvelisib im Vergleich mit der ZVT bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien nicht belegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Copiktra® – Duvelisib: EPAR (Product information): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 10. Mai 2022). 10. November 2021.
2. Davids MS, Kuss BJ, Hillmen P et al.: Efficacy and safety of duvelisib following disease progression on ofatumumab in patients with relapsed/refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. Clin Cancer Res 2020; 26: 2096-2103.
3. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M et al.: The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood 2018; 132: 2446-2455.

5.3 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	17.05.2022
Stellungnahme zu	Duvelisib (Copiktra®) - (chronische lymphatische Leukämie) IQWiG-Bericht – Nr. 1343 (Auftrag A22-13; Version 1.0; Stand: 28.04.2022)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02. Mai 2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Duvelisib (Copiktra®), welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wurde [1].</p> <p>Duvelisib (Copiktra®) wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien angewendet [2].</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass für erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden. [1]</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als forschender pharmazeutischer Unternehmer (pU) in der Indikation der chronischen lymphatischen Leukämie Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Duvelisib (Copiktra®).</p>	
<p>Therapeutischer Bedarf</p> <p>Derzeit existieren in der Drittlinienbehandlung der CLL nur begrenzte Therapieoptionen. Obwohl bereits verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Behandlung der CLL zugelassen sind,</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>besteht weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf an langanhaltend wirkenden und gut verträglichen Therapien, insbesondere für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL in späteren Therapielinien. [1]</p> <p>Die CLL ist die häufigste hämatologische Neoplasie in westlichen Industriestaaten und betrifft vor allem ältere, geriatrische Patienten mit einem medianen Erkrankungsalter von 73 Jahren [4, 5]. Patienten mit CLL zeigen die charakteristischen B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust), sowie indolente Lymphadenopathie, Müdigkeit und oftmals Infektionen [4].</p> <p>Die Prognose von Patienten mit CLL hat sich in den letzten Jahren durch die Zunahme an Therapieoptionen und ein umfassenderes Verständnis der biologischen Grundlagen der Erkrankung deutlich verbessert [4]. Eine Heilung der CLL ist mit den aktuellen Therapien in den meisten Fällen jedoch nicht möglich [3, 4]. Nur für einige wenige Patienten stellt die allogene Stammzelltransplantation eine potenziell kurative Therapie dar. Diese Therapieform ist aufgrund der hohen therapieassoziierten Morbidität und Mortalität nur für wenige, fitte und jüngere Patienten (<65–70 Jahren) indiziert [3, 4].</p> <p>Wenn sich die CLL bereits innerhalb von 6 Monaten nach dem Ende einer antileukämischen Therapie progredient zeigt oder es auf die Therapie kein Ansprechen im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission, gibt liegt eine refraktäre Erkrankungssituation vor [3]. Patienten in einer solchen refraktären Erkrankungssituation benötigen eine Folgetherapie und sind somit weiterhin</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapiebedürftig [3]. Wenn innerhalb von 3 Jahren nach Erstlinienbehandlung Rezidive auftreten, sind die Patienten nicht nur weiterhin therapiebedürftig, sondern es wird ein Wechsel zu einem neuen Therapieschema erforderlich [3, 4]. Die Wahl an Behandlungsmöglichkeiten ist für die Patienten somit zunehmend begrenzt. Je nach Zusammensetzung der Erstlinientherapie stehen bei einem Therapiewechsel Behandlungen mit zielgerichteten Substanzen im Vordergrund [4].</p> <p>Die Wahl der Rezidivtherapie, insbesondere der Drittlinienbehandlung, hängt zurzeit, ebenso wie die Wahl der Erstlinientherapie, von genetischen Risikofaktoren und Komorbidität ab (FISH-Diagnostik bzw. TP53-PCR) [3, 4].</p> <p>Für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die bereits mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, besteht aus Sicht von Lilly somit insgesamt ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren zielgerichteten Substanzen zur Behandlung der CLL. Folglich ist die Entwicklung alternativer Therapieoptionen in dieser Patientenpopulation von großer Bedeutung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Duvelisib hat das IQWiG lediglich einen medizinisch-fachlichen Berater in die Dossierbewertung eingebunden. Aus Sicht von Lilly ist die Beteiligung mehrerer medizinisch-fachlicher Beraterinnen oder Berater, wie sie auch bei der Erstellung von Leitlinien beispielsweise mittels einer Delphi-Befragung</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>praktiziert wird, sehr zu begrüßen. Somit könnte das Risiko einer Verzerrung durch eine vereinzelt Meinung minimiert werden. Die zusätzliche Einbeziehung von mehreren medizinisch-fachlichen Beraterinnen oder Beratern aus medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbänden der betroffenen Arztgruppen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wäre sinnvoll, um ein umfangreiches Bild von Fachmeinungen in der Nutzenbewertung zu reflektieren.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Duvelisib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLL	chronische lymphatische Leukämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
zVT	zweckmäßigen Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1343. Duvelisib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5446/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Duvelisib-D-785.pdf
- A. Zugriff: 10.05.2022
- [2] EMA.Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Copiktra. Last updated: 22.12.2021. Online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_de.pdf
- [3] S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) Langversion 1.0 – März 2018 AWMF-Registernummer: 018-032OL Online: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL CLL Langversion 1.0.pdf
- [4] Al-Sawaf, O., Eichhorst, B. & Hallek, M. Chronische lymphatische Leukämie. *Internist* **61**, 277–287 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00733-8>
- [5] Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A., Wolf, U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut, Berlin. Online: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&jsAllowed=y>

5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	18. Mai 2022
Stellungnahme zu	Duvelisib (Copiktra®) (Chronische lymphatische Leukämie, nach ≥ 2 Vortherapien) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2022-02-01-D-785
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> <i>Arnulfstrasse 29</i> <i>80636 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Seite 4 ff	<p>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für vier Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens 2 vorherigen Therapien, die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben<ul style="list-style-type: none">○ zVT: Ibrutinib oder Venetoclax + Rituximab oder eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)• Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor<ul style="list-style-type: none">○ zVT: Venetoclax + Rituximab	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ○ zVT: Ibrutinib • Fragestellung 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapien, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ○ zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, BR, ClbR und BSC; unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie <p>BMS weist darauf hin, dass Kinaseinhibitoren (Ibrutinib, Acalabrutinib, Idelalisib + Rituximab) sowie Venetoclax in Kombination mit Rituximab ebenfalls eine mögliche</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiealternative für Patient:innen im Anwendungsgebiet darstellen können, die bereits mit der jeweiligen Substanzklasse vorbehandelt sind.</p> <p>Die deutschen Leitlinien empfehlen für die Behandlung der rezidierten oder refraktären CLL die Therapie mit der Kombination Venetoclax + Rituximab bei Ibrutinib-vorbehandelten Patient:innen. Zudem kann diesen Patient:innen jedoch auch eine erneute Therapie mit einem BTK-Inhibitor angeboten werden. Bei Unverträglichkeit ist eine Therapieumstellung auf einen anderen Kinaseinhibitor möglich [1; 2]. In der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V bei Duvelisib [3] weist auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) explizit darauf hin, dass für Patient:innen, deren Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor aufgrund von Unverträglichkeit oder planmäßig ohne Progress beendet wurde, die Rezidivtherapie mit einem anderen BTK-Inhibitor eine gute Option darstellen kann.</p> <p>Zudem weist BMS darauf hin, dass gemäß Empfehlung deutscher Leitlinien auch bei Patient:innen, die bereits mit</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Venetoclax und einem CD20-Antikörper behandelt wurden, unter Berücksichtigung der initialen Verträglichkeit eine erneute Therapie mit Venetoclax möglich ist, insbesondere bei einer längeren Remission [2]. Auch die DGHO führt in der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V bei Acalabrutinib [4] explizit auf, dass bei Patient:innen mit CLL nach einer Vortherapie mit Venetoclax plus CD20 Antikörper bei einer längeren Remission eine erneute Therapie mit dem BCL2-Inhibitor möglich zu sein scheint [4].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Duvelisib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. AWMF; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLI_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04_verlaengert.pdf Zugriff am 16.5.2022
2. C. Wendtner et al.; DGHO Leitlinie Chronisch lymphatische Leukämie, 2020; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html> Zugriff am 16.5.2022
3. Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vorgang: 2021-B-104-z Duvelisib, 2021; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5447/2022-02-01_Informationen-zVT_Duvelisib-D-785.pdf Zugriff am 16.5.2022
4. Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vorgang: 2020-B-234-z Acalabrutinib, 2020; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4320/2020-12-01_Informationen-zVT_Acalabrutinib_D-594.pdf Zugriff am 16.5.2022

5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	06.05.2022
Stellungnahme zu	Duvelisib/ Abecma
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU erläutert, dass in der Drittlinienbehandlung von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL ein Bedarf an langanhaltend wirkenden und gut verträglichen Therapien für Patientinnen und Patienten besteht [1].</p> <p>MSD stimmt zu, dass es für Patienten mit CLL in späteren Therapielinien bisher nur begrenzte Therapiemöglichkeiten gibt und daher ein Bedarf an neuen Therapieoptionen besteht.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Duvelisib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Referenz

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1343 Duvelisib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 28.04.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5446/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Duvelisib-D-785.pdf [letzter Zugriff: 06.05.2022]

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA oncology*. 2017;3(1):28-35.
2. Landgren O, Devlin S, Boulad M, Mailankody S. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(12):1565-8.
3. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood advances*. 2020;4(23):5988-99.
4. Maria Cristina Penalzoza-Ramos MP, Pushpike Thilakarathne, Joris Diels, Katharine Gries Impact of Depth of Response and Minimal Residual Disease on Health-Related Quality of Life of Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma [Poster]. European Hematology Association (EHA) Annual Congress; June 11-14, 2020.
5. Hervé Avet-Loiseau MP, Jianming He, PhD, Katharine S. Gries, PhD PharmD, Huiling Pei P, Sourish Saha, Christopher Chiu, PhD, Sarah Cote, Annette Lam. The Relationship between Minimal Residual Disease and Patient Reported Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma [Poster]. American Society of Hematology (ASH), Blood, 2018.

5.6 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	18.05.2022
Stellungnahme zu	Duvelisib/Copiktra
Stellungnahme von	BeiGene Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten:</p> <p>„Insgesamt ist die von ihm ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aufgrund methodischer Schwächen mit erheblicher Unsicherheit behaftet. Aufgrund der erheblichen Mängel bei der Anteilserhebung in Schritt 3 ist ein Abgleich und Einordnung der Zahlen mit bisherigen Verfahren notwendig. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist eher im unteren Bereich der Spanne zu erwarten.“</p> <p>Anmerkung BeiGene:</p> <p>Generell ist das Vorgehen des pU von einem technischen Aspekt her schlüssig. In Schritt drei werden Publikationen berücksichtigt und auf deren Grundlage eine Spanne angegeben in welchem Ausmaß eine weitere Therapielinien nötig sind. Der pU selbst gibt an, die Daten seien mit Unsicherheit behaftet. Eine Wichtung der Publikationen nach Evidenz durch den pU gebührt sich nicht. Der pU hat sich auf die Darstellung des Sachverhaltes in der Literatur beschränkt.</p> <p>Grade in Therapiegebieten mit bedeutendem Therapiefortschritt sind auch schon junge Publikationen oftmals überholt. Unsicherheiten durch zeitlichen Abstand zwischen Therapiefortschritt und Publikationen sind ein gegebener Umstand an dem der pU wenig ändern kann.</p> <p>Eventuell bietet sich eine Wichtung nach Aktualität und Anzahl der Patienten in der Publikation an.</p>	<p>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:</p> <p>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.</p> <p>Die herangezogenen Anteilswerte sind zudem nur sehr eingeschränkt für die Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender 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</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf den gewonnen Anteilswert der 5-Jahresprävalenz nicht gewährleistet.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	23.05.2022
Stellungnahme zu	Duvelisib (Copiktra)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2022 eine Nutzenbewertung zu Duvelisib (Copiktra) von Secura Bio Limited veröffentlicht.</p> <p>Duvelisib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA vier Patientengruppen mit jeweils verschiedenen Therapiealternativen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben (mit der zVT: „Ibrutinib oder Venetoclax + Rituximab oder eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren),• Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (mit der zVT: Venetoclax + Rituximab),• Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor (mit der zVT: Ibrutinib),• Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (mit der zVT: „Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib in	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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“.</p> <p>Das IQWiG sieht in allen vier Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Das Institut begründet dies mit der Abweichung des Herstellers bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorgelegte Studie mit einem Vergleich zu Ofatumumab wurde dabei nicht berücksichtigt, da Ofatumumab nicht Teil der festgelegten Vergleichstherapie ist. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Aufteilung der Patientengruppen und der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Aufteilung nach Patientengruppen nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Duvelisib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	23.05.2022
Stellungnahme zu	Duvelisib / Copiktra®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 02.05.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Duvelisib (Copiktra®).</p> <p>AstraZeneca forscht im Bereich hämatoonkologischer Therapien und ist der Hersteller des Wirkstoffs Acalabrutinib (Calquence®), welchem im November 2020 von der EMA die Zulassung in der Indikation CLL erteilt wurde.</p> <p>Das Arzneimittel Duvelisib (Copiktra®) wurde nach der Einführung am 01.02.22 zum 01.05.22 in Deutschland bereits aus dem Vertrieb genommen. Für Astrazeneca ergibt sich hieraus die Frage, inwieweit die Außervertriebnahme noch vor Veröffentlichung der Nutzenbewertung Auswirkung auf den laufenden Nutzenbewertungsprozess hat.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Außervertriebnahme nach Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Duvelisib.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astra

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

5.9 Stellungnahme der DGHO

Datum	23. Mai 2022
Stellungnahme zu	Duvelisib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist die erste Nutzenbewertung von Duvelisib (Copiktra®) und eine weitere Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für Patient*innen mit rezidivierten/refraktären, chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Eine Monotherapie mit Duvelisib ist zugelassen zur Behandlung von Patient*innen mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Duvelisib bei der CLL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe (Vorthherapie)</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kein BTK- und kein BCL2-Inhibitor</td> <td>Ibrutinib <i>oder</i> Venetoclax/Rituximab <i>oder</i> Chemoimmuntherapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>mindestens ein BTK-Inhibitor</td> <td>Venetoclax/Rituximab</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>mindestens ein BCL2-Inhibitor</td> <td>Ibrutinib</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>						Subgruppe (Vorthherapie)	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	kein BTK- und kein BCL2-Inhibitor	Ibrutinib <i>oder</i> Venetoclax/Rituximab <i>oder</i> Chemoimmuntherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	mindestens ein BTK-Inhibitor	Venetoclax/Rituximab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	mindestens ein BCL2-Inhibitor	Ibrutinib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Subgruppe (Vorthherapie)	ZVT	pU		IQWiG																													
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																												
kein BTK- und kein BCL2-Inhibitor	Ibrutinib <i>oder</i> Venetoclax/Rituximab <i>oder</i> Chemoimmuntherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																												
mindestens ein BTK-Inhibitor	Venetoclax/Rituximab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																												
mindestens ein BCL2-Inhibitor	Ibrutinib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																												

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mindestens ein BTK- und ein BCL2-Inhibitor	Patientenindividuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht grundsätzlich dem Therapiestandard, bei den BTK-Inhibitoren stehen jetzt zwei zugelassene Arzneimittel zur Verfügung. Die Bildung von 4 Subgruppen im Bewertungsverfahren ist praxisfern. Wir empfehlen den Einsatz von PI3K-δ erst im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Einsatz von BTK- und BCL2-Inhibitoren. Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie DUO zum Vergleich von Duvelisib versus Ofatumumab. Duvelisib führte gegenüber Ofatumumab zu einer Steigerung der Ansprechrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Duvelisib führte zur Linderung von CLL-assoziierten Symptomen, in den Erhebungen der Studie nicht zur Verbesserung der Lebensqualität. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im Duvelisib- höher als im Ofatumumab-Arm mit 88 vs 55%. Eine Besonderheit von Duvelisib ist die hohe Rate immunvermittelter Nebenwirkungen, vor allem Kolitis und Pneumonitis. Eine durchgehende <i>Pneumocystis-jirovecii</i>-Prophylaxe war obligater Bestandteil der Begleitmedikation. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag im Duvelisib-Arm bei 31 vs 7%. <p>Nach Vorbehandlung von CLL-Patient*innen mit BTK-Inhibitoren, mit BCL2-Inhibitoren und mit Anti-CD20-Antikörpern besteht im Rezidiv bzw. bei Refraktärität ein ungedeckter, medizinischer Bedarf. Duvelisib ist eine mögliche Option bei diesen Patient*innen. Formale Defizite der Zulassungsstudie und des Dossiers sind die nicht</p>						

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehr zugelassene Vergleichstherapie und die unzureichende Darstellung der Postprogressionstherapie mit Crossover von Ofatumumab zu Duvelisib. Biologisch gehen wir davon aus, dass eine CLL im Rezidiv nach Chemotherapie und eine CLL im Rezidiv nach jahrelanger, gezielter Vortherapie nicht dasselbe genetische Muster aufweist.</p> <p>Eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Duvelisib ist aufgrund der vorliegenden Daten nicht möglich.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].</p> <p>Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab [1, 2]. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patient*innen vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z. B. der Nachweis von del(17p13) bzw. TP53-Mutation. Nach Therapie mit kovalent bindenden BTKi- oder BCL2-Inhibitoren können spezifische Resistenzmutationen (in <i>BTK</i>, <i>PLCG2</i> bzw. <i>BCL2</i>) auftreten, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die CLL kann durch konventionelle Chemotherapie, durch Antikörper-basierte Therapien oder die Behandlung mit spezifischen Inhibitoren z. B. gegen BTK, PI3K oder BCL2 behandelt werden. Die Therapie hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert, auch gegenüber den Bedingungen der Zulassungsstudie für Duvelisib.</p> <p>Im Rezidiv oder Refraktärität nach Vorbehandlung mit BTK- und BCL2-Inhibitoren sowie Anti-CD20 Antikörper gibt es die folgenden Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Idelalisib• Zytostatika<ul style="list-style-type: none">• Alkylantien• Anthrazykline• ...• neue Arzneimittel in klinischen Studien• Allogene Stammzelltransplantation• Wiederholung einer früher wirksamen Therapie <p>Keine dieser Optionen der sog. Drittlinietherapie wurde in randomisierten Studien gegenüber anderen Optionen nach Vorbehandlung mit BTK- und BCL2-Inhibitoren getestet.</p> <p>Duvelisib ist ein Inhibitor der PI3K, mit hemmender Aktivität vorwiegend gegen die PI3K-δ und PI3K-γ Isoformen. Diese Kinase spielt eine wichtige Rolle bei der B-Zell-Rezeptor-induzierten Signalübertragung in reifen B Lymphozyten und in der Pathogenese der CLL.</p> <p>Duvelisib wird oral appliziert. Daten der Zulassungsstudie zu Duvelisib bei der CLL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Duvelisib bei der CLL							
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵
Flinn [5]	nach mindestens 1 Vortherapie	Ofatumumab	Duvelisib	319	45 vs 74	9,9 vs 13,3 0,52 ⁷ p < 0,0001	
Dossier	nach mindestens 2 Vortherapien	Ofatumumab	Duvelisib	196	39 vs 79	9,1 vs 16,4 0,40 ⁷ p < 0,0001	46,9 vs 46,3 ⁸ n. s.
¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant;							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Duvelisib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem Therapiestandard. Allerdings steht mit Acalabrutinib jetzt ein zweiter, zugelassener BTK-Inhibitor zur Verfügung.</p>	<p>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 Chemo-Immuntherapie 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.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie DUO zum Vergleich von Duvelisib versus Ofatumumab. Die Rekrutierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Finaler Datenschnitt der RCT-Phase war der 19. Mai 2017, der finale Datenschnitt für die Analyse der Gesamtüberlebenszeit erfolgte am 22. Januar 2021.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].</p> <p>Eine durchgehende <i>Pneumocystis-jirovecii</i>-Prophylaxe war obligater Bestandteil der Begleitmedikation.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patient*innen mit CLL. Die Gesamtüberlebenszeit im Duvelisib-Arm war gegenüber Ofatumumab nicht verlängert.</p> <p>Allerdings war ein Wechsel aus dem Ofatumumab-Arm (Crossover, Switching) in einer separaten Folgestudie möglich. Dadurch kann ein möglicher Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden. Eine detaillierte Darstellung der Postprogressionstherapie für Patient*innen mit >2 Vortherapien fehlt im Dossier.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Duvelisib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Duvelisib-Arm war das progressionsfreie Überleben gegenüber dem Ofatumumab-Arm statistisch signifikant verlängert (16,4 Monate vs 9,1 Monate). Der Hazard Ratio betrug 0,40.</p>	<p>Im Vergleichsarm der Studie DUO haben alle Personen, unabhängig von der Vortherapie, den Anti-CD-20-Antikörper Ofatumumab 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</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In DUO war die Rate hämatologischer Remissionen im Duvelisib-signifikant höher als im Ofatumumab-Arm (79 vs 39%). Komplette Remissionen wurden nicht erzielt.	zum Nachweis des Zusatznutzens von Duvelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.
	<p>4. 3. 2. 3. Symptomatik</p> <p>Charakteristisch für die progrediente CLL sind B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtabnahme). Das Symptom Nachtschweiß wurde durch Duvelisib bei 23 von 24 Patient*innen verbessert (96%).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität wird bei CLL-Patient*innen wesentlich durch die B-Symptomatik beeinträchtigt. Dazu kommt die psychische Belastung durch das Wissen um die Leukämie. In der Zulassungsstudie wurde Lebensqualität zusätzlich mittels des EQ-5D-VAS erfasst. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Das Symptom Fatigue wurde mittels des Fragebogens FACIT-F erfasst. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag nach der Auswertung im Dossier für die Patient*innen mit ≥ 2 Vortherapien im Duvelisib- höher als im Ofatumumab-Arm mit 88 vs 55%, ebenso in der Gesamtstudie mit 87 vs 48% [5]. Hier sind allerdings die unterschiedlich langen Erfassungszeiträume zu berücksichtigen.</p> <p>Am häufigsten traten Neutropenie (30%), Diarrhoe (15%), Pneumonie/Pneumonitis (14%), Anämie (13%), Kolitis (12%) und Thrombozytopenie (8%) auf. 60% der Patient*innen mit Kolitis oder Pneumonitis erhielt Glukokortikoide zur Beherrschung dieser immunvermittelten Nebenwirkung.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag ebenfalls höher im Duvelisib-Arm mit 31 vs 7%.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG beschränkt sich auf formale Aspekte. Eine inhaltliche Bewertung der Ergebnisse liegt nicht vor.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Duvelisib hat bei CLL-Patient*innen nach >2 Vortherapien eine höhere Wirksamkeit als Ofatumumab in Bezug auf die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben. Ein positiver Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht dokumentiert, allerdings aufgrund von Crossover auch methodisch nicht ausreichend analysiert.</p> <p>Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Vortherapie</u></p> <p>Die Vortherapie dieser in den Jahren 2014 und 2015 durchgeführten Zulassungsstudie DUO entspricht nur noch bei wenigen Patient*innen dem Stand von 2022. Heute hat die große Mehrzahl der Patient*innen mindestens eine Therapie mit einem BTK- und/oder einem BCL2-Inhibitor sowie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten. Die ausschließlich chemotherapeutische Vorbehandlung ist eine Ausnahme. Die veränderte Vortherapie führt zu einer Selektion resistenter CLL-Zellen, die heute nach mehreren Vortherapien auch molekulargenetisch charakterisiert werden sollten.</p> <p><u>Vergleichstherapie</u></p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da Ofatumumab Anfang 2019 vom deutschen Markt genommen wurde, ist diese Option nicht in unsere aktuellen Therapieempfehlungen aufgenommen [1, 2] und nicht als Vergleichstherapie geeignet.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Der erste zugelassene, selektive Inhibitor der Delta-Isoform der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3Kδ) war Idelalisib. Nachdem Zwischenergebnisse aus drei laufenden Studien im Zwischenergebnis eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle unter Idelalisib zeigte, wird jetzt eine antibiotische Prophylaxe für <i>Pneumocystis jirovecii</i> und die regelmäßige Überprüfung auf Infektzeichen, insbesondere Zeichen einer CMV-Infektion, empfohlen. Dies wurde auch bei DUO für Duvelisib umgesetzt.</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist hoch. Im Vordergrund stehen Infekte. Eine Besonderheit sind immunvermittelte Nebenwirkungen, vor allem Kolitis und Pneumonitis. Sie machen ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement erforderlich, ggf. auch die zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden. Auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war hoch.</p> <p>Duvelisib ist eine mögliche Option bei Patient*innen mit refraktärer/rezidivierter CLL. Hier gibt es einen ungedeckten medizinischen Bedarf. Inwieweit er durch Duvelisib gedeckt werden kann, ist unklar.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Duvelisib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2020. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html>
3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>
4. Robert - Koch Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) Krebs in Deutschland 2013 - 2014, 11. Auflage 2017; 40 – 47, 2017
5. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M et al.: The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood 132:2446-2455, 2018. DOI: [10.1182/blood-2018-05-850461](https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-850461)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Duvelisib (D-785)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Juni 2022

von 13:45 Uhr bis 14:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Secura Bio Limited:**

Herr Prof. Dr. Schönermark

Frau Dr. Kleinesudeik

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Bindig

Frau Hüfner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Schmidt

Frau Dr. Yusufi

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Ponn

Frau Dr. Pfitzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Frau Hülsmann

Herr Lorenz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Arnold

Frau Merens

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr PD Dr. Held

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmende des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller:**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:45 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu unserer Anhörung und möchte mich zuerst dafür entschuldigen, dass wir eine Viertelstunde später beginnen. Wir haben seit heute Morgen um 10 Uhr Anhörungen, die leider Gottes etwas länger gedauert haben, als wir das in der Planung vorgesehen hatten. Bitte sehen Sie uns das nach.

Ich möchte mich zunächst bei Ihnen vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Herr Professor Hecken kann heute nicht anwesend sein, sodass ich ihn bei dieser mündlichen Anhörung vertrete. Es geht um den Wirkstoff Duvelisib, eine Monotherapie zur Behandlung der rezidierten und refraktären chronischen lymphatischen Leukämie nach mindestens zwei vorherigen Therapien. Derzeit ist das Mittel, wie Sie alle wissen, außer Vertrieb. Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Stellungnahme des IQWiG vom 28. April 2022.

Schriftliche Stellungnahmen haben eingereicht: der pharmazeutische Unternehmer Secura Bio Limited, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, die DGHO, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AstraZeneca, BeiGene Germany, Bristol-Myers Squibb, Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, sind wir gehalten, ein Wortprotokoll zu führen und müssen deshalb formell die Anwesenheitsliste feststellen, die heute ziemlich lang ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer sollten anwesend sein Herr Professor Schönermark und Frau Dr. Kleinesudeik, von der AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr PD Dr. Held, von der DGHO Herr Professor Stilgenbauer und Herr Professor Wörmann, von Lilly Deutschland Frau Bindig und Frau Hüfner, von Bristol-Myers-Squibb Frau Schmidt und Frau Dr. Yusufi, von MSD Sharp & Dohme Frau Ponn und Frau Dr. Pfitzer, von BeiGene Herr Lorenz und Frau Hülsmann,

(Herr Lorenz, BeiGene: Frau Hülsmann ist nicht da, aber Herr Lorenz ist anwesend.)

von AstraZeneca Frau Arnold und Frau Merens, und Herr Bussilliat vom vfa ist seit heute Morgen schon dabei. Habe ich jemanden vergessen? – Das ist nicht erkennbar.

Wie immer beginnen wir die Anhörung mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Ich nehme an, das machen Sie, Herr Professor Schönermark. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Secura Bio): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Verehrte Damen und Herren des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich danke für die Einladung zur heutigen Anhörung. Mein Name ist Matthias Schönermark, und ich vertrete heute zusammen mit meiner Kollegen, Frau Dr. Lara Kleinesudeik, den pharmazeutischen Unternehmer Secura Bio in den Anhörungen zum Wirkstoff Duvelisib.

Wir haben die besondere Situation, dass das Präparat Copiktra, dem am 19. Mai 2021 die Zulassung für die Anwendungsgebiete Drittlinie des folliculären Lymphoms und Drittlinie in der chronisch lymphatischen Leukämie erteilt wurde, inzwischen wieder vom Markt genommen wurde. Um es genauer zu sagen: Copiktra wurde nie effektiv gelauncht, es wurde keine einzige Packung verkauft und auch kein Patient behandelt. Dies gilt für alle Länder des europäischen Wirtschaftsraumes, einschließlich Großbritannien. In der Indikation CLL ist Duvelisib weiterhin in den USA erhältlich. Die Zulassung für das folliculäre Lymphom wurde Ende 2021 in den USA zurückgezogen.

Unser Auftrag ist es, das Nutzenbewertungsverfahren formal korrekt zu Ende zu bringen und Ihnen für mögliche Fragen zur Verfügung zu stehen. Das Besondere an Duvelisib ist, dass der Phosphatidylinositol-3-Kinasehemmer nicht nur die Delta-Isoform der PI3K, die für die

Entwicklung und Funktion von B-Zellen von zentraler Bedeutung und beim B-Zelllymphom häufig überaktiv ist, blockiert, wie etwa der erste Vertreter dieser Substanzklasse Idelalisib, sondern dass auch die Gamma-Isoform blockiert wird. Dieser wird eine inhibierende Wirkung auf CD4-positive T-Zellen und Makrophagen in der Tumormikroumgebung zugerechnet und damit eine potenzierende spezifische Inhibitionswirkung auf die entarteten B-Zellen.

Für die Indikation Drittlinie CLL wurde die multizentrische zweiarmlige randomisierte offene DUO-Studie der Phase III durchgeführt, in der die Effektivität und Sicherheit von Duvelisib gegen den CD20-Antikörper Ofatumumab getestet wurde. Für die Indikation refraktäres follikuläres Lymphom wurde die multizentrische einarmige offene DYNAMO-Studie der Phase II ohne Vergleichsarm durchgeführt. Die Ergebnisse beider Studien haben zur Zulassung des Wirkstoffs durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA geführt, die den Nutzen von Duvelisib auf der Basis der jeweiligen Studienergebnisse festgestellt hat.

Das IQWiG hat die Studiendaten in keiner der beiden Indikationen zur Bestimmung eines Zusatznutzens herangezogen, sodass sowohl bei der chronisch lymphatischen Leukämie als auch beim follikulären Lymphom kein Zusatznutzen anerkannt wurde.

Bei der CLL ist durch die Marktrücknahme von Ofatumumab seitens des pharmazeutischen Unternehmens Novartis der Komparator sozusagen weggebrochen, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie auch nicht mehr zumindest teilweise getroffen wurde. Beim follikulären Lymphom liegen keine vergleichenden Daten vor, die eine Einordnung des Therapieeffektes im Vergleich zu einer zVT ermöglicht hätten. Insofern schließt sich der pharmazeutische Unternehmer der Einschätzung des IQWiG an und akzeptiert die vorliegenden Dossierbewertungen.

Duvelisib trifft, um ein Bonmot des ehemaligen Bundeskanzlers Helmut Kohl etwas abzuwandeln, sozusagen die Ungnade der späten Geburt. Es ist nicht gelungen, den Stellenwert dieses hochinteressanten pharmakologischen Moleküls, das wie erwähnt eine doppelt inhibierende PI3K-Wirkung besitzt, in der Therapiekaskade der vorliegenden Indikation einzuordnen. Dass es sich um ein hochdynamisches Therapiefeld handelt, zeigen allein 18 Nutzenbewertungsverfahren in den letzten acht Jahren, in denen sich die Therapie sowohl von CLL als auch von FL dank moderner und spezifischer Wirkstoffe dramatisch und zum großen Vorteil für die Patienten weiterentwickelt hat.

Deshalb hat das pharmazeutische Unternehmen Secura Bio die strategische Entscheidung getroffen, Duvelisib in den vorliegenden Indikationen vom Markt zu nehmen bzw. es nicht einzuführen. Stattdessen konzentriert man sich jetzt in der Forschung und Entwicklung auf hämatookologische Nischen, in denen der therapeutische unmet need besonders hoch ist.

So möchte ich abschließend erwähnen, dass beim ASH-Meeting Ende letzten Jahres eine Forschungsgruppe, geleitet von Jonathan Brenner aus Columbus, Ohio, sehr ermutigende Ergebnisse aus einer Studie vorgestellt hat, in der Duvelisib beim refraktären bzw. rezidivierenden peripheren T-Zelllymphom eingesetzt wird. Hierbei handelt es sich um eine sehr schwere und letztendlich bisher unbeherrschbare klinische Situation eines aggressiven Lymphoms, bei dem die mediane Überlebenszeit kürzer als sechs Monate ist. Die hierfür bisher zugelassenen Therapieoptionen zeigten in Studien nur sehr eingeschränkte Ansprechraten mit einer ORR kleiner 30 Prozent.

Duvelisib hat am 3. Oktober von der FDA den Orphan Status für die Behandlung von Patienten mit rezidivierendem bzw. refraktärem T-Zelllymphom bekommen. In der Open Label multizentrischen parallelen Kohorten-Phase II-Studie PRIMO zeigen die ersten Ergebnisse aus der Dosisfindungsphase eine Overall Response Rate von 54 bzw. 35 Prozent, abhängig von der Dosierung.

Zusammengefasst verhandeln wir heute über einen Wirkstoff, der in den vorliegenden Indikationen nicht bzw. nicht mehr zur Verfügung steht und auch in Deutschland nie stand. Aber ich bin sicher und gebe auch der Zuversicht des pharmazeutischen Unternehmers

Ausdruck, dass Duvelisib in nicht allzu ferner Zukunft hier wieder in einer anderen Indikation als dringend benötigte Therapieoption verhandelt wird. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Schönermark, für diese Stellungnahme. – Ich habe eine Frage an die Kliniker: Es handelt sich in diesem Anwendungsgebiet um Patientinnen und Patienten, die bereits zwei oder mehr Vortherapien erhalten haben. In Ihrer schriftlichen Stellungnahme gehen Sie darauf ein, dass die Vortherapien in der Studie DUO die heutige klinische Situation vor dem Hintergrund zwischenzeitlich neuer Therapieoptionen in dieser Indikation nicht mehr abbilden, also eine Vergleichbarkeit mit der heutigen Realität nicht mehr gegeben ist. Inwieweit halten Sie eine sinnvolle Interpretation der Studiendaten eventuell dennoch für möglich? Das schließt an die Stellungnahme von Herrn Professor Schönermark an, die er eben abgegeben hat. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich kurz zusammenfassen, was wir in der Stellungnahme etwas ausführlicher gesagt haben. Wir sehen inzwischen klar einen ungedeckten medizinischen Bedarf bei CLL-Patienten, die zum Beispiel mit BTK-Inhibitor und danach BCL-2-Inhibitor oder in anderer Reihenfolge vorbehandelt worden sind. Was wir in der Stellungnahme formuliert haben, ist: Das ist nach diesen Vortherapien nicht mehr exakt dasselbe Patientenkollektiv wie bei Erstdiagnose. Diese Patienten sind grob gesagt, zehn Jahre älter als bei Erstdiagnose. Das Erstdiagnose-Alter liegt schon bei über 70 Jahren. Das heißt, wir haben dann über 80-jährige Patienten. Das kann man genetisch sehr gut nachweisen, und Herr Stilgenbauer mag das vielleicht gleich ergänzen, weil das ein Teil seiner Arbeit ist. Nach diesen Vortherapien ist die CLL biologisch genetisch anders, als wir das bei Erstdiagnose sehen. Deshalb haben wir das so vorsichtig formuliert. Es ist nicht mehr dieselbe Erkrankung, aber es bleibt ein ungedeckter medizinischer Bedarf.

Insofern haben wir grundsätzlich eine hohe Sympathie für Arzneimittel, die in dieser Situation eingesetzt werden können und genau diese Lücke füllen. Aber durch die Dynamik der Studien der letzten Jahre ist das nicht mehr die Ausgangssituation für Copiktra oder Duvelisib. Das ist in einem anderen Setting getestet worden. Insofern gibt es immer eine hohe Unsicherheit bezüglich der Aussagefähigkeit der Daten. – Vielleicht darf ich direkt an Herrn Stilgenbauer weitergeben, Herr Zahn, wenn Ihnen das recht ist. Er war auch Letztautor der Zulassungsstudie von Duvelisib.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sehr gerne. – Herr Professor Stilgenbauer, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Vielen Dank. – Herr Wörmann hat es schon perfekt geschildert. Die Studie DUO hat 2014 begonnen, zu rekrutieren. Sie war zu dieser Zeit sicherlich eine valide Studie in ihrer Aufsetzung und Durchführung. Allerdings sind wir Opfer des dramatischen medizinischen Fortschritts bei der CLL und bei vielen malignen Erkrankungen geworden. Die Standardtherapien, die bei der Studienpopulation als Vortherapie angewendet wurden, und auch die Vergleichstherapie sind heute nicht mehr repräsentativ.

Dennoch sind wir, wie Professor Wörmann ausführt, in der CLL-Patientenpopulation mit zwei Vortherapien in einer klinisch schwierigen Situation. Wir haben letztlich keine auf aktueller Studienbasis mit hoher Evidenz versehene Standardtherapie. Die Patienten haben heute zwar nicht mehr standardmäßig die Chemoimmuntherapie als Vortherapie wie in der DUO-Studie, aber die hochwirksamen neuen Optionen eines BTK-Inhibitors und eines BCL-2-Inhibitors.

Nach diesen beiden Linien, egal in welcher Reihenfolge, befinden wir uns in einem relativ evidenzarmen Raum, nenne ich es einmal, in dem hochinteressante, aber immer noch experimentelle Optionen wie die Car-T-Zelltherapien, wie spezifische Antikörper oder neue kleine Moleküle in klinischen Studien geprüft werden, aber nicht für die Routineversorgung der Patienten verfügbar sind. Von daher sind zugelassene oder ehemals zugelassene

Substanzen wie Duvelisib für diese Patienten von klinischem Wert, wenn auch im heutigen Therapiekontext mit mangelhafter Evidenz versehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Stilgenbauer. – Es liegen zwei Wortmeldungen vor, zunächst Frau Pitura von der KBV und dann Frau Ludwig vom GKV-SV. Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich ebenfalls an die Kliniker und schließt an die Frage von Herrn Zahn an. Es geht um die zweckmäßige Vergleichstherapie. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die festgelegte zVT grundsätzlich dem Therapiestandard entspricht, nur dass bei BTK-Inhibitoren jetzt zwei zugelassene Arzneimittel zur Verfügung stehen, also neben Ibrutinib auch Acalabrutinib. Den in der Studie eingesetzten Komparator Ofatumumab bezeichnen Sie als keine geeignete Vergleichstherapie. Der Wirkstoff ist nicht Bestandteil Ihrer aktuellen Therapieempfehlung, da er vom deutschen Markt genommen wurde.

Weiterhin schreiben Sie in Ihrer Stellungnahme, dass die Bildung von vier Subgruppen praxisfern ist und Sie den Einsatz von PI3K-Delta erst im Rezidiv oder bei refraktären ... (akustisch unverständlich – Tonstörung) nach Einsatz von BTK- und BCL-2-Inhibitoren empfehlen. Könnten Sie bitte darauf genauer eingehen? Wäre die erste Subgruppe Patienten, die noch keinen BCL-2-Inhibitor erhalten haben in der fortgeschrittenen Therapielinie verzichtbar, oder wie war die Aussage gemeint, dass die vier Subgruppen praxisfern sind? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Pitura. – Herr Professor Wörmann, Sie haben die Hand erhoben, oder ist das noch das alte Zeichen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das ist ein neues Zeichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wunderbar. Dann haben Sie das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht um das, was ich gerade versucht habe, auszuführen, dass wir heute sowohl von der Wirksamkeit als auch von der Verträglichkeit von BTK-Inhibitoren und BCL-2-Inhibitoren überzeugt sind, dass wir die in der Erst- und Zweitlinientherapie einsetzen. Es wird gerade getestet, ob die Kombination der beiden vielleicht sogar besser wäre. Wegen der hohen Wirksamkeit, aber auch wegen der hohen Nebenwirkungsrate der BI-Inhibitoren haben wir formuliert, dass wir den ungedeckten medizinischen Bedarf erst bei den Patienten sehen, die refraktär auf die beiden Vortherapien sind und diese nicht mehr früher einsetzen würden, sowohl was die Wirksamkeit, als auch was die Daten angeht, aber auch was die Verträglichkeit angeht.

Sie haben wahrscheinlich gesehen, dass die Rate von Nebenwirkungen bei Duvelisib bei 88 Prozent liegt. Das ist schon eine heftige Zahl. Das heißt, wir hätten das in dieser Reihenfolge gesehen, und deshalb denken wir, dass die ersten drei von Ihnen formulierten Untergruppen nicht unserer Realität entsprechen. Wir würden nicht bei einem Patienten ohne BCL-2-Inhibitor- oder ohne BTK-Inhibitor-Vortherapie jetzt bereits in diese neue Therapiestrategie hineingehen. Das wollten wir damit ausdrücken. Wir können das gerne noch vertiefen, aber ich hoffe, dass das nachvollziehbar ist. Es gibt bessere Evidenz für die anderen Medikamente, auch von der Verträglichkeit her würden wir das als überlegen ansehen.

Der letzte Punkt: Wenn wir im letzten Punkt für Sie patientenindividuelle Therapie definiert haben – das entspricht auch dem, was wir in einer früheren Beratung als gutachterliche Expertise unterbreitet haben –, ist es schwierig, jetzt einen Vergleichsarm zu haben, der als solcher nicht der Realität entsprechen kann, weil in Deutschland nicht verfügbar. Deshalb ist Ofatumumab raus, und das war das, was wir damit ausdrücken wollten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ist damit die Frage beantwortet, Frau Pitura?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Dann Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich habe eine oder vielleicht sogar zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, erst einmal bezüglich dieser AV-Meldung. Würden Sie sagen, dass Duvelisib in den jetzt zugelassenen Indikationen in Deutschland noch einmal zugelassen oder verfügbar sein wird? Oder können wir damit rechnen, dass es erst – Sie sprachen eben von neuen Anwendungsgebieten – verfügbar sein wird, wenn neue Anwendungsgebiete hinzukommen?

Herr Prof. Dr. Schönermark (Secura Bio): Das ist eine verfahrenstechnische Frage, die noch nicht abschließend geklärt ist. Die Zulassung für beide Indikationsgebiete besteht noch, sowohl für die CLL als auch für das folliculäre Lymphom. Das Medikament ist nicht erhältlich. Es ist noch nicht entschieden, ob ähnlich wie in den USA zumindest beim folliculären Lymphom die Zulassung zurückgegeben und gestrichen wird. Es ist allen klar, dass, wenn die europäische Zulassung bestehen bleibt, bei Einführung des Wirkstoffs für die PDCL die Verfahren sozusagen wieder aufwachen. Aber ansonsten ist jetzt aus verfahrenstechnischen Gründen zunächst die Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zu finalisieren. Dann wird ganz formal die Opt-out-Regelung in Anspruch genommen, damit es in der Aktenlage alles seine Richtigkeit hat, und dann wird man weitersehen. Aber die Entscheidung ist seitens des Unternehmens noch nicht getroffen worden, wie man mit der Zulassung für die jetzigen Indikationsgebiete umgehen wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Schönermark. – Ist damit die Frage beantwortet, Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ja. Ich habe noch eine weitere Frage, wenn ich darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich.

Frau Dr. Ludwig: Die Frage geht auch an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Studie DUO traten im Duvelisib-Arm relativ viele Todesfälle auf. Ich würde gerne nach den Todesursachen im Duvelisib-Arm fragen, welche Todesursachen vorlagen. Können Sie uns dazu etwas sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Schönermark, bitte.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Secura Bio): Ich kann Ihnen dazu nicht so viel sagen. Ich schaue einmal auf die Kachel meiner Kollegin.

Frau Dr. Kleinesudeik (Secura Bio): Ich kann Ihnen dazu leider auch nichts sagen. Wir können Ihnen aber gern im Nachgang mehr Informationen zu den Todesfällen zukommen lassen, wenn Sie daran Interesse haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Weitere Fragen, Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ich habe noch eine Frage an die klinischen Stellungnehmer. Herr Wörmann hat eben über das Nebenwirkungsprofil gesprochen und damit die Einordnung. Da wäre die Frage, wie Sie das Nebenwirkungsprofil – – Wenn ich das richtig verstanden habe, wird das im Vergleich zu Ibrutinib und Venetoclax bzw. überhaupt den BTK-Inhibitoren deutlich schlechter eingeschätzt. Auch wegen des Nebenwirkungsprofils sehen Sie den Stellenwert, wenn überhaupt in einer späteren Linie. Habe ich das so richtig verstanden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Stilgenbauer hat sich dazu gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Entschuldigung, das war noch auf die Frage vorher.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann können Sie gleich auf beide antworten. Das wäre gut.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Letztlich ist die Antwort auf beide Fragen relativ analog. Ja, numerisch waren die Todesfälle in der DUO-Studie im Duvelisib-Arm mehr, was aber daran lag, dass die Patientinnen und Patienten wesentlich länger auf der Duvelisib-Therapie als kontinuierlicher Therapie blieben, die letztlich auch wirksamer war und die Ofatumumab-

Therapie wegen mangelnder Wirksamkeit oft vorzeitig beendet wurde und andere Nachfolgetherapien gegeben wurden, dass die Todesfälle, die dann sicherlich im weiteren Verlauf formal auch auftraten, nicht diesem Studienarm zugeordnet wurden. Das ist letztlich vielleicht eine nicht ganz eindeutig zu beurteilende Situation. Therapiebedingte Todesfälle sind im Duvelisib-Arm nicht mehr oder in unvertretbarem Ausmaß gewesen.

Zu Ihrer anderen Frage: Ja, es gibt nur begrenzt Studien, die diesen neudeutsch Head-to-Head-Vergleich eines PI3K-Inhibitors und eines BTK-Inhibitors führen, eigentlich nur eine Studie mit anderen Substanzen als die, die wir hier diskutieren. Wenn man die Gesamtdatenlage betrachtet, ist es so, dass die Substanzklasse der PI3K-Inhibitoren, insbesondere Delta und Gamma Delta, im Vergleich zu BTK-Inhibitoren und BCL-2-Inhibitoren ein nicht nur qualitativ, sondern auch kategoriell anderes Nebenwirkungsspektrum haben, im Cross-study-Vergleich auch bei geringerer Wirksamkeit, sodass es wirklich eine nachgeordnete Option darstellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Stilgenbauer. – Ist die Frage beantwortet, Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen?

Herr Prof. Dr. Schönermark (Secura Bio): Herr Zahn, wenn ich kurz ergänzen darf?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich, gerne.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Secura Bio): Ich möchte kurz erwähnen, dass das wahrscheinlich ein Klasseneffekt ist. Das haben auch die Diskussionen zu Idelalisib gezeigt, dass das bei den PI3K-Inhibitoren eine ganz andere Schießklasse ist als bei BTK oder BCL. Es ist kein Duvelisib-isoliertes Phänomen, sondern, ich glaube, das ist mit den Idelalisib-Daten vergleichbar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Herr Professor Schönermark, dann haben Sie die Gelegenheit, diese kurze Diskussion zusammenzufassen. Auf jeden Fall haben Sie für diese Anhörung sozusagen das letzte Wort. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Secura Bio): Vielen Dank, Herr Zahn, und an alle Anwesenden. Ich glaube, es ist deutlich geworden, dass die Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers, in dieser Indikation das Duvelisib nicht zur Verfügung zu stellen, nachvollziehbar und richtig ist. Deshalb richtet sich der Blick nach vorn auf die peripheren T-Zelllymphome, die außerordentlich aggressiv sind und bei denen der ungedeckte therapeutische Bedarf noch ausgesprochen hoch ist. Dann hoffen wir und freuen uns, wenn wir uns zu dieser Indikation in diesem Kreise wiedersehen. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie vielen herzlichen Dank, Herr Professor Schönermark, für dieses Schlussstatement. Die Anhörung ist damit beendet. Ich möchte mich bei allen Teilnehmern herzlich bedanken, insbesondere bei den Klinikern, dass Sie uns ausführlich Auskunft gegeben haben. Alles, was hier gesagt wurde, wird, wie Sie alle wissen, sehr genau analysiert und fließt in die weiteren Beratungen ein. Ich bedanke mich bei Ihnen allen recht herzlich. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14:11 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-104-z Duvelisib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Duvelisib

[zur Behandlung der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Allogene Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

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 (Beschlüsse vom 16. Mai 2019)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Duvelisib L01EM04 Copiktra®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien. (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.)
Zytostatische Wirkstoffe	
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve.
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Acalabrutinib L01XE51 Calquence®	Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	Imbruvica als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4).
BCL-2-Inhibitoren	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), <ul style="list-style-type: none"> - die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. - die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.
Anti-CD-20-Antikörper	
Rituximab L01XC02 MabThera®	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.
Glucocorticoide	
Prednisolon H02AB06 Dermosolon®	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> - Chronisch lymphatische Leukämie (DS e)
Prednison H02AB07 Cutason®	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> - Chronisch lymphatische Leukämie

Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome

Bendamustin L01AA09 Levact®	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Cytarabin L01BC01 ARA-cell®	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 ETOPOPHOS®	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-104-z (Duvelisib)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 9. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	11
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	28
Referenzen.....	31

Abkürzungsverzeichnis

A	Alemtuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	Bendamustin
CHOP	cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone
Clad	Cladribine
CLB	Chlorambucil
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisone
Duv	Duvelisib
ECRI	ECRI Guidelines Trust
F	Fludarabine
FC	fludarabine with cyclophosphamide
FCR	Fludarabine–cyclophosphamide–rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with obinutuzumab
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
Ibr	Ibrutinib
IbrBR	Ibrutinib plus bendamustin rituximab
IdeBR	Idealisib plus bendamustin rituximab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab
Ofa	Ofatumumab
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progressionsfreies Überleben
QoL	Quality of life
R/R	Relapsed/refractory
RCIb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with rituximab
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	small lymphocytic lymphoma
TRIP	Turn Research into Practice Database
VR	Venetoclax rituximab
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Vorbehandelte CLL bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Chronische lymphatische Leukämie (CLL) durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, CCO, ECRI, ESMO, G-BA, GIN, NCCN, NCI, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 17.07.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 23.03.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 519 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse

G-BA, 2021 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach mindestens 1 Vorbehandlung) vom 5. August 2021.

Anwendungsgebiet

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
 - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
 - Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
 - Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR);

unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

- Ibrutinib

oder

- Idelalisib in Kombination mit Rituximab

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat)

c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Ibrutinib,
 - Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
 - Venetoclax in Kombination mit Rituximab,
 - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
 - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),

- Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR),
 - Ibrutinib in Kombination mit BR und
 - Best-Supportive-Care;
- unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

Ausmaß des Zusatznutzens

a1) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber Idelalisib in Kombination mit Rituximab:

- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

c1) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

c2) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) vom 16. Mai 2019

Anwendungsgebiet

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL),

- die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

a) Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)

Anwendungsgebiet

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

- Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

a1) Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

a2) Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

- Ibrutinib
oder
- Idelalisib + Rituximab
oder
- Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum

Beschluss vom 16. März 2017 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei CLL).

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, vorangehende Therapie erhalten haben.

Hinweis: Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt angezeigt.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Idelalisib oder Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

(...)

G-BA, 2016 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 – Idelalisib.

Anwendungsgebiet

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Teilpopulation 1a

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Teilpopulation 1b

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Chen PH et al., 2019 [2].

Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.

Fragestellung

To assesses the relative efficacy of novel targeted agents for the treatment of a relapse or refractory chronic lymphocytic leukemia.

Methodik

Population:

- patients with R/R CLL

Intervention/ Komparator:

- novel targeted agents or conventional regimens

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, LILACS database, the Cochrane collaboration database, and proceedings from major international meetings in hematology and oncology, such as the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2018) and European Hematology Association (EHA 2018). From 1 January 2005 to 6 January 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies included one indirect comparison article and seven RCTs
- The seven included studies investigated the following treatment options: (1) Ibrutinib (Ibr), (2) ibrutinib plus bendamustine rituximab (IbrBR), (3) venetoclax rituximab (VR), (4) idelalisib plus ofatumumab (IdeOfa), (5) idelalisib plus bendamustine rituximab (IdeBR), (6) duvelisib (Duv), (7) bendamustine rituximab (BR), (8) rituximab (R), and (9) ofatumumab (Ofa)

Charakteristika der Population:

Trial Name NCT Number	First Author Published Year	Trial Design	Experimental Arm	Control Arm	Mean Age	Rai Stage > III (%)	Number of Prior Therapies	Del(17p) Mutation (%)
Study 119 (NCT01659021)	Jones, J.A. 2017	OP, RCT Phase III	Idelalisib Ofatumumab ^a (Ide: 150 mg bid po)	Ofatumumab ^b	67.7	63.70%	3 vs. 3	40% vs. 38%
DUO trial (NCT02004522)	Flinn, I.W. 2018	OP, RCT Phase III	Duvelisib (25 mg bid po)	Ofatumumab ^b	69	56%	2 vs. 2	21% vs. 28%
RESONATE (NCT01578707)	Brown, J.R. 2018	OP, RCT Phase III	Ibrutinib (420 mg qd po)	Ofatumumab ^b	66.8	57.30%	3 vs. 2	32% vs. 33%
CR102604 (NCT01973387)	Huang, X. 2018	OP, RCT Phase III	Ibrutinib (420 mg qd po)	Rituximab ^c	63.6	77.70%	2 vs. 2	27.1% vs. 24.1%
HELIOS (NCT01611090)	Chanan-Khan, A. 2016	DB, RCT Phase III	Ibrutinib BR ^d (lbr 420 mg qd po)	BR ^d	63.5	42.50%	2 vs. 2	0% vs. 0%
MURANO (NCT02005471)	Seymour, J.F. 2018	OP, RCT Phase III	Venetoclax R ^e	BR ^d	65.3	18%	2 vs. 2	23.7% vs. 23.6%
TUGELA (NCT01569295)	Zelenetz, A.D. 2017	DB, RCT Phase III	Idelalisib BR ^d (Ide.: 150 mg bid po)	BR ^d	63	45.50%	2 vs. 2	18% vs. 19%

DB: Double blind, OP: Open label, RCT: Randomized control trial, B: Bendamustine, R: Rituximab, Ide: Idelalisib, Ibr: Ibrutinib. ^a Ofatumumab for a total of 12 infusions (300 mg on Day 1, followed by 1000 mg weekly for seven weeks, and then 1000 mg every four weeks for four doses). ^b Ofatumumab for a total of 12 infusions (300 mg on Day 1, followed by 2000 mg weekly for seven weeks, and then 2000 mg every four weeks for four doses). ^c Rituximab: Up to six cycles (total of eight doses administered by intravenous infusion) 375 mg/m² on Day 1 of Cycle 1, 500 mg/m² on Day 15 of Cycle 1 (Weeks 1–4), 500 mg/m² on Day 1 and Day 15 of Cycle 2 (Weeks 5–8), and 500 mg/m² on Day 1 of Cycles 3–6 (Weeks 9–24). ^d Bendamustine 70 mg/m²/day on two consecutive days every 28 days administered intravenously for a maximum of 12 infusions. Rituximab 375 mg/m² on Day 1, then 500 mg/m² every 28 days administered intravenously for a maximum of six infusions. ^e Venetoclax was administered at an initial dose of 20 mg via tablet orally QD, incremented weekly up to a maximum dose of 400 mg during a five-week ramp-up period. Venetoclax will be continued at 400 mg QD from Week 6 (Day 1 of Cycle 1 of combination therapy) onwards up to disease progression (PD) or two years. Rituximab 375 mg/m² on Day 1, then 500 mg/m² every 28 days administered intravenously for a maximum of six infusions.

Qualität der Studien:

- All RCTs were high-quality, phase III trials

Studienergebnisse:

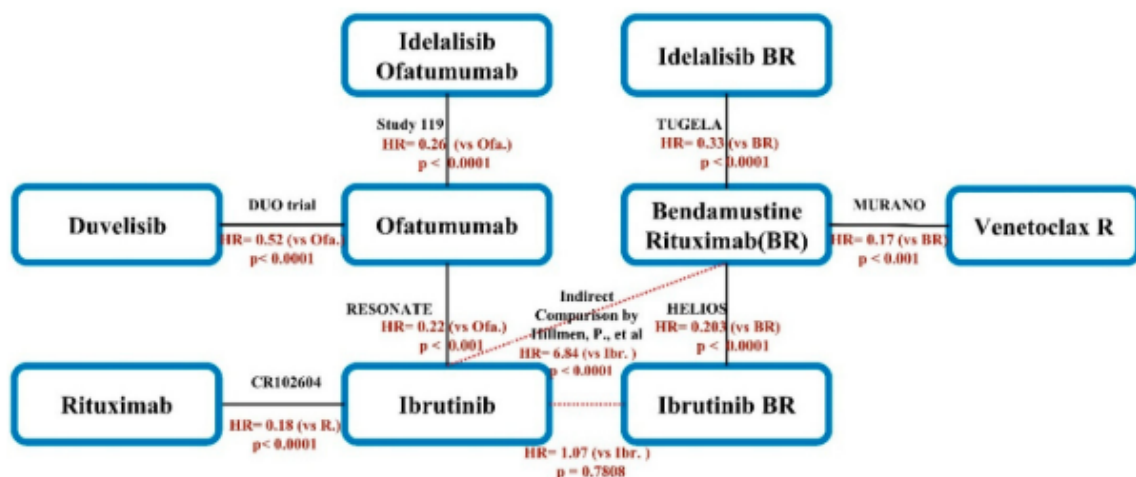


Figure 2. Schematic diagram of the network of evidence used in network meta-analysis (NMA). The black line indicates a direct comparison from RCT. The name of the trial and the published year are noted in black. The hazard ratio of PFS is noted in orange. The red dotted line indicates the individualized indirect comparison data published by Hillmen et al. HR: Hazard ratio, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab, P: P-value.

- PFS: NMA for PFS, in which Ofa was used as the comparator.
 - All treatments were sorted based on their ranking and accompanied by the HR with the 95% CI versus Ofa. With the exception of conventional BR and R, all newly developed novel-targeted-agent-based therapies were significantly more effective than Ofa and reduced the risk of progression or death by more than 48%. In the analysis of overall PFS, Ibr and VR were more effective than the other treatments for patients with R/R CLL. Both of these treatments resulted in a more favorable HR than did Ofa (Ibr: HR, 0.10; 95% CI, 0.07–0.14; VR: HR, 0.10; 95% CI, 0.05–0.21). In other words, treatments with Ibr or VR reduced the risk of disease progression or death by 90% compared to conventional Ofa. Furthermore, the SUCRA value of Ibr was 0.92, showing that the cumulative ranking probability of being the best treatment option

in the network analysis was 92%. VR had an approximate SUCRA value of 0.90, a 90% chance of being the best treatment option.

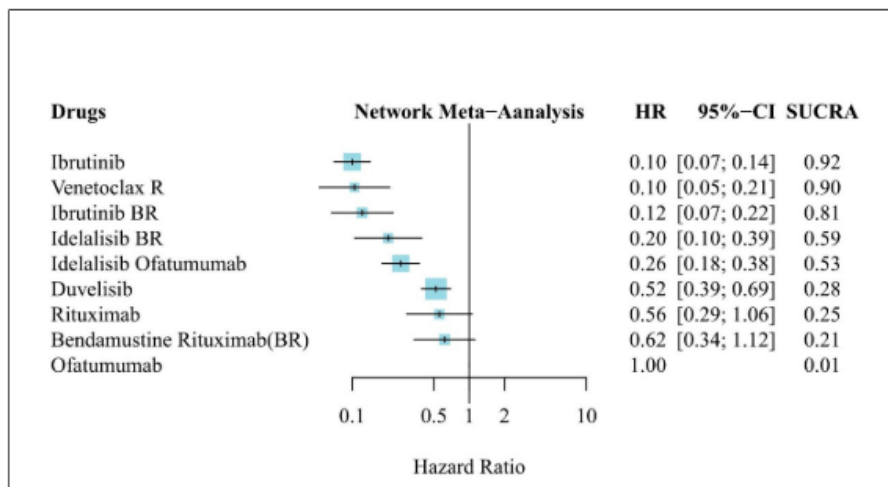


Figure 3. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of PFS in R/R CLL. HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

- OS: NMA for OS, in which ofatumumab was used as the comparator.
 - Only VR (HR, 0.335; 95% CI, 0.112–0.997) and Ibr (HR, 0.361; 95% CI, 0.208–0.627) were significantly more effective than the comparator. VR and Ibr were ranked as the most effective treatments, with similar SUCRA values of 0.85 and 0.84, respectively. The other treatments did not significantly differ from that of Ofa but had a trend toward a greater effectiveness of novel targeted agents, with the median HR ranging from 0.335 to 0.99. However, the median OS among most of the included trials had not yet been reached.

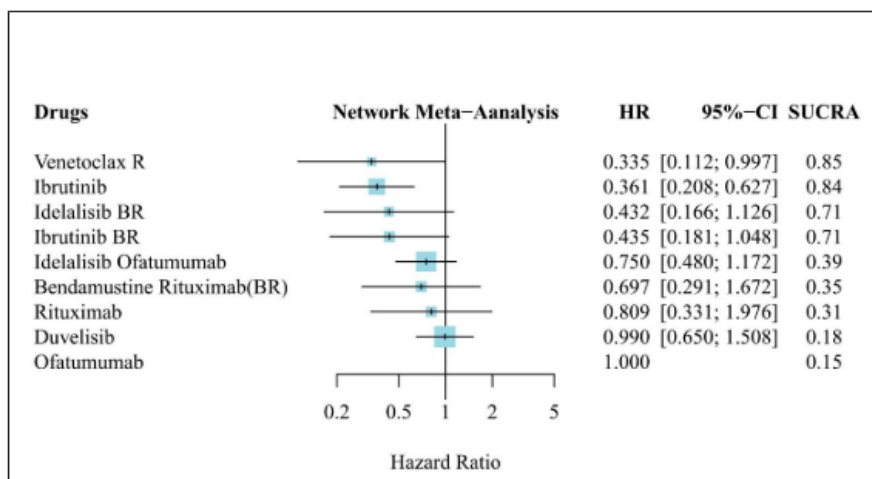


Figure 4. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of OS in R/R CLL. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

- PFS in Patients without del(17p):
 - All of the seven RCTs reported HRs of PFS in del(17p) patients (total, 2021 patients).

- Six of nine treatments resulted in significantly higher PFS than did Ofa. Ibr was ranked as the most effective treatment (HR, 0.09; 95% CI, 0.06–0.15), with a SUCRA value of 0.92. VR treatment was the second-best option based on the SUCRA value (HR, 0.10; 95% CI, 0.05–0.23; SUCRA, 0.87). However, the HR versus Ofa was similar between VR and Ibr in this subgroup analysis of patients with del(17p). This result is consistent with that of the PFS analysis.

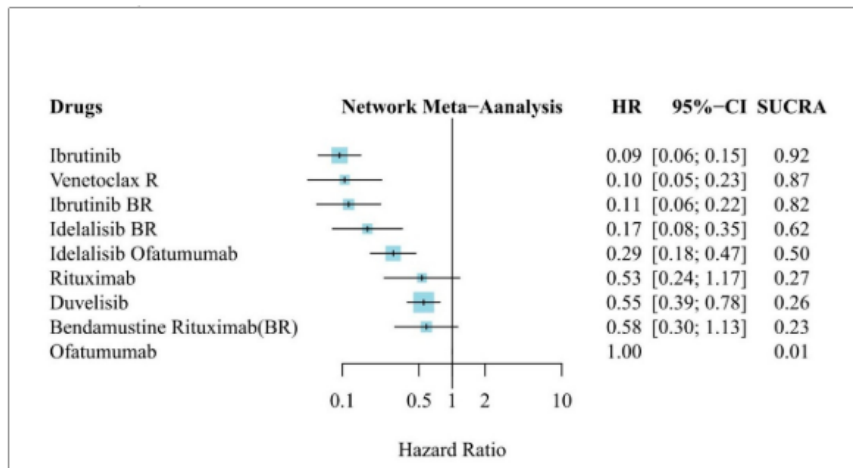


Figure 5. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of PFS in R/R CLL patients without del(17p) mutation. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

- Results of Efficacy Outcome Synthesis: We incorporated the evidence, resulting from our analysis, of the relative treatment effects of PFS and OS.
- The two-dimensional graphs are shown as a scatter plot in Figure 6, illustrating the probability of the best efficacy outcome of PFS and OS for all comparisons. Data are reported by SUCRA values determined by our NMA. Ibrutinib and VR were the most effective treatment options based on PFS and OS.

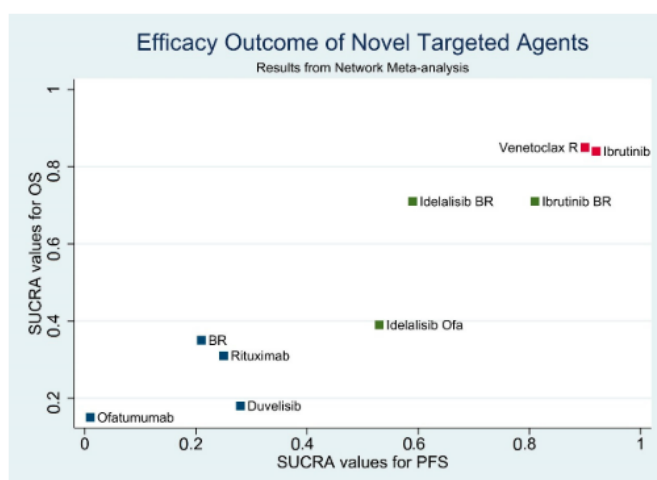


Figure 6. Efficacy outcomes for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in network meta-analysis: Scatter plot. Data are reported by SUCRA values from the results of our network meta-analysis. X-axis, SUCRA values for PFS. Y-axis, SUCRA values for OS. Red nodes indicate the most effective treatment options. Green nodes indicate treatment options more effective than conventional regimens. Navy blue nodes indicate treatment options as effective as conventional regimens. PFS: Progression-free survival, OS: Overall survival, B: Bendamustine, R: Rituximab, Ofa: Ofatumumab, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve.

Anmerkung/Fazit der Autoren

According to our NMA, treatment with each of the novel targeted agents resulted in greater PFS than did traditional R, Ofa, or BR regimens. Both ibrutinib monotherapy and venetoclax rituximab have a high probability of being the most effective treatments for a relapse or refractory chronic lymphocytic leukemia with respect to long-term progression-free survival and overall survival.

Putz A et al., 2018 [10].

Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of BCR pathway inhibitors in relapsed/refractory CLL, we conducted a systematic review and meta-analysis of five randomized controlled trials (1866 patients).

Methodik

Population:

- patients with relapsed or refractory CLL

Intervention/Komparator:

- Ibrutinib vs. Idelalisib

Endpunkte:

- PFS, overall survival (OS), PFS in clinical subgroups, response rates and adverse events (AE)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and ClinicalTrials.gov registry from origin until 13 April 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 randomized controlled trials (1866 patients). The trials investigating ibrutinib enrolled 969 patients, while the trials investigating idelalisib included 897 patients

Charakteristika der Population:

Study (first author, year)	CLL definition	Response definition	Intervention	Comparison	Outcome measures	Study design	Number of randomized patients	Number of dropouts	Accrual period	Subgroup analysis and stratified randomization	ClinicalTrials.gov ID	Population characteristics			
												Age	Sex (% of males)	Number of patients with IGHV mutation	Number of patients with del17p13.1 or TP53 mutation
Byrd, 2014	iwCLL 2008	iwCLL 2008	ibrutinib	Ofatumumab	PFS, ORR, OS, Hematological improvement, Improvement of disease-related symptoms, safety	MC, OL	391	103 (26.3%)	June 2012–April 2013	Yes	NCT01578707	30–88, mean: 66.5	68	NA	127 (32.5%)
Chanan-Khan, 2015	iwCLL 2008	iwCLL 2008	ibrutinib + bendamustine + rituximab	Placebo + bendamustine + rituximab	PFS, AE, ORR, OS, rate of MRD, improvement in hematologic values/disease-related symptoms/patient-reported outcome scores, plasma concentrations of drugs, biomarkers	DB	578	275 (47.6%)	September 2012–January 2014	Yes	NCT01611090	31–86, mean: 63.5	66	101 (17.5%)	Excluded (0%)
Furman, 2014	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Idelalisib + rituximab	Placebo + rituximab	PFS, OS, ORR, CRR, Lymph Node Response Rate, HRQL, safety	MC, DB	220	74 (33.6%)	May 2012–August 2013	Yes	NCT01539512	47–92, mean: 71	65.5	35 (15.9%)	96 (43.6%)
Jones, 2017	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Idelalisib + ofatumumab	Ofatumumab	PFS, ORR, OS, CRR, Lymph Node Response Rate	MC, OL	261	211 (80%)	December 2012–March 2014	Yes	NCT01659021	61–74, mean: 67.6	71	56 (21.4%)	103 (39.5%)
Zelenetz, 2017	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Idelalisib + bendamustine + rituximab	Placebo + bendamustine + rituximab	PFS, ORR, OS, CRR, Lymph Node Response Rate	MC, DB	416	93 (22.3%)	June 2012–August 2014	Yes	NCT01569295	32–83, mean: 63	76	70 (16.8%)	137 (32.9%)

MC: multicenter; DB: double-blind; OL: open-label.

Qualität der Studien:

(B)

	Zelenetz 2017	Jones 2017	Furman 2014	Chanan-Khan 2015	Byrd 2014	
Random sequence generation (selection bias)	+		+	+		
Allocation concealment (selection bias)	+		+	+	+	
Blinding of participants and personnel (performance bias)			+	+		
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	
Other bias					+	

Figure 1. (A) Flowcharts presenting the pipeline of the search and data extraction. Five databases were reviewed separately for both regimens, and a total of five clinical trials were found to be eligible for analysis. Those were provided with a corresponding ClinicalTrials.gov identifier and acronym if available. HTA: health technology assessment. (B) Quality assessment of selected clinical trials. The plus signs indicate low risk of bias while empty spaces show unclear risk.

Studienergebnisse:

- Our study demonstrated that BCR pathway inhibitors significantly prolonged progression-free survival (PFS; pooled HR= 0.24; 95% CI: 0.19–0.30) and overall survival (HR= 0.58; 0.46–0.73) compared with control treatment.
- BCR pathway inhibitors increased the probability of response (RR= 3.54; 95% CI: 1.69–7.41) and decreased the risk of progression (RR= 0.21, 95% CI: 0.13–0.34).
- However, BCR pathway inhibitors increased the risk of grade 3 and 4 adverse events (AEs; RR= 1.25; 95% CI: 1.08–1.44) and serious AEs (RR= 1.32; 95% CI: 1.17–1.50). AEs causing discontinuation (RR= 1.26; 95% CI: 0.88–1.81) or death (RR= 1.06; 95% CI: 0.72–1.57) were not significantly increased.
- Subgroup analysis:
 - In comparison to other treatment modalities, BCR pathway inhibitors were effective regardless of the 17p13.1 deletion status, IGHV gene mutation status, age (older or younger than 65 years old), race (white versus non-white) and gender (female versus male). However, meta-regression showed that ibrutinib had a slight advantage over

idelalisib in Caucasians. Specific subgroups presented varied degrees of statistical heterogeneity

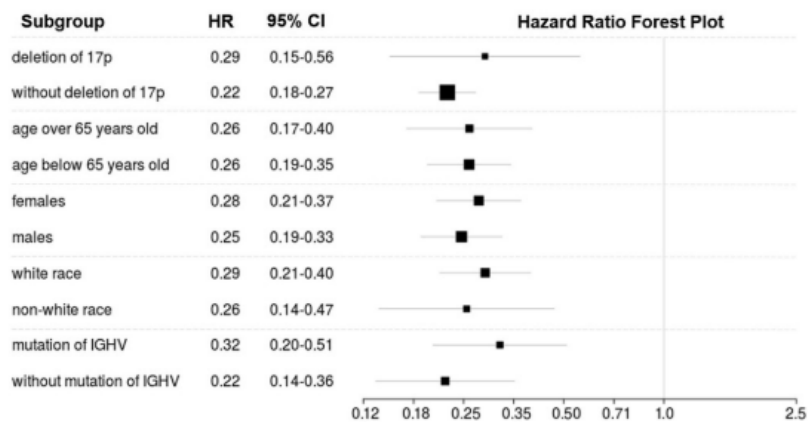


Figure 3. The first plot of random-effect model pooled HRs in the meta-analysis of PFS of clinical subgroups. The application of BCR inhibitors demonstrates significantly improved PFS among all clinical subgroups with no apparent difference between contrary features. Although del17p and mutated IGHV were associated with poorer PFS, the difference was not found to be statistically significant in meta-regression.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, ibrutinib and idelalisib, two novel BCR signaling pathway inhibitors, demonstrate better effectiveness against relapsed or refractory CLL than other examined therapeutic regimens. They result in better PFS, OS and response rates, and are characterized by a good safety profile. Although they are bound to a higher risk of serious AE, they do not significantly increase the risk of AEs causing discontinuation or death. Our results show comprehensively that both drugs should be considered as effective components of treatment regimens in patients with refractory/ relapsed CLL/SLL.

3.4 Leitlinien

AWMF, 2018 [9].

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH)

Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: Langversion 1.0

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche: 2017

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009). Die Evidenzklassifikationen bildeten bei einigen Fragestellungen die Grundlage für eine weitergehende Beurteilung der Evidenz mit GRADE.

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemoimmuntherapie soll einer Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE	Bauer 2012 [90]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ moderate	PFS
⊕⊕⊕⊕ low	TRM
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens
6.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs (mehr als ein Jahr nach dem Ende der Chemotherapie bzw. mehr als zwei Jahre nach dem Ende einer Chemoimmuntherapie kann die Primärtherapie wiederholt werden.
	Starker Konsens
6.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alternativ zur Chemoimmuntherapie kann eine Therapie mit neuen Substanzen (z. B. Ibrutinib) erwogen werden.
	Starker Konsens
6.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Falle eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs mit Nachweis einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Idelalisib-basierte Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) oder mit Venetoclax angeboten werden.
GRADE	Byrd 2014, Furman 2014, O'Brien 2016, Roberts 2015, Stilgenbauer 2016 [96, 162-165]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊕ low	TRM
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens



6.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem frühen Erkrankungsrezidiv oder einer refraktären Erkrankung ohne Deletion-17p oder TP53-Mutation sollte eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Therapie mit einer Idelalisib-basierten Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) angeboten werden.
	Starker Konsens

6.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei einem frühen Erkrankungsrezidiv/refraktärer Erkrankung und Nachweis einer Deletion-17p oder TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib, eine Therapie mit Idelalisib und Rituximab oder Ofatumumab oder mit einer anderen neuen Substanz z. B. Venetoclax, dem Patienten angeboten werden.
GRADE	Byrd 2014, Furman 2014, Roberts 2015, Stilgenbauer 2016 [162-165]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
Nicht berichtet	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

6.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Progress im Rezidiv unter einem Kinaseinhibitor (Ibrutinib/Idelalisib) sollte bei fortbestehender Therapieindikation eine Therapie mit Venetoclax erfolgen. Bei Unverträglichkeit kann auch die Therapieumstellung auf den jeweils anderen Kinaseinhibitor angeboten werden.
	Starker Konsens

6.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL, welche die Kriterien einer Hochrisiko-Erkrankung (Refraktarität/Frühprogress innerhalb von 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie und Nachweis einer Deletion-17p und/oder TP53-Mutation) erfüllt, sollte unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten, bei Ansprechen auf eine Therapie mit Kinaseinhibitoren (Ibrutinib/Idelalisib) oder mit einer anderen neuen Substanz wie

6.17.	Konsensbasierte Empfehlung
	Venetoclax, die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem Patienten besprochen werden. Weitere Indikationen für die Stammzelltransplantation sind Therapieversagen unter Signalwegsinhibitoren in der Rezidivsituation, Therapieversagen unter oder Unverträglichkeit von zwei oder mehr Signalwegsinhibitoren, und die Richter-Transformation. Siehe Kapitel 8 Stammzelltransplantation.
	Starker Konsens

6.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib oder Venetoclax soll erst beendet werden, falls limitierende Nebenwirkungen oder ein Progress auftreten.
	Starker Konsens

Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

8.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei refraktären Krankheitsverläufen bei genetisch definierter Hochrisiko-Erkrankung einer CLL sollte eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.
	Starker Konsens

8.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen unter Ibrutinib oder Idelalisib (mit Rituximab oder Ofatumumab) in der Rezidivsituation sollte (erst nach einem erneuten Salvage-Versuch) eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.
	Starker Konsens

8.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Konditionierung bei Patienten mit responsiver CLL sollte intensitäts-reduziert durchgeführt werden.
	Starker Konsens

8.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Konditionierung bei Patienten mit refraktärer CLL kann mit myeloablativer Konditionierung erfolgen.
	Starker Konsens

8.5.	Konsensbasiertes Statement
EK	Keine Studie konnte bisher einen Vorteil für eine spezifische RIC-Strategie bei der CLL nachweisen. Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien (Busulfan, Treosulfan, Cyclophosphamid) bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung sollten bevorzugt werden.
	Starker Konsens

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein HLA-identischer Geschwisterspender sollte für eine allogene Stammzelltransplantation bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden.
	Starker Konsens

Supportivtherapie und palliative Maßnahmen

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei ausgewählten CLL-Patienten mit vorausgegangenem bakteriellen lebensbedrohlichen Infektionen und einem IgG-Wert im Serum von kleiner 3 g/l sollte eine prophylaktische intravenöse Immunglobulin-Gabe erfolgen.
Empfehlungsgrad B	Die Dosierung richtet sich nach Wirksamkeit und gemessenen IgG-Spiegeln und sollte nicht weniger als 250 mg/kg betragen, die Applikation sollte alle 3-4 Wochen erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low	Ranaani 2008: [382] Infektionen
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Substanzspezifische Hinweise zur obligaten medikamentösen Prophylaxe (z.B. I-delalisib, Alemtuzumab) sollen sorgfältig eingehalten werden
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die durchflusszytometrische Quantifizierung der Helferzellen (CD4-Messung) nach Therapie mit Substanzen mit hoher Lymphopenierate kann zur Einschätzung der Länge der prophylaktischen Therapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

(...)

Schuh AH et al., 2018 [11].

A British Society for Haematology Guideline.

Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia.

Zielsetzung/Fragestellung

The significant developments in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in recent years demand an update of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for CLL (Oscier et al, 2012) with a focus on therapy. The guidance in this

document refers to treatment outside clinical trials. However, the basic principle remains that, wherever possible, treatment of patients with CLL should be delivered within the context of a clinical trial.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger aktueller Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Zusammensetzung des Gremiums nicht im Detail dargestellt. The guideline group was selected to be representative of UK medical experts and patients.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt. Keine Angabe, wie mit Interessenskonflikten umgegangen wurde.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz mittels GRADE.
- Keine Konsensusprozesse dargelegt. Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist teilweise im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recommendations are based on a review of the literature using Medline/Pubmed searches under the heading, chronic lymphocytic leukaemia AND phase III AND (Ibrutinib OR Idelalisib OR Venetoclax OR Obinutuzumab OR Ofatumumab OR Bendamustine OR Rituximab OR Fludarabine OR Cyclophosphamide OR Chlorambucil). Only English language publications from 1 August 2011 to 22 March 2018 were included in the literature search.

LoE

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

GoR

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Recommendations

Management of relapsed or refractory CLL

- Idelalisib with rituximab or ibrutinib monotherapy are the treatments of choice for patients with CLL who are refractory to chemo-immunotherapy, have relapsed after chemoimmunotherapy, or for whom re-treatment with chemoimmunotherapy is inappropriate as defined above. In England, for both ibrutinib monotherapy and idelalisib with rituximab, patients need to meet specific NHS England criteria, based on the respective clinical trial inclusion criteria – see Appendix 1 (GRADE IB).
- The addition of bendamustine to these BCRi is not recommended (GRADE IV).
- Venetoclax in combination with rituximab might also become an option for BCRi naïve patients (Grade IB).
- Re-treatment with chemoimmunotherapy may be considered as an option for fit patients with CLL who relapse after a prolonged remission (GRADE III).
- Venetoclax is the treatment of choice for patients who fail BCRi therapy and is currently funded through the NHS England Cancer Drugs Fund (GRADE III).
- In patients who are otherwise gaining apparent clinical benefit, clinicians should avoid early withdrawal of BCRi (Grade IB).

The role of allogeneic stem cell transplantation

- Allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) is a treatment option for patients with CLL who have either.
 - failed chemoimmunotherapy and BCRi therapy irrespective of TP53 status.
 - harbour a TP53 disruption and have not responded or lost response to BCRi therapy (GRADE III).
- AlloSCT should be considered for all eligible patients with Richter transformation (GRADE III).

Supportive care in CLL

- All patients with CLL should be offered seasonal Influenza vaccination.
- All patients with CLL should be offered pneumococcal vaccination in the form of pneumococcal conjugate vaccine (PCV13 or Prenvar 13) followed by pneumococcal

polysaccharide vaccine (PPV23 or Pneumovax), at least two months later (UK Department of Health Guidance).

- Assessment of response to pneumococcal vaccination is indicated in all patients with symptomatic secondary immunodeficiency to accelerate access to immunoglobulin replacement therapy (GRADE IV).
- Patients with reduced IgG (<5 g/l) and recurrent infections who have failed a 3-month trial of broad spectrum prophylactic antibiotic (according to local antimicrobial protocols) should be offered immunoglobulin replacement therapy (GRADE IV).
- Prophylactic cotrimoxazole or nebulised pentamidine can reduce the risk of Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) in patients receiving treatment for relapsed CLL while prophylactic aciclovir may reduce risk of herpes zoster reactivation (GRADE IV).

Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2019 [1].

Chronic lymphocytic leukemia.

Zielsetzung/Fragestellung

The following guidelines apply to adults over 18 years of age.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- No formal literature search was conducted for the 2017 update, the update was based on a consensus meeting held in 2016. An updated review of the literature was conducted by searching journal articles using the Medline (1950 to May, Week 1, 2015), EMBASE (1980 to May, Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews, and PubMed electronic databases.

LoE/GoR

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	<ul style="list-style-type: none"> small RCTs phase II RCTs large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> prospective cohort studies post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> retrospective cohort studies case-control studies instrument validation studies (<i>note</i>: could be level III, based on size of population, methods)
V	<ul style="list-style-type: none"> studies without a control group case reports expert opinions review articles or narrative reviews Delphi studies cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Sonstige methodische Hinweise

- This guideline was originally developed in May 2010 and subsequently revised in 2013, 2014, 2015, 2017, 2018 and 2019.

Recommendations

Second and Subsequent Line Treatment Options:

- Venetoclax in combination with rituximab with a fixed 2 year duration of therapy is a highly effective option for relapse/refractory CLL and is the preferred second line therapy for most patients due to its fixed duration of therapy.
- Ibrutinib monotherapy leads to lengthy remissions in patients with relapsed/refractory CLL and is another option for secondline therapy.
- Idelalisib in combination with rituximab can lead to durable responses but has high rates of infectious toxicity and would only be considered in patients who are ineligible for ibrutinib.
- Venetoclax, a BCL2-inhibitor is the treatment of choice in patients who fail or are intolerant to BCRinhibitors (ibrutinib or idelalisib + rituximab).
- Chemoimmunotherapy (ex bendamustine and rituximab) may be considered in patients who have failed all other therapeutic options, particularly in those attempting to progress to curative HSCT.
- Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) should be considered for fit patients who are younger than 70 years of age, require treatment and, have progressed on a targeted therapy or who have Richter's transformation with remission to the aggressive lymphoma.

Allogeneic stem cell transplantation may be delayed in patients achieving responses to ibrutinib or idelalisib + rituximab; however HLA typing should be performed to identify a possible transplant donor. High risk features that should prompt earlier consideration of HSCT include patients who have had ≥ 3 prior lines of therapy and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

Follow-up and Supportive Care:

1. Patients with CLL often have compromised immune systems due to either the disease itself and/or the associated treatments. Antibiotic prophylaxis and regular vaccinations are recommended, depending on the type of treatments administered. PCP and anti-viral prophylaxis are strongly recommended for all patients receiving fludarabine-containing regimens (including all patients receiving FCR) bendamustine-based therapy and for patients receiving idelalisib therapy. Patients treated with alemtuzumab should also be screened for CMV reactivation with weekly CMV PCR. Primary prophylactic use of G-CSF is not recommended with FCR due to the risk of progressive neutropenia, dose reduction of cytotoxic agents (F +/- C) is preferred.
2. Special attention should be paid to the appearance of autoimmune cytopenias, such as autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia purpura, and pure red-cell aplasia, which occur in up to 11 percent of patients with CLL.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2021)
am 22.03.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
2	(cll OR sll):ti,ab,kw
3	(chronic OR "b cell"):ti,ab,kw
4	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
5	(leu*mia*):ti,ab,kw
6	#3 AND #4 AND #5
7	("B-lymphocytic" AND leu*mia*):ti,ab,kw
8	((("Low-grade" OR disrupt*) AND "b-cell" AND malignan*):ti,ab,kw
9	(lymphoma* AND (Lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid OR small OR "small cell")):ti,ab,kw
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date Between Mar 2016 and Mar 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.03.2021

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cll[tiab] OR sll[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab])
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health

#	Suchfrage
	<p>technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))</p>
12	(#11) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.03.2021

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cll[tiab] OR sll[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab])

#	Suchfrage
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. 08.2019. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2019. [Zugriff: 22.03.2021]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 6). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **Chen PH, Ho CL, Lin C, Wu YY, Huang TC, Tu YK, et al.** Treatment outcomes of novel targeted agents in relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Med 2019;8(5):737.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach mindestens 1 Vorbehandlung) vom 5. August 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4963/2021-08-05_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-594.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-419/2019-05-16_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-415.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-418/2019-05-16_Geltende-Fassung_Venetoclax_nAWG_D-414.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei CLL) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-265/2017-03-16_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-262.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idealisib_D-256_D-222_D-135.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 22.03.2021]. URL:

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.

10. **Pula A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jazdzewska E, Robak T.** Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2018;59(5):1084-1094.
11. **Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al.** Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018;182(3):344-359.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2021-B-104-z

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Treatment of adult patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) after at least two prior therapies

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist klinisch und biologisch heterogen. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Standard der Erstlinientherapie hat sich in den letzten Jahren geändert. Das beeinflusst auch die nachfolgenden Therapien.

Die Auswahl der Therapie nach einer Vorbehandlung hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patient*innen vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z. B. der Nachweis von del(17p13) bzw. TP53-Mutation oder ein komplexer Karyotyp.

Das gilt auch für die Behandlung nach ≥ 2 Vortherapien. In der Versorgung findet hier eine genaue Beschreibung der Behandlungskonstellationen statt, z. B. Therapieversagen unter oder nach BTK-Inhibitoren, unter oder nach Venetoclax, unter oder nach Chemotherapie.

Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der o. g. Faktoren. Bei fitten Patient*innen mit ungünstigen prognostischen Faktoren ist auch die allogene Stammzelltransplantation eine Option.

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten, umfassenderen Stellungnahme zur Behandlung der rezidierten / refraktären CLL nicht geändert. Allerdings halten wir bei einer Beratung bezüglich eines Verfahrens der frühen Nutzenbewertung bei der CLL nach ≥ 2 Vortherapien derzeit eine genauere Beschreibung der Behandlungskonstellation für erforderlich, siehe Zusammenhang.

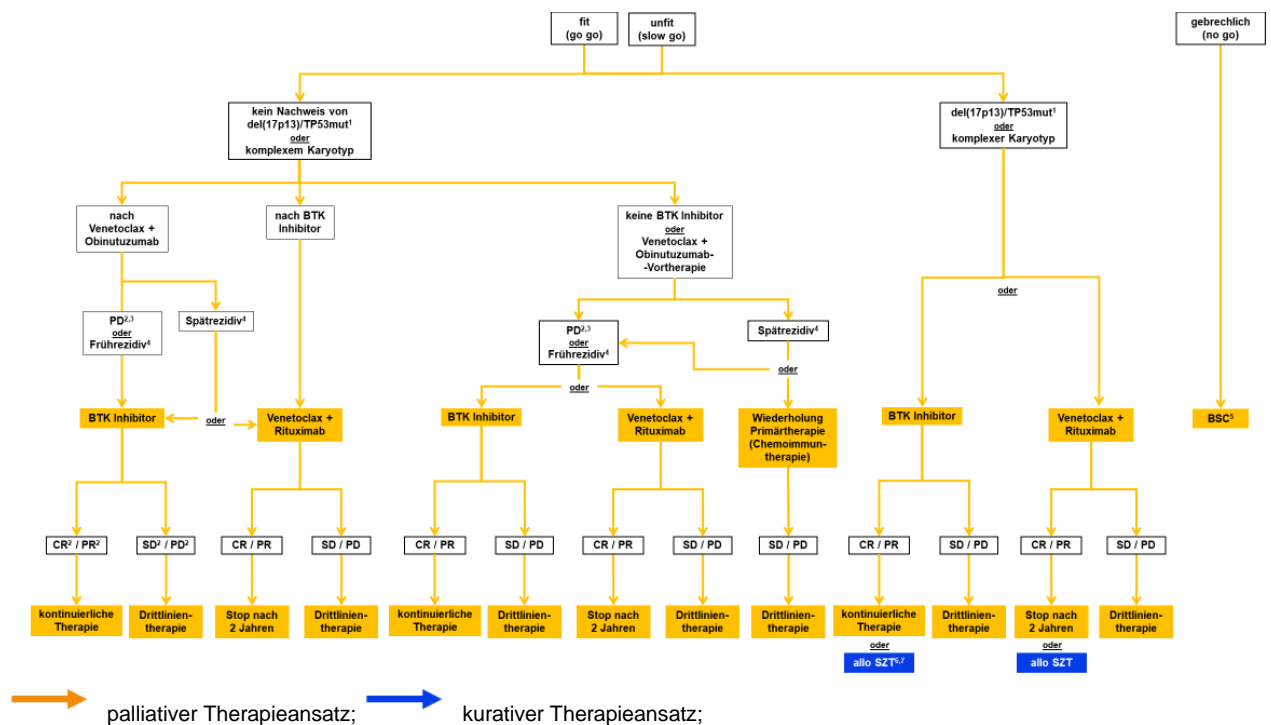
Stand des Wissens

Für die Behandlung der CLL liegen in Deutschland zwei relevante Referenzleitlinien vor:

1. Onkopedia Leitlinie [1]
2. S3 Leitlinie [2]

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patient*innen vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z. B. der Nachweis von del(17p13) bzw. TP53-Mutation. Nach Therapie mit kovalent bindenden BTKi oder BCL2 Inhibitoren können spezifische Resistenzmutationen (in *BTK*, *PLCG2* bzw. *BCL2*) auftreten, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt. Ein Algorithmus ist in **Abbildung 1** dargestellt. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Abbildung 1: Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktärität [2]



¹ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; ² Progress oder Frührezidiv (innerhalb von 12-18 Monaten) sind häufig durch Richter-Transformation bedingt, und sollten mittels PET-CT und Histologie untersucht werden; ³ CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel

ist individuell zu treffen; ⁴ empfohlen wird eine Orientierung an der mittleren Remissionsdauer; ⁵ BSC – Best Supportive Care; ⁶ Allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, ⁷ nur bei fitten Patient*innen;

Standard bei Patient*innen mit rezidivierender/refraktärer CLL nach Erstlinientherapie mit einem kovalent bindenden BTK-Inhibitor ist die Gabe von Venetoclax in Kombination mit Rituximab. Hintergrund sind die Ergebnisse der MURANO-Studie. Bei Patient*innen ab dem ersten Rezidiv führte Venetoclax/Rituximab gegenüber Bendamustin/Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,16; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,50; Median nicht erreicht), zu einer Erhöhung der Rate hämatologischer Remissionen sowie von MRD-Negativität [3].

Zur Wirksamkeit von Venetoclax bei Patient*innen mit rezidivierender oder refraktärer CLL und Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation nach Vorbehandlung mit einem BTKI-Inhibitor liegen Daten einer einarmigen Studie vor. Hier führte Venetoclax als Monotherapie zu einer Remissionsrate von 79% [4, 5].

Kohortenstudien zeigen inzwischen, dass der Einsatz von BTK-Inhibitoren nach BCL2-Inhibitoren ebenfalls zu hohen Remissionsraten führen [6, 7].

Zur Vollständigkeit der Diskussion über therapeutische Alternativen nennen wir auch den PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib. Dieser führte in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie bei Patient*innen mit rezidivierender CLL und Komorbidität ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,15; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,22; Median nicht erreicht) [8], ebenso in der Kombination Idelalisib/Ofatumumab gegenüber einer Ofatumumab-Monotherapie [9]. Da Ofatumumab Anfang 2019 vom deutschen Markt genommen wurde, ist diese Option nicht in den Therapiealgorithmus von [Abbildung 1](#) aufgenommen. In drei randomisierten, bisher nicht publizierten Idelalisib-Studien zur Erstlinientherapie der CLL und zur Therapie rezidivierender indolenter Non-Hodgkin-Lymphome wurde eine erhöhte Todesfallrate in den Idelalisib-Kombinationsarmen beobachtet. Es wird deshalb jetzt bei allen Patient*innen eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* sowie eine regelmäßige Kontrolle auf Entzündungszeichen, insbesondere hinsichtlich einer CMV-Virämie, empfohlen.

Bei Patient*innen nach Vorbehandlung mit einem kovalent bindenden BTKi stellt die Kombination Venetoclax/Rituximab aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer (2 Jahre) den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinientherapie unabhängig von Risikofaktoren (TP53-Aberration) und Fitness dar. Für Patient*innen, deren Vortherapie mit einem BTKi aufgrund von Unverträglichkeit oder planmäßig ohne Progress beendet wurde, kann die Rezidivtherapie mit einem anderen BTKi eine gute Option darstellen.

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Option bei Hochrisiko-Patient*innen [10].

Bei Patient*innen mit Transformation der CLL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom im Sinne einer Richter-Transformation kann eine Chemoimmuntherapie auf der Basis von R-CHOP durchgeführt werden. Bei biologisch jungen Patient*innen wird eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation empfohlen, insbesondere wenn NHL und CLL klonal verwandt sind (kein unabhängiges Zweitlymphom). Bei fehlender Eignung für eine allogene Transplantation kann stattdessen eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt werden [11]. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Stammzelltransplantation kann außerdem eine Immuntherapie mit Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren erwogen werden [12]. Bei Patient*innen mit Transformation in ein Hodgkin Lymphom kann eine Chemotherapie wie bei primärem Hodgkin Lymphom durchgeführt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mind. zwei vorangegangenen Therapien“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in dem oben dargestellten Algorithmus und in einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes abgebildet.

Referenzen

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2020. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html>
3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 378:1107-1120, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976)
4. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al.: Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 17:768-778, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30019-5)
5. Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17 deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. J Clin Oncol 36:1973-1980, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.76.6840](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6840)
6. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM et al.: BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. Blood 135:2266-2070, 2020. DOI: [10.1182/blood.2020004782](https://doi.org/10.1182/blood.2020004782)
7. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R et al.: Assessment of the efficacy of therapies following venetoclax discontinuation in CLL reveals BTK inhibition as an effective strategy. Clin Cancer Res 26:3589-3596, 2020. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-19-3815](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3815)
8. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 370:997-1007, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1315226](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315226)
9. Jones JA, Robak T, Brown JR, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab of previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Haematol 4:e114-e126, 2017. DOI: [10.1016/S2352-3026\(17\)30019-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30019-4).
10. Kater AP et al.: MURANO trial, personal communication, 2020
11. Dreger P, Ghia P, Schetelig J et al. for the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood 132:892-902, 2018. DOI: [10.1182/blood-2018-01-826008](https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-826008)
12. Ding W, Dong H, Call TG et al.: PD-1 Blockade with Pembrolizumab (MK-3475) in Relapsed/Refractory CLL Including Richter Transformation: An Early Efficacy Report from a Phase 2 Trial (MC1485). American Society for Hematology (ASH) Annual Meeting: Abstract 834, 2016. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper84816.html>