

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Mai 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Duvelisib (chronische lymphatische Leukämie)

veröffentlicht am 2. Mai 2022

Vorgangsnummer 2022-02-01-D-785

IQWiG Bericht Nr. 1343

- 1. Zusammenfassung**
 2. Einleitung
 3. Stand des Wissens
 4. Dossier und Bewertung von Duvelisib (Copiktra®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 5. Bericht des IQWiG
 6. Ausmaß des Zusatznutzens
 7. Literatur
-

1. Zusammenfassung

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.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Duvelisib bei der CLL

Subgruppe (Vortherapie)	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
kein BTK- und kein BCL2-Inhibitor	Ibrutinib oder Venetoclax/Rituximab oder 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	-
mindestens ein BTK- und ein BCL2-Inhibitor	Patientenindividuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- 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 *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe war obligater Bestandteil der Begleitmedikation. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag im Duvelisib-Arm bei **31** vs **7**%.

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 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.

Eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Duvelisib ist aufgrund der vorliegenden Daten nicht möglich.

2. Einleitung

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].

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.

3. Stand des Wissens

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 *BTK*, *PLCG2* bzw. *BCL2*) auftreten, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt.

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.

Im Rezidiv oder Refraktärität nach Vorbehandlung mit BTK- und BCL2-Inhibitoren sowie Anti-CD20 Antikörper gibt es die folgenden Optionen:

- Idelalisib
- Zytostatika
 - Alkylantien
 - Anthrazykline
 - ...
- neue Arzneimittel in klinischen Studien
- Allogene Stammzelltransplantation
- Wiederholung einer früher wirksamen Therapie

Keine dieser Optionen der sog. Drittlinientherapie wurde in randomisierten Studien gegenüber anderen Optionen nach Vorbehandlung mit BTK- und BCL2-Inhibitoren getestet.

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.

Duvelisib wird oral appliziert. Daten der Zulassungsstudie zu Duvelisib bei der CLL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

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;

4. Dossier und Bewertung von Duvelisib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem Therapiestandard. Allerdings steht mit Acalabrutinib jetzt ein zweiter, zugelassener BTK-Inhibitor zur Verfügung.

4. 2. Studien

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.

Finaler Datenschnitt der RCT-Phase war der 19. Mai 2017, der finale Datenschnitt für die Analyse der Gesamtüberlebenszeit erfolgte am 22. Januar 2021.

Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

Eine durchgehende *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe war obligater Bestandteil der Begleitmedikation.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patient*innen mit CLL. Die Gesamtüberlebenszeit im Duvelisib-Arm war gegenüber Ofatumumab nicht verlängert.

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.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

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.

In DUO war die Rate hämatologischer Remissionen im Duvelisib-signifikant höher als im Ofatumumab-Arm (**79** vs **39**%). Komplette Remissionen wurden nicht erzielt.

4. 3. 2. 3. Symptomatik

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%).

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

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.

Das Symptome Fatigue wurde mittels des Fragebogens FACIT-F erfasst. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

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.

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.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag ebenfalls höher im Duvelisib-Arm mit **31** vs **7**%.

5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschränkt sich auf formale Aspekte. Eine inhaltliche Bewertung der Ergebnisse liegt nicht vor.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:

Vortherapie

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.

Vergleichstherapie

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.

Nebenwirkungen

Der erste zugelassene, selektive Inhibitor der Delta-Isoform der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K δ) war Idelalisib. Nachdem Zwischenergebnisse aus drei laufenden Studien im Zwischenergebnis eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle unter Idelalisib zeigte, wird jetzt eine antibiotische Prophylaxe für *Pneumocystis jirovecii* und die regelmäßige Überprüfung auf Infektzeichen, insbesondere Zeichen einer CMV-Infektion, empfohlen. Dies wurde auch bei DUO für Duvelisib umgesetzt.

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.

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.

7. Literatur

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. 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)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer (Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU), Klinik für Innere Medizin III, Ulm) und Prof.

Dr. Clemens Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



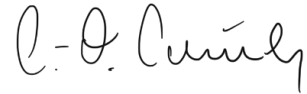
Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
Mitglied im Vorstand