

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Mai 2022

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

**Duvelisib (follikuläres Lymphom)**

veröffentlicht am 2. Mai 2022

Vorgangsnummer 2022-02-01-D-786

**IQWiG Bericht Nr. 1344**

**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 zweite Nutzenbewertung von Duvelisib (Copiktra®) und die weitere frühere Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für Patient\*innen mit rezidiviertem/refraktärem, follikulärem Lymphom (FL). Die Monotherapie mit Duvelisib ist zugelassen zur Behandlung von Patient\*innen, die gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär sind. 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 beim follikulären Lymphom**

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit
-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem Therapiestandard.
- Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, nicht-randomisierte Phase-II-Studie DYNAMO zur Wirksamkeit und Sicherheit von Duvelisib.
- Duvelisib führte zu einer Remissionsrate von 42,2%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 8,3 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 28 Monaten.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag bei 88%, die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen bei 29%. Eine Besonderheit von Duvelisib ist die hohe Rate immunvermittelter Nebenwirkungen, in DYNAMO vor allem Kolitis. Eine durchgehende *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe war obligater Bestandteil der Begleitmedikation.

Nach mehrfacher Vorbehandlung von FL-Patient\*innen besteht im Rezidiv bzw. bei Refraktärität ein ungedeckter, medizinischer Bedarf. Duvelisib ist eine Option bei ausgewählten Patient\*innen.

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers hat einige formale Defizite: Dargestellt werden Ergebnisse der Datenschnitte von 2016 und von 2018, nicht die Ergebnisse des Datenschnitts vom Oktober 2020. Insbesondere für das Gesamtüberleben, aber auch für die Spättoxizität sind spätere Auswertungen von hohem Wert. Ebenfalls fehlen im Dossier Informationen zur Postprogressionstherapie, zur umfassenden Evaluation der Lebensqualität sowie Ansätze zum Vergleich von Duvelisib mit anderen, zugelassenen Arzneimitteln in dieser Behandlungssituation, insbesondere Idelalisib und Lenalidomid + Rituximab.

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

## 2. Einleitung

Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1, 2]. In der aktuellen WHO-Klassifikation werden die folliculären Lymphome in die Grade 1, 2, 3A und 3B unterteilt. Die Grade 1-3A gehören zu den indolenten, der Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen. Das folliculäre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten NHL-Erkrankungen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Bei etwa 90% der Patient\*innen ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem bcl-2 Gen auf Chromosom 18 nachweisbar. Die t(14;18)(q32;q21) führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Folliculäre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Patient\*innen mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte bei Patient\*innen mit indolenten Verläufen. Etwa 10-20% der Patient\*innen haben einen aggressiveren Verlauf mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung. Die große Mehrzahl der Patient\*innen mit folliculärem Lymphom wird erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) ermöglicht die Differenzierung von drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose.

## 3. Stand des Wissens

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im Stadium I und II hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen mit und ohne Rituximab einen kurativen Anspruch. Eine medikamentöse Therapie wird in den fortgeschrittenen Stadien bei klinischer Symptomatik oder drohenden Komplikationen eingeleitet. Mit der Kombination aus Chemotherapie und einem Anti-CD20-Antikörper werden in der Erstlinie Remissionsraten von  $\geq 90\%$  erreicht.

Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 2%/Jahr. Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome.

Auch im erstem Rezidiv ist die Immunchemotherapie bei einer adäquaten Ansprechdauer auf die Ersttherapie Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Nach zwei oder mehreren Vortherapien bestehen die folgenden Optionen [3, 4, 5]:

- Lenalidomid/Rituximab: Bei Patient\*innen mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Lenalidomid ist seit November 2019 für diese Indikation in der EU zugelassen. Ein möglicher, positiver Einfluss von Lenalidomid/Rituximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist wegen noch unreifer Daten nicht abschließend beurteilbar [3].
- Bei Patient\*innen, die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Patient\*innen mit folliculärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrate von 56% erzielt werden [4].
- Alternativ ist in dieser Situation die Radioimmuntherapie (RIT) mit Yttrium-90– Ibritumomab-Tiuxetan zu diskutieren, insbesondere bei Patient\*innen mit Rezidiv unter Rituximab-Erhaltungstherapie [5]. Die Radioimmuntherapie (RIT) spielt allerdings in der Versorgung derzeit keine Rolle mehr.

- Die autologe Stammzelltransplantation ist im ersten Rezidiv, aber auch ggf. im späteren Rezidiv bei jüngeren Patient\*innen in gutem Allgemeinzustand mit frühem Progress (POD24) eine Therapieoption
- Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für Patient\*innen im ersten Rezidiv. Sie kann jedoch im weiteren Verlauf bei jüngeren Patient\*innen in gutem Allgemeinzustand insbesondere mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden. Sie sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden [1, 2].
- Neu ist die Option der CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel [6].

Duvelisib ist ein Inhibitor der PI3K, mit hemmender Aktivität vorwiegend gegen die PI3K- $\delta$  und PI3K- $\gamma$  Isoformen. Diese Kinase spielt eine wichtige Rolle bei der B-Zell-Rezeptor-induzierten Signalübertragung in reifen B Lymphozyten und in der Pathogenese von indolenten B-Zell-Lymphomen.

Duvelisib wird oral appliziert. Daten der Zulassungsstudie zu Duvelisib beim FL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Duvelisib beim follikulären Lymphom**

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup>
Flinn [7]	Indolentes Lymphom, refraktär auf Rituximab und Chemotherapie oder Radioimmuntherapie	-	Duvelisib	129	47,3 <sup>6</sup>	9,5	
Dossier	Follikuläres Lymphom, refraktär auf Rituximab und Chemotherapie oder Radioimmuntherapie	-	Duvelisib	83	42,2	8,3	28,0 <sup>8</sup>

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

#### 4. Dossier und Bewertung von Duvelisib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem Therapiestandard.

##### 4. 2. Studien

Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, Phase-II-Studie DYNAMO zu Wirksamkeit von Duvelisib. Deutsche Zentren waren nicht an der Studie beteiligt.

Der erste Datenschnitt erfolgte am 7. April 2016, der zweite am 18. Mai 2018, der finale Datenschnitt für die Analyse der Gesamtüberlebenszeit am 18. Oktober 2020.

Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

Eine durchgehende *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe sowie Prophylaxe gegen Herpes simplex und Herpes zoster waren obligater Bestandteil der Begleitmedikation.

#### 4. 3. Endpunkte

##### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patient\*innen mit follikulärem Lymphom. Die mediane Gesamtüberlebenszeit unter Duvelisib lag bei 28 Monaten.

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

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von DYNAMO. Die Studie war konzipiert, um eine Remissionsrate  $\geq 45\%$  gegenüber der Null-Hypothese von  $\leq 30\%$  mit einer einseitigen Signifikanzschwelle von 0,025 zu testen. In der Gesamtstudie wurde eine Remissionsrate von 47,3%, bei den FL-Patient\*innen von 42,2% erreicht. Ein Patient erreichte eine komplette Remission.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 8,3 Monaten.

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

Lebensqualität wurde bei einem Teil der Patient\*innen mittels des EQ-5D-VAS erfasst. Hier zeigte sich im intraindividuellen Vergleich gegenüber dem Ausgangsbefund initial eine Verbesserung, dann eine Verschlechterung des Scores.

##### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag nach der Auswertung in der Gesamtstudie bei **88%**. Dabei traten am häufigsten Neutropenie (25%), Diarrhoe (15%), Pneumonie/Pneumonitis (14%), Anämie (15%), Thrombozytopenie (12%), febrile Neutropenie (9%), Kolitis (5%) und Pneumonie/Pneumonitis (5%).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei **29%**.

#### 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

Bei Patient\*innen mit follikulärem Lymphom im Rezidiv oder bei Refraktärität nach >2 Vortherapien führte Duvelisib zu einer Ansprechrate von >40%, einem medianen progressionsfreien Überleben von etwa 8 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von etwa 2,5 Jahren.

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

##### Wirksamkeit

Im indirekten Vergleich bei rezidivierten/refraktären FL-Patient\*innen wurde unter Idelalisib eine Ansprechrate von 56% [4], unter Lenalidomid + Rituximab von 78% publiziert [3]. Solche Vergleiche sind aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive schwierig. Dass sie dennoch auch beim follikulären

Lymphom machbar sind und informativ sein können, zeigt ein aktueller Vergleich des EZH2-Inhibitors Tazemetostat versus Idelalisib, Duvelisib, Copanlisib und Umbralisib [8].

Formaler Endpunkt der Zulassungsstudie war eine Ansprechrates >45%. Diese wurde in der Gesamtstudie mit Einbeziehung von Patient\*innen mit anderen, indolenten Lymphomen (Small Lymphocytic Lymphoma (SLL), Marginalzonenlymphom) erreicht, aber nicht in der Gruppe von Patient\*innen mit follikulärem Lymphom. Hier lag die Ansprechrates <45%.

### Nebenwirkungen

Der erste zugelassene, selektive Inhibitor der Delta-Isoform der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K $\delta$ ) 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 DYNAMO 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. Die Nebenwirkungsraten sind ähnlich denen zu Duvelisib bei der CLL [9].

Duvelisib ist eine mögliche Option bei ausgewählten Patient\*innen mit refraktärem/rezidiertem FL. Hier gibt es einen ungedeckten medizinischen Bedarf.

## **7. Literatur**

1. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, Stand März 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
2. AWMF S3 Leitlinie: Follikuläres Lymphom, 2020. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-033OLI\\_S3\\_Follikulaeres\\_Lymphom\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf)
3. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol 37:1188-1199, 2019. DOI:10.1200/JCO.19.00010
4. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 370:1008-1018, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1314583
5. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al.: 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. J Clin Oncol 31: 1977-1983, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.45.6400
6. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 32:325-332, 2022. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0
7. Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al.: DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 37:912-922, 2019. DOI: 10.1200/JCO.18.00915
8. Proudman D, Nellesen D, Gupta D et al.: Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study

with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. Adv Ther 39:1678-1696, 2022.  
DOI: [10.1007/s12325-022-02054-z](https://doi.org/10.1007/s12325-022-02054-z)

9. 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. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. M. Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München) und Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, 4. Medizinische Klinik, Hämatologie/internistische Onkologie, Erfurt) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



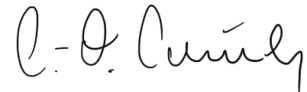
Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus  
Vorsitzender



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



Dr. med. Carsten-Oliver Schulz  
Mitglied im Vorstand