



Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Duvelisib (D-786)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juni 2022
von 14:15 Uhr bis 14:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Prof. Dr. Schönermark

Frau Dr. Kleinesudeik

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Reimeir

Frau Dr. Hoehne

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

Frau Schmidt

Frau Stubenvoll

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

Frau Eberle

Frau Neugebauer

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

Herr Prof. Dr. Buske

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmende des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, ich entschuldige mich für die kurze Verspätung. Wir hatten eben ein kleines technisches Problem. Ich rufe jetzt formal das zweite Anwendungsgebiet von Duvelisib zur Behandlung des follikulären Lymphoms in der Monotherapie auf, das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist. Es geht hier um die Stellungnahme des IQWiG vom 28. April 2022. Derzeit ist das Mittel, wie wir alle wissen, außer Vertrieb. Schriftliche Stellungnahmen haben eingereicht: Secura Bio Limited als pU, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, MSD Sharp & Dohme sowie die DGHO und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich bin auch hier wieder gehalten, die Anwesenheit festzustellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Schönermark und Frau Kleinesudeik anwesend, für die DGHO Herr Professor Buske – er ist nicht da – und Herr Professor Wörmann, für Gilead Frau Reimeir und Frau Hoehne, für Bristol-Myers Squibb Frau Schmidt und Frau Stubenvoll, für MSD Sharp & Dohme Frau Eberle und Frau Neugebauer und für den vfa Herr Bussilliat. – Vielen Dank.

Jetzt gebe ich wie eben Herrn Schönermark formal die Möglichkeit zur Stellungnahme. Herr Schönermark, bitte.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Secura Bio): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Verehrte Damen und Herren des Gemeinsamen Bundesausschusses! Auch auf die Gefahr hin, einen Teil von Ihnen zu langweilen, danke ich für die Einladung zur heutigen Anhörung. Mein Name ist Matthias Schönermark. Ich vertrete zusammen mit meiner Kollegin, Frau Dr. Lara Kleinesudeik heute hier den pharmazeutischen Unternehmer Secura Bio in den Anhörungen zu dem Wirkstoff Duvelisib.

Wir haben hier die besondere Situation, dass das Präparat Copiktra, dem am 19. Mai 2021 die Zulassung für die Anwendungsgebiete Drittlinie des follikulären Lymphoms und Drittlinie in der chronisch lymphatischen Leukämie erteilt wurde, inzwischen wieder vom Markt genommen wurde. Um es genauer zu sagen: Copiktra wurde in Deutschland nie effektiv geloungt. Es wurde keine einzige Packung verkauft und auch kein Patient mit dem kommerziellen Präparat 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 follikuläre 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-Kinase-Hemmer nicht nur die Delta-Isoform der PI3K, die für die Entwicklung und Funktion von B-Zellen von zentraler Bedeutung und beim B-Zell-Lymphom 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 zweiarmige 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 Vergleichsarme 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 folliculären Lymphom kein Zusatznutzen anerkannt wurde. Bei der CLL ist durch die Markrücknahme von Ofatumumab seitens des pharmazeutischen Unternehmens Novartis der Komparator weggebrochen, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie auch nicht mehr zumindest teilweise getroffen wurde. Beim folliculären Lymphom liegen keine vergleichenden Daten vor, die eine Einordnung des Therapieeffekts im Vergleich zu einer zu zVT ermöglicht hätten. Insofern schließt sich der pharmazeutische Unternehmer der Einschätzung des IQWiG an und akzeptiert die vorliegenden Dossierbewertungen.

Duvelisib trifft 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 Indikationen 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 vom folliculären Lymphom 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 kurz erwähnen, dass beim ASH-Meeting Ende letzten Jahres eine Forschungsgruppe, geleitet von Jonathan Brammer aus Columbus/Ohio, sehr ermutigende Ergebnisse aus einer Studie vorgestellt hat, in der Duvelisib beim refraktären bzw. rezidivierenden peripheren T-Zell Lymphom eingesetzt wird. Hierbei handelt es sich um eine sehr schwere und letztlich 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 < 30 Prozent. Duvelisib hat am 3. Oktober von der FDA den Orphan-Status für die Behandlung von Patienten mit refraktärem bzw. rezidivierendem T-Zell-Lymphom bekommen. In der Open-label multizentrischen parallelen Kohorten-Phase-II-Studie PRIMO zeigen die ersten Ergebnisse aus der Dosis-Findungsphase eine overall response rate von 54 bzw. 35 Prozent, abhängig von der Dosierung.

Zusammengefasst verhandeln wir heute über einen Wirkstoff, der in der vorliegenden Indikation 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 Prof Schönermark. – Ich habe eine Frage: Im Dossier zur Nutzenbewertung haben Sie auf eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse des finalen Datenschnitts aus dem Jahr 2020 aus der Studie DYNAMO mit der Begründung verzichtet, dass nach dem zweiten Datenschnitt aus dem Jahr 2018 nur noch drei Personen mit Duvelisib weiterbehandelt wurden. Dies wurde seitens der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften angesichts potenziell relevanter Informationen zu Spättoxizität und zum Gesamtüberleben auf der Basis späterer Auswertungen kritisch gesehen. Können Sie uns sagen, inwieweit sich zwischen dem zweiten und dem finalen Datenschnitt Änderungen hinsichtlich dieser Endpunkte ergeben haben? – Wer macht das von Ihnen? – Frau Kleinesudeik, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Kleinesudeik (Secura Bio): Wir können Ihnen dazu im Moment leider nichts sagen. Wir können schauen, ob wir noch auf die Daten zugreifen und Ihnen das im Nachgang zukommen lassen können. Aber akut kann ich Ihnen dazu leider nichts sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Als Nächster hat sich Herr Blindzellner gemeldet. Herr Blindzellner, Sie haben das Wort.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Die Frage, die Herr Zahn gerade gestellt hat, habe ich auch gehabt, zumal in den Modulvorlagen festgelegt ist, dass der aktuellste Datenschnitt dargestellt werden soll. Insofern wäre es hilfreich, wenn Sie uns dazu weitere Informationen geben könnten, Frau Kleinesudeik.

Ich habe noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Durchführung der im EPAR, im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittelagentur, adressierten randomisierten Postzulassungsstudie VS-014-327 im Anwendungsgebiet folliculäres Lymphom. Meine Frage an den pU ist, inwieweit diese Studie durchgeführt wird. Inwieweit wird daran festgehalten, diese Studie durchzuführen? Welche Patientenpopulationen sollen in diese Studie eingeschlossen, und welche Vergleichstherapie soll eingesetzt werden? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blindzellner. – Ich möchte noch sagen, dass Herr Dr. Buske seit 14:23 Uhr anwesend ist. – Wer nimmt dazu vom pharmazeutischen Unternehmer Stellung? – Herr Professor Schönermark, bitte.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Secura Bio): Vielen Dank für die Frage. Meiner Kenntnis nach ist der Fokus des Unternehmens jetzt vom folliculären Lymphom weggegangen. Das heißt, die Studie rekrutiert nicht mehr und wird nach meiner Kenntnis abgewickelt. Dass man FL als Indikation in den USA zurückgezogen hat, deutet an, dass sich der wissenschaftliche und Entwicklungsfokus hin zum peripheren T-Zell-Lymphom entwickelt. Das heißt, ich kann nicht erwarten, dass sich aus dieser Studie, die Sie erwähnt haben, VS-014-327 noch weitere Daten ergeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich habe auch an die Kliniker eine Frage: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Duvelisib im Verhältnis zu anderen Therapieoptionen in der vorliegenden Indikation ein, insbesondere auch angesichts des Nebenwirkungsprofils von Duvelisib? Können Sie uns dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich anfangen. Damit sich Herr Buske aber nicht umsonst eingeloggt hat, da es etwas mühsam war, darf er vielleicht auch noch etwas dazu sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das wäre gut. Deshalb dachte ich, ich stelle an die Kliniker noch eine Frage.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Grundkonstellation ist: Es gibt bei dieser Gruppe von Patienten klar einen ungedeckten medizinischen Bedarf. Allerdings ist es eine relativ langsam verlaufende Erkrankung, auch ein relativ älteres Patientenkollektiv. Das ähnelt der Anämie, die wir eben zur CLL hatten. Aber wir haben in unserer Leitlinie geschrieben, dass eine Reihe der Patienten, die nach Chemo-Immuntherapie rezidivieren, eine Option für eine erneute Chemo-Immuntherapie haben. Das heißt aber nicht per se, dass alle Patienten, wenn sie älter sind, wirklich für die Chemotherapie geeignet sind. Insofern haben wir hier durchaus eine Lücke, die zu decken notwendig ist. Wir haben für diese Substanz erst einmal eine Sympathie, weil wir auch eine Sympathie für PI3K-Inhibitoren haben. Wir haben früher Idelalisib eingesetzt. Wir haben bei Duvelisib gelernt, dass in diesen Studien, wenn gleichzeitig eine Prophylaxe gegen die Pneumocystis-Pneumonie eingesetzt wurde, diese nicht mehr eintritt. Das heißt, es gibt durchaus eine Lernkurve, die zeigt, wie wir mit Nebenwirkungen dieser Substanzen umgehen können. Das spricht eher dafür, das nicht einfach komplett wegzuerwerfen.

Wenn Sie fragen, was im Rezidiv die Alternative wäre: entweder Wiederholung der Therapie oder – und das ist relativ neu – Lenalidomid, das Sie vor allem vom multiplen Myelom kennen, ebenfalls in Kombination mit Rituximab. Insofern haben wir etwas in der Hand. Aber es ist eine Gruppe von Patienten, die schwierig zu behandeln sind. Vielleicht darf ich das weitergeben. Einer der Punkte, der uns vor allem Sorgen macht, ist, dass es eine Besonderheit des

folikulären Lymphoms ist, dass sie maligne transformieren. Das heißt, die sind im Rezidiv aggressiv wie DLBCL, also großzellige Lymphome. Das ist eine große Herausforderung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Buske, vielleicht können Sie das ergänzen.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Im Prinzip hat Herr Wörmann das perfekt dargestellt. Grundsätzlich sind diese Substanzen wirksam. Wir kennen diese Klasse, die PI3K-Inhibitoren, und wir haben Patienten, die darauf sehr gut und sehr rasch ansprechen. Insofern ist es grundsätzlich positiv, dass wir diese Möglichkeiten haben, weil in den späteren Rezidiven die Therapieoptionen, die wir sonst haben, gering sind. Ich glaube aber, dass der Stellenwert insgesamt begrenzt sein wird. Warum? Weil wir doch ein Toxizitätsproblem haben. Ich glaube, das sieht man an den Daten, und das bezieht sich nicht nur auf diesen PI3K-Inhibitor, sondern auch auf Idelalisib, von dem wir das sehr gut kennen. Es gibt eine Toxizität, und die Dauer der Therapie, die bei diesen doch häufig älteren komorbiden Patienten möglich ist, ist sehr begrenzt. Die meisten Patienten halten diese Therapie nicht lange aus, sondern müssen sie abbrechen, und das ist sicherlich eine Begrenzung.

Nichtsdestotrotz gibt es im Moment nicht so viele Alternativen. Das wird sich möglicherweise in Zukunft mit neuen Substanzen wie den bispezifischen Antikörpern ändern. Aber das ist Zukunftsmusik. Insofern sind diese Substanzen grundsätzlich positiv zu sehen. Aber ich glaube, der Stellenwert ist aufgrund der Eigenschaften, die wir mit der Toxizität diskutiert haben, begrenzt. Insofern grundsätzlich positiv, aber ich sage es einmal so: Der Stellenwert wird nicht überwältigend sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Buske. – Herr Blindzellner hat sich noch einmal gemeldet. Bitte schön.

Herr Blindzellner: Ich habe noch eine Frage an den pU und an die Kliniker. Es geht um die Interpretation des Anwendungsgebietes von Copiktra im follikulären Lymphom. Das Anwendungsgebiet schränkt nicht, wie das sonst üblich ist, die Isoformen oder die Untertypen des follikulären Lymphoms ein. Insbesondere schließt das Anwendungsgebiet nicht den Typ 3b aus, der üblicherweise den aggressiven Lymphomen zugerechnet wird. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist, ob Sie das Anwendungsgebiet der EMA so verstehen, dass das follikuläre Lymphom Typ 3b im Anwendungsgebiet ist. Dieselbe Frage geht an die Kliniker, ob sie das Anwendungsgebiet ebenfalls so lesen würden, dass das follikuläre Lymphom Typ 3b, das nicht in der Studie war, soweit ich informiert bin, trotzdem von der Zulassung umfasst ist oder nicht. Das wären möglicherweise Patienten, bei denen man noch eher gewillt wäre, diese extreme Toxizität von Copiktra zu akzeptieren. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blindzellner. – Wer kann das vom pU beantworten? – Bitte schön, Herr Professor Schönermark.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Secura Bio): Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, wenn ich es richtig interpretiere, ist das nicht ausgeschlossen, sondern insgesamt umfasst. Ich möchte aber noch einmal darauf hinweisen – ich glaube, das haben die klinischen Kollegen deutlich gemacht –, dass es sich in der Toxizität nach allen Beobachtungen um einen Klasseneffekt handelt. Ich fände es jetzt schwierig, zu sagen, Duvelisib ist extrem toxisch oder toxischer als vielleicht Idelalisib, sondern wir haben bei den PI3K-Inhibitoren diese Effekte, mit denen man umgehen muss bzw. die dafür gesorgt haben, dass diese Substanzklasse einen Stellenwert hat. Ich glaube, in einer der Anhörungen sagte Herr Wörmann, das sei ein Reservemedikament. Aber konkret zu Ihrer Frage: Aus unserer Sicht ist das davon umfasst.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Blindzellner hatte sich auch an die Kliniker gewandt. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht sicher, ob 3b eingeschlossen war. Wir haben mit diesen 3b-Patienten durchaus dahin gehend ein Problem, dass diese maligne Transformation nicht immer histologisch überprüft wird. Das heißt, wir sehen Patienten im

Progress, es werden aber nicht von zehn verschiedenen Lymphknoten Proben entnommen. Wir haben inzwischen die Maßgabe, dass ein Lymphknoten, wenn er sich atypisch verhält oder sogar im PET positiv ist, biopsiert werden sollte. Wenn dann 3b herauskommt, ist das so. Aber wir müssen davon ausgehen, dass bei denen, die wir als 3a sehen, die progredient sind, auch möglicherweise 3b drin sind. Das heißt, klinisch würden wir gern die Freiheit haben, solche Patienten mit hineinzunehmen, aber das ist eine reine klinische und keine regulatorische Antwort.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Buske, bitte.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): In der Studie wurden die ausgeschlossen. Wir haben keine Daten zur Wirksamkeit aus dieser Studie. 3b wurde ausgeschlossen. Ich sehe das wie Herr Wörmann. Ganz pragmatisch bekommen wir sehr häufig diese Histologien nicht und wissen nicht, ob dieser Patient im späten Rezidiv nicht okkult längst 3b beinhaltet. Insofern sehe ich das auch entspannt. Wenn wir histologisch die Diagnose 3b bekommen und das explizit schwarz auf weiß haben, dann behandeln wir die Patienten wie beim diffus großzelligen B-Zelllymphom, und dann würden wir nicht Duvelisib geben. Das muss man klar sagen. Dann würden wir umswitchen. Aber wie Herr Wörmann sagte, der klinische Alltag sieht anders aus. Wir wissen es häufig nicht genau, und dann ist es nicht störend, wenn das Label so wäre. Aber noch einmal: 3b ist aggressiv, und gerade bei den aggressiven Lymphomen haben wir sehr gute Entwicklungen hinsichtlich neuer effektiver Therapien. Man würde dann sicherlich überlegen, in diese Richtung zu gehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Buske. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann ist es Tradition, dass der pU das letzte Wort hat. Herr Professor Schönermark, Sie haben die Gelegenheit, diese Kurzdiskussion zusammenzufassen, wenn Sie wollen.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Secura Bio): Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich mache es kurz. Ich danke allen Beteiligten für die Fragen. Es ist ein spannendes Therapiegebiet, und ich hoffe, wir sind im aggressiven klinischen Bild eines Lymphoms mit Duvelisib vielleicht in zwei, drei Jahren zurück. – Herzlichen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich bedanke mich bei Ihnen allen, dass Sie an dieser Anhörung teilgenommen haben. Vor allem bedanke ich mich bei den beiden Klinikern. Wie immer fließt alles, was hier gesagt wurde, in die weiteren Beratungen ein. Die Anhörung ist damit beendet. Ich wünsche Ihnen allen einen schönen Tag und eine gute Woche. Vielen Dank und auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 14:36 Uhr