

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Zanubrutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist	patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab werden in der Leitlinie sowie der Stellungnahme der Fachgesellschaften zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie empfohlen. Die Wirkstoffe Bortezomib und Rituximab sind, mit Ausnahme der Kombination Ibrutinib + Rituximab, für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. von Leitlinie und Fachgesellschaften empfohlenen Arzneimitteltherapien. Im Rahmen einer klinischen Studie werden Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als geeignete Komparatoren angesehen.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Abweichend von der Festlegung des G-BA wählt der pU Ibrutinib als Einzelsubstanz als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er begründet dies damit, dass mehrere Therapieoptionen für die Vergleichstherapie als gleichermaßen zweckmäßig angesehen werden könnten. Aus diesen aus seiner Sicht gleichermaßen zweckmäßigen Optionen wählt der pU Ibrutinib als Einzelsubstanz aus.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Gemäß Leitlinien sind bei der Auswahl der Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet der Allgemeinzustand, ggf. die Vorbehandlung sowie die Remissionsdauer der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen. In Abhängigkeit dieser klinischen Aspekte kommen patientenindividuell verschiedene Therapieoptionen infrage, die je nach Allgemeinzustand, ggf. der Vorbehandlung und der Remissionsdauer der Patientinnen und Patienten potenziell einen unterschiedlichen Stellenwert haben und damit nicht als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen sind. Der pU legt keine Begründung dazu vor, warum Ibrutinib für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet, unabhängig von den genannten Aspekten, die patientenindividuelle Therapie darstellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom pU gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der in Tabelle 2 genannten klinischen Aspekte.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **Ergebnisse**

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie ASPEN und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie ASPEN eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ASPEN***

Die Studie ASPEN ist eine noch laufende, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström eingeschlossen wurden. Vortherapierte Patientinnen und Patienten mussten gemäß Einschlusskriterien der Studie eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung aufweisen. Für Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie durfte eine Chemoimmuntherapie gemäß Einschätzung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt nicht geeignet sein.

Die Patientinnen und Patienten wurden anhand ihres Myeloid-Differentiation-primary-Response 88(MYD88)-Mutationsstatus 2 Kohorten zugeteilt. In die aktiv kontrollierte Kohorte 1 der Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einer MYD88-Mutation eingeschlossen. In die Kohorte 2 ohne Vergleichsgruppe wurden Patientinnen und Patienten mit Wildtyp-MYD88 oder mit unbestimmtem MYD88-Mutationsstatus aufgenommen.

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung die aktiv kontrollierte Kohorte 1 der Studie ASPEN heran. In Kohorte 1 wurden 102 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Zanubrutinib) und 99 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm (Ibrutinib)

randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4(CXCR4)-Mutationsstatus und Anzahl der vorherigen Therapien des Morbus Waldenström.

Die Behandlung im Interventions- und Vergleichsarm der Studie ASPEN erfolgt gemäß den Angaben der Fachinformationen zu Zanubrutinib und Ibrutinib.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Ansprechrate gemessen als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein komplettes oder ein sehr gutes partielles Ansprechen erreichen. Sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### ***Keine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie in der Studie ASPEN***

Die Studie ASPEN ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. In der Studie haben alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Ibrutinib als Monotherapie erhalten. Der pU legt weder eine Begründung dazu vor, warum Ibrutinib für die in die Studie ASPEN eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström die patientenindividuelle Therapie darstellt, noch diskutiert er, inwieweit andere, prinzipiell zur Auswahl stehende Therapieoptionen unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten als patientenindividuelle Therapie nicht vorzuziehen waren. Der pU legt im Dossier keine ausreichenden Informationen zu klinischen Aspekten vor, die bei der Auswahl der Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen sind. Die vorliegenden Angaben zu in die Studie eingeschlossenen, vortherafierten Patientinnen und Patienten, liefern allerdings Hinweise darauf, dass für einen Teil der Studienpopulation potenziell andere Therapieoptionen geeignet gewesen wären. Neben einer Monotherapie mit Ibrutinib standen der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt im Vergleichsarm der Studie ASPEN jedoch keine weiteren möglichen Therapieoptionen zur Verfügung. Die vom pU vorgelegte Studie erlaubt daher keinen Vergleich von Zanubrutinib mit einer patientenindividuellen Therapie gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

### ***Vorgelegte Auswertungen der Studie ASPEN inhaltlich unvollständig***

Unabhängig davon, dass die Studie ASPEN aus den zuvor beschriebenen Gründen für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist, weist die Aufarbeitung der Daten der Studie ASPEN in Modul 4 A des Dossiers erhebliche Mängel auf. In Modul 4 A des Dossiers liegen sowohl Mängel in der Aufarbeitung der Angaben zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor als auch eine unzureichende Aufarbeitung der Studienergebnisse. Insbesondere sind die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ASPEN inhaltlich unvollständig. So liegen beispielsweise zu keinem der 2 verfügbaren Datenschnitte vollständige Auswertungen zu in der Studie erhobenen, patientenberichteten Endpunkten vor. Eine adäquate Bewertung der Studienergebnisse ist auf Basis des Dossiers daher nicht möglich.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, sowie Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Zanubrutinib.

Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist	patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab werden in der Leitlinie sowie der Stellungnahme der Fachgesellschaften zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie empfohlen. Die Wirkstoffe Bortezomib und Rituximab sind, mit Ausnahme der Kombination Ibrutinib + Rituximab, für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. von Leitlinie und Fachgesellschaften empfohlenen Arzneimitteltherapien. Im Rahmen einer klinischen Studie werden Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als geeignete Komparatoren angesehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.