

## **I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2023 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 Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

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 MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben <sup>b</sup>	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie <sup>c</sup> , des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes <sup>d, e</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch &amp; Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>c. Eine adäquate Vortherapie der Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, wird gemäß G-BA in Abhängigkeit von der jeweiligen Entität vorausgesetzt, z. B. Helicobacter pylori-Eradikation beim extranodalen MZL des Magens, Strahlentherapie beim nodalen MZL oder Splenektomie beim splenischen MZL. Diesbezüglich wird das Merkmal „vorbehandeltes MZL“ laut vorliegendem Anwendungsgebiet allein in Bezug auf eine systemische antineoplastische Therapie interpretiert.</p> <p>d. Einzelne Bestandteile der in Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapien sind in der vorliegenden Indikation des MZL nicht zugelassen: Fludarabin, Idelalisib, Ibrutinib, Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation des MZL zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab; CHOP + Rituximab; CVP + Rituximab; FCM + Rituximab; Chlorambucil ± Rituximab; Cyclophosphamid ± Rituximab; Lenalidomid + Rituximab; Rituximab-Monotherapie; Idelalisib; Ibrutinib</p> <p>e. Bei Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie mit Rituximab bzw. aus Chemotherapie mit Obinutuzumab soll eine Erhaltungstherapie entsprechend mit Rituximab bzw. Obinutuzumab angeboten werden. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine autologe Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib nicht angezeigt ist.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CVP: Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison; FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; MZL: Marginalzonenlymphom</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

### Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU führt eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Zanubrutinib durch und legt im Dossier Daten der beiden 1-armigen Studien BGB-3111-214 (nachfolgend als Studie MAGNOLIA bezeichnet) und BGB-3111-AU-003 vor. Eine Informationsbeschaffung

zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

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

Bei der Studie MAGNOLIA handelt es sich um eine nicht kontrollierte, multizentrische Phase-2-Studie zur Behandlung mit Zanubrutinib bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem MZL. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem behandlungsbedürftigen MZL eingeschlossen, die mindestens eine vorherige Behandlung, einschließlich mindestens einer CD20-gerichteten Therapie, erhalten haben und die kein mindestens partielles Ansprechen erreicht haben oder eine dokumentierte Krankheitsprogression nach der letzten systemischen Therapie hatten. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem histologisch bestätigten splenischen, nodalen und extranodalen MZL. Insgesamt wurden 68 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, zu denen der pU Auswertungen vorgelegt hat. Im Median hatten die Patientinnen und Patienten 2 vorherige systemische Therapien erhalten. Eine vorherige CD20-gerichtete Therapie hatten alle Patientinnen und Patienten erhalten.

#### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie BGB-3111-AU-003***

Die Studie BGB-3111-AU-003 ist eine nicht kontrollierte, multizentrische Phase-1/2-Studie zur Behandlung mit Zanubrutinib bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Die Studie besteht aus 2 Teilen. In Teil 1 (Dosisescalationsphase) wurde die empfohlene Phase-2-Dosis bestimmt. In Teil 2 (Dosisexpansionsphase) erfolgte die Bewertung von Zanubrutinib in der empfohlenen Phase-2-Dosis bei verschiedenen histologischen Subtypen von B-Zell-Neoplasien, darunter auch 20 Patientinnen und Patienten mit MZL. Alle vom pU berücksichtigten Patientinnen und Patienten hatten mindestens 1 vorherige systemische Therapie erhalten. Eine vorangegangene Rituximab-basierte Chemotherapie erhielten 19 (95 %) der Patientinnen und Patienten.

#### ***Vorgelegte Daten für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet***

In Übereinstimmung mit dem pU sind die Daten der beiden 1-armigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, 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 MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben <sup>b</sup>	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie <sup>c</sup> , des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes <sup>d, e</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch &amp; Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>c. Eine adäquate Vortherapie der Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, wird gemäß G-BA in Abhängigkeit von der jeweiligen Entität vorausgesetzt, z. B. Helicobacter pylori-Eradikation beim extranodalen MZL des Magens, Strahlentherapie beim nodalen MZL oder Splenektomie beim splenischen MZL. Diesbezüglich wird das Merkmal „vorbehandeltes MZL“ laut vorliegendem Anwendungsgebiet allein in Bezug auf eine systemische antineoplastische Therapie interpretiert.</p> <p>d. Einzelne Bestandteile der in Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapien sind in der vorliegenden Indikation des MZL nicht zugelassen: Fludarabin, Idelalisib, Ibrutinib, Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation des MZL zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab; CHOP + Rituximab; CVP + Rituximab; FCM + Rituximab; Chlorambucil ± Rituximab; Cyclophosphamid ± Rituximab; Lenalidomid + Rituximab; Rituximab-Monotherapie; Idelalisib; Ibrutinib.</p> <p>e. Bei Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie mit Rituximab bzw. aus Chemotherapie mit Obinutuzumab soll eine Erhaltungstherapie entsprechend mit Rituximab bzw. Obinutuzumab angeboten werden. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine autologe Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib nicht angezeigt ist.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CVP: Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison; FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; MZL: Marginalzonenlymphom</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.