

Zanubrutinib (Marginalzonenlymphom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The top portion of the bar is a solid dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG'. The bottom portion consists of 18 individual segments in various shades of blue and grey.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A22-131

Version: 1.0

Stand: 13.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1523

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Zanubrutinib (Marginalzonenlymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.12.2022

Interne Projektnummer

A22-131

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Christiane Balg
- Benjamin Becker
- Simone Heß
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Regine Potthast

Schlagwörter

Zanubrutinib, Lymphom – Marginalzonen-B-Zell –, Nutzenbewertung

Keywords

Zanubrutinib, Lymphoma – B-Cell – Marginal Zone, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Zanubrutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Eine Zanubrutinib-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

1.2 Verlauf des Projekts

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 15.12.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.18

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib.....	I.6
Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib.....	I.9
Tabelle 5: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MZL	Marginalzonenlymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben ^b	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie ^c , des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes ^{d, e}
<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 & 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben ^b	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie ^c , des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes ^{d, e}	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 & 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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben ^b	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie ^c , des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes ^{d, e}
<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 & 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Zanubrutinib (Stand zum 18.10.2022)
- bibliografische Recherche zu Zanubrutinib (letzte Suche am 20.10.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Zanubrutinib (letzte Suche am 19.10.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Zanubrutinib (letzte Suche am 19.10.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Zanubrutinib (letzte Suche am 21.12.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

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) [2,3] und BGB-3111-AU-003 [4,5] vor, auf deren Basis die Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weitere Untersuchungen vorgelegten Daten aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

I 3.1 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.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrage gemäß unabhängigem Review Komitee. Sekundäre Endpunkte beinhalten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Gemäß den Angaben in Modul 4 C erfolgten für die Studie 2 Datenschnitte (am 18.01.2021 und am 04.05.2022). Der pU legt in Modul 4 C die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte zum jeweils aktuellen Datenschnitt vor.

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.

Primärer Endpunkt des Teils 2 der Studie sind Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Zusätzlich ist für die Patientinnen und Patienten mit MZL der primäre Wirksamkeitsendpunkt die Gesamtansprechrage. Sekundäre Endpunkte sind die Mortalität sowie Endpunkte der Kategorie Morbidität.

Gemäß den Angaben in Modul 4 C liegen für die Studie 2 Datenschnitte vor (vom 02.10.2020 und vom 31.03.2021). Der pU legt im Dossier Auswertungen zum 2. Datenschnitt vom 31.03.2021 vor.

Vorgehen des pU

Der pU legt dar, dass für Zanubrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, keine

direkten Vergleichsstudien vorliegen. Aus diesem Grund sucht der pU nachfolgend nach weiteren Untersuchungen mit Zanubrutinib und identifiziert die beiden 1-armigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003. Der pU gibt an, beide Studien zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen und stellt in Modul 4 C des Dossiers (Abschnitt zu den weiteren Untersuchungen) die Ergebnisse der beiden 1-armigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 dar. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor. Aus Sicht des pU zeigen die Ergebnisse der beiden 1-armigen Studien ein langanhaltendes Ansprechen von Zanubrutinib bei guter Verträglichkeit. Insgesamt beschreibt er, dass aufgrund der fehlenden Evidenz auf Basis von RCTs und dem fehlenden Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nicht belegt ist.

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.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige anti-CD20-basierte Therapie erhalten haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben ^b	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie ^c , des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes ^{d, e}	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 & 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. BeiGene. A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (MAGNOLIA); Clinical Study Report (data cut-off date: 04 May 2022) [unveröffentlicht]. 2022.
3. Opat S, Tedeschi A, Linton K et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. Clin Cancer Res 2021; 27(23): 6323-6332.
<https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1704>.
4. BeiGene. A Phase 1/2, Open-Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of the BTK Inhibitor BGB-3111 in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies (BGB-3111-AU-003); Clinical Study Report (data cut-off date: 31 March 2021) [unveröffentlicht]. 2021.
5. Phillips T, Chan H, Tam CS et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv 2022; 6(11): 3472-3479.
<https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006083>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Zanubrutinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Zanubrutinib OR BGB-3111

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Zanubrutinib* OR BGB-3111 OR BGB3111 OR (BGB 3111)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>

Suchstrategie
Zanubrutinib, BGB-3111, BGB3111, BGB 3111

4. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Zanubrutinib OR BGB-3111 OR BGB3111 OR BGB 3111

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung hat.

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg. Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich (vier Kapseln mit 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (zwei Kapseln mit 80 mg) eingenommen werden. Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen. Wenn eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wird, sollte die nächste Dosis gemäß dem üblichen Einnahmeschema eingenommen werden. Empfohlene Dosisanpassungen für Zanubrutinib bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind in Tabelle 1-15 aufgeführt.

Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Auftreten der Nebenwirkung	Dosisanpassung (Anfangsdosis 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich)
Nicht-hämatologische Toxizitäten \geq Grad 3	Zum ersten Mal	Behandlung mit BRUKINSA [®] unterbrechen Sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich
Febrile Neutropenie Grad 3		
Thrombozytopenie Grad 3 mit signifikanten Blutungen	Zum zweiten Mal	Behandlung mit BRUKINSA [®] unterbrechen Sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 160 mg einmal täglich oder 80 mg zweimal täglich
Neutropenie Grad 4 (anhaltend $>$ 10 aufeinander folgende Tage)		
Thrombozytopenie Grad 4 (anhaltend $>$ 10 aufeinander folgende Tage)	Zum dritten Mal	Behandlung mit BRUKINSA [®] unterbrechen Sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 80 mg einmal täglich
	Zum vierten Mal	BRUKINSA [®] absetzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei älteren Patienten (\geq 65 Jahre), Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ($CrCl \geq 30$ ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault) und Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz vor. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CrCl < 30$ ml/min) oder Dialysepatienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden. Patienten mit leichter oder mäßiger

Leberfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit BRUKINSA® behandelt. Die empfohlene Dosis von BRUKINSA® für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) beträgt 80 mg oral zweimal täglich. Die Sicherheit von BRUKINSA® wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Diese Patienten sollen engmaschig auf Nebenwirkungen von BRUKINSA® überwacht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA® bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Schwerwiegende und tödlich verlaufende Blutungsereignisse traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA®-Monotherapie behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher wurden bei Patienten berichtet. Blutungsereignisse jeglichen Grades traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf. BRUKINSA® kann das Risiko für Blutungen bei Patienten, die eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen erhalten, erhöhen. Patienten sollten auf Anzeichen von Blutungen überwacht werden. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher können Dosisanpassungen wie empfohlen erforderlich machen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit BRUKINSA® angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht und das große Blutbild kontrolliert werden. Die Risiken und Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern, die gleichzeitig mit BRUKINSA® angewendet wird, sollen gegeneinander abgewogen werden.

Infektionen mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang (einschließlich bakterielle, virale oder Pilzinfektionen) traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA®-Monotherapie behandelt wurden. Die am häufigsten aufgetretene Infektion vom Grad 3 oder höher war Pneumonie. Es traten auch Infektionen aufgrund einer Hepatitis B-Reaktivierung auf. Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA® sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. Bei Patienten, die positiv auf HBV getestet werden oder eine positive Hepatitis B-Serologie aufweisen, wird vor Beginn der Behandlung die Konsultation eines Spezialisten für Lebererkrankungen empfohlen. Die Patienten sollten gemäß den medizinischen Standards zur Vermeidung einer Hepatitis B-Reaktivierung überwacht und behandelt werden.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten regelmäßig auf Zytopenien überwacht werden. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht und bei Bedarf behandelt werden.

Sekundäre Primärmalignome, einschließlich Karzinomen, die nicht die Haut betrafen, traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA®-Monotherapie behandelt wurden. Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA® eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. BRUKINSA® darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 2 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	II.5
II 2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 2.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 2.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 2.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 2.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 2.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 2.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 2.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 3 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).II.11	II.11
II 3.1 Behandlungsdauer	II.11
II 3.2 Verbrauch.....	II.11
II 3.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 3.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 3.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 3.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 3.7 Versorgungsanteile	II.15
II 4 Literatur.....	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CD	Cluster of Differentiation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
MZL	Marginalzonenlymphom
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 2 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Marginalzonenlymphom (MZL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Zanubrutinib [1]. Es handelt sich bei dieser Population, um die die Zulassung von Zanubrutinib nun erweitert wurde, um erwachsene Patientinnen und Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)20-Antikörper erhalten haben.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (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 Kriterien der Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires [GELF]), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher u. a. eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. Außerdem wird davon ausgegangen, dass eine autologe Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib nicht angezeigt ist.

II 2.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU zeigt sich ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf in der Behandlung des MZL. Dem pU zufolge fehlen speziell für die Therapie des MZL zugelassene Medikamente in Deutschland. Es bestehe außerdem die Notwendigkeit einer gut verträglichen Therapieoption zur Behandlung des bereits vorbehandelten MZL.

II 2.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 2.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl an Patientinnen und Patienten mit NHL in Deutschland im Jahr 2019	-	
	Inzidenz		18 336
	5-Jahres-Prävalenz		64 083
2	Anzahl an Patientinnen und Patienten mit MZL in Deutschland im Jahr 2019	5–15	
	Inzidenz		917–2750
	5-Jahres-Prävalenz		3204–9612
3	prognostizierte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit MZL in Deutschland im Jahr 2023	-	4199 ^a –12 611 ^b
4	keine Watch-and-Wait-Strategie	77,98	3274–9834
5	therapiebedürftig nach vorangegangener Therapie	34,03	1114–3347
6	therapiebedürftig nach Anti-CD20-Vortherapie	59,86	667–2003
7	in der GKV	87,66	585–1756
<p>a. Summe aus für das Jahr 2023 auf Basis eines jährlichen Anstiegs von 0,47 % prognostizierter unterer Grenze der Inzidenz (934 Fälle) und 5-Jahres-Prävalenz (3265 Fälle) des MZL (bei einem MZL-Anteil von 5 % an allen NHL-Fällen, siehe Schritt 2)</p> <p>b. Summe aus für das Jahr 2023 auf Basis eines jährlichen Anstiegs von 0,50 % prognostizierter oberer Grenze der Inzidenz (2805 Fälle) und 5-Jahres-Prävalenz (9806 Fälle) des MZL (bei einem MZL-Anteil von 15 % an allen NHL-Fällen, siehe Schritt 2)</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MZL: Marginalzonenlymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Schritt 1: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit NHL in Deutschland im Jahr 2019

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 13.09.2022 [2] die Inzidenz (18 336 Fälle) und die 5-Jahres-Prävalenz (64 083 Fälle) von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) in Deutschland für das Jahr 2019. Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes C82.- (Follikuläres Lymphom) bis C88.- (Bösartige immunproliferative Krankheiten) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Anschließend prognostiziert der pU eine untere und eine obere Grenze der Fallzahlen inkl. Einschränkung von NHL auf das MZL für das Jahr 2023. Das Vorgehen des pU hierzu entspricht der folgenden Beschreibung zu den Schritten 2 und 3.

Schritt 2: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit MZL in Deutschland im Jahr 2019

Untere Grenze

Der pU geht davon aus, dass die untere Grenze des Anteils von MZL an allen NHL-Fällen 5 % [3,4] beträgt. Der pU multipliziert diesen Anteilswert jeweils mit der für das Jahr 2019 angegebenen Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz von NHL (siehe 1. Absatz zu Schritt 1).

Obere Grenze

Der pU geht davon aus, dass die obere Grenze des Anteils von MZL an allen NHL-Fällen 15 % [3,4] beträgt. Der pU multipliziert diesen Anteilswert jeweils mit der für das Jahr 2019 angegebenen Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz von NHL.

Schritt 3: prognostizierte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit MZL in Deutschland im Jahr 2023

Untere Grenze

Zur unteren Grenze der Prognose für das Jahr 2023 zieht der pU zunächst Angaben des Statistischen Bundesamtes zum vorausberechneten Bevölkerungsstand (BEV-VARIANTE-08 [G2-L1-W2]: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, geringer Anstieg der Lebenserwartung, moderate Entwicklung des Wanderungssaldos) [5] für die Jahre 2019 bis 2028 heran. Für jedes dieser Jahre berechnet der pU den Anteil der Personen ab 60 Jahre, da dem pU zufolge primär Menschen ab diesem Alter an einem MZL erkranken. Dann ermittelt der pU durch lineare Regression einen Anstieg des Anteils dieser Personen über den oben genannten Zeitraum von 0,47 % pro Jahr. Durch Anwendung dieses Anstiegs jeweils auf die untere Grenze der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz des MZL für das Jahr 2019 (siehe Schritt 2, untere Grenze) prognostiziert der pU die entsprechenden Fallzahlen für das Jahr 2023. Für dieses Jahr gibt der pU als Summe aus den unteren Grenzen der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz des MZL eine Anzahl von 4199 Patientinnen und Patienten in Deutschland an.

Obere Grenze

Zur oberen Grenze der Prognose für das Jahr 2023 zieht der pU zunächst statt der BEV-VARIANTE-08 (siehe vorherigen Absatz) die BEV-VARIANTE-09 (G2-L3-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, stärkerer Anstieg der Lebenserwartung, moderate Entwicklung des Wanderungssaldos) [5] heran. Hierbei ermittelt der pU für Personen ab 60 Jahre durch lineare Regression einen Anstieg des Anteils dieser Personen über den oben genannten Zeitraum (Jahre 2019 bis 2028) von 0,50 % pro Jahr und prognostiziert – analog zu seinem Vorgehen für die untere Grenze – die entsprechenden Fallzahlen des MZL für das Jahr 2023. Für dieses Jahr gibt der pU als Summe aus den oberen Grenzen der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz des MZL eine Anzahl von 12 611 Patientinnen und Patienten in Deutschland an.

Schritt 4: keine Watch-and-Wait-Strategie

Der pU gibt an, Daten des MZL-Registers des Universitätsklinikums Ulm heranzuziehen. Demnach wurde bei 122 von insgesamt 554 Patientinnen und Patienten im MZL-Register initial „Watch & Wait“ durchgeführt [6]. Für die verbleibenden 432 Patientinnen und Patienten nimmt der pU keine Watch-and-Wait-Strategie an und multipliziert deren Anteilswert von 77,98 % an den 554 Patientinnen und Patienten mit dem Ergebnis aus Schritt 3.

Schritt 5: therapiebedürftig nach vorangegangener Therapie

Dem pU zufolge haben von den 432 Patientinnen und Patienten des MZL-Registers (siehe Schritt 4) 147 bereits mindestens eine Erstlinientherapie erhalten und benötigen eine weitere Therapie [6]. Der pU multipliziert den entsprechenden Anteilswert (34,03 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Schritt 6: therapiebedürftig nach Anti-CD20-Vortherapie

Dem pU zufolge haben von den 147 Patientinnen und Patienten des MZL-Registers (siehe Schritt 5) 88 eine Anti-CD20-Vortherapie erhalten und benötigen eine weitere Therapie [6]. Der pU multipliziert den entsprechenden Anteilswert (59,86 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 5.

Schritt 7: in der GKV

Unter Annahme eines GKV-Anteils von 87,66 % an den Patientinnen und Patienten aus Schritt 6 ermittelt der pU eine Anzahl von 585 bis 1756 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 2.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar. Es liegen Unterschätzungen und Unsicherheiten vor, durch die die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau potenziell unterschätzt ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritten 1 bis 3: Patientinnen und Patienten mit NHL bzw. MZL

Zwar hat der pU in seiner Herleitung – wie er selbst angibt – keine Einschränkung auf Erwachsene vorgenommen, sodass hierdurch eine relativ geringe Anzahl Minderjähriger eingeschlossen wird, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind [1]. Außerdem ist unklar, weshalb er zur 5-Jahres-Prävalenz die Inzidenz desselben Jahres (Prognosen für das Jahr 2023) addiert. Allerdings führt die Beschränkung der Prävalenz auf einen 5-Jahres-Zeitraum (5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019: 64 083 NHL-Fälle) potenziell zu einer Unterschätzung. Der Datenbank des ZfKD ist beispielsweise für dasselbe Jahr eine höhere Fallzahl von 107 037 (10-Jahres-Prävalenz) zu entnehmen [2]. Dabei ist allerdings unklar, wie viele Fälle aufgrund von bereits erfolgter Heilung auszuschließen sind.

Zu Schritten 4 bis 6: Patientenkollektiv des MZL-Registers

Der pU liefert keine Primärquelle und damit keine ausreichende Beschreibung des Patientenkollektivs des MZL-Registers. Beispielsweise ist unklar, ob der Zeitraum seit MZL-Diagnose vergleichbar ist zwischen diesem Patientenkollektiv und den Patientinnen und Patienten, die der pU in den Schritten 1 bis 3 heranzieht. Dies führt zu einer Unsicherheit, da die Therapiebedürftigkeit mit der Zeit zunimmt [3]: Ist der Zeitraum seit MZL-Diagnose im Patientenkollektiv des MZL-Registers länger als bei den Patientinnen und Patienten aus den Schritten 1 bis 3, so könnte dies zu einer Überschätzung der Anteilswerte zur Therapiebedürftigkeit führen. Ein kürzerer Zeitraum hingegen könnte zu einer Unterschätzung der Anteilswerte führen.

Zu Schritt 4: keine Watch-and-Wait-Strategie

Der Anteilswert von 77,98 % für „keine Watch-and-Wait-Strategie“ bezieht sich lediglich auf den initialen Zeitpunkt. Der Anteilswert nimmt mit der Zeit zu, sodass 77,98 % für die 5-Jahres-Prävalenz, die der pU in den Schritten 1 bis 3 heranzieht, eine Unterschätzung darstellen kann.

Zu Schritten 5 und 6: Therapiebedürftigkeit

Die Therapiebedürftigkeit wurde über den Beginn einer Folgetherapielinie definiert (Schritt 5: Zweit- oder spätere Therapielinie; Schritt 6: mindestens 1 Therapielinie nach Anti-CD20-Vorthherapie) [6]. Für die untere Grenze ist dies vertretbar. Es fallen jedoch auch Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet, die bereits eine Anti-CD20-Vorthherapie erhalten hatten, jedoch trotz Therapiebedürftigkeit bisher keine Folgetherapie begonnen haben und für die eine Behandlung mit Zanubrutinib infrage kommt. Es ist unklar, auf wie viele Patientinnen und Patienten der Zielpopulation dies zutrifft, die für die obere Grenze nicht berücksichtigt wurden.

II 2.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 2.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sowohl die Inzidenz als auch die 5-Jahres-Prävalenz des MZL bis zum Jahr 2028 weiterhin um 0,47 % (siehe Abschnitt II 2.3.1, Schritt 3, untere Grenze) bzw. 0,50 % (siehe Abschnitt II 2.3.1, Schritt 3, obere Grenze) pro Jahr steigt.

II 2.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Zanubrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben ^b	585–1756	<p>Die Angabe ist potenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die vor dem vom pU betrachteten Zeitraum diagnostiziert wurden, ▪ ein potenziell unterschätzter Anteilswert für „keine Watch-and-Wait-Strategie“ und ▪ die generelle Einschränkung – statt nur für die untere Grenze – auf Patientinnen und Patienten, die nach einer Anti-CD20-Vortherapie eine Folgetherapie begonnen haben.
<p>a. Angabe des pU</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 u. a. eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. Außerdem wird davon ausgegangen, dass eine autologe Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib nicht angezeigt ist.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MZL: Marginalzonenlymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 3 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes.

Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln.

Der pU gibt zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich an, dass sie patientenindividuell unterschiedlich sind. Demnach macht er beispielsweise keine quantitativen Angaben zu den Kosten der gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [7] verordnungsfähigen Behandlungsoption Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab, die der G-BA – neben anderen – als einen geeigneten Komparator, der für eine Teilpopulation infrage kommt, nennt.

II 3.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Zanubrutinib entsprechen der Fachinformation [1].

Da in der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 3.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Zanubrutinib entsprechen der Fachinformation [1]. Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg und die Einnahme der Tagesdosis kann 1-mal täglich (4 Hartkapseln mit 80 mg) oder aufgeteilt in 2 Dosen (jeweils 2 Hartkapseln mit 80 mg) erfolgen [1].

II 3.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, dass die Kosten von Zanubrutinib (Wirkstärke 80 mg, 120 Hartkapseln) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 6187,77 € betragen. Diese Angabe gibt korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.10.2022 wieder.

II 3.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt Kosten für die Bestimmung des Hepatitis-B-Virus-Status, die – wie auch der pU angibt – vor Behandlungsbeginn erfolgen sollte [1]. Die zugehörigen Kosten fallen somit im 1. Jahr an, nicht jedoch je Folgejahr. Es entstehen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (insbesondere monatliche Kontrolle des großen Blutbildes), die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Dies ist plausibel.

II 3.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Zanubrutinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 75 295,94 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 3.4).

II 3.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zanubrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben ^b	75 284,54	11,40	0	75 295,94	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Der pU setzt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Dies ist plausibel.
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie ^c , des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes ^{d, e}		patientenindividuell unterschiedlich				Der pU liefert keine quantitativen Angaben.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</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 u. a. eine abwartende Strategie („Watch & 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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MZL: Marginalzonenlymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 3.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, die die Versorgungsanteile von Zanubrutinib beeinflussen können. Dies umfasst die Kontraindikationen auf Basis der Fachinformation [1], Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Außerdem beschreibt der pU, dass Zanubrutinib sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann, aber zu erwarten sei, dass die Therapie überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

Eine Quantifizierung des Versorgungsanteils nimmt der pU nicht vor. Die zu erwartenden Versorgungsanteile seien mit Unsicherheiten behaftet.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. BeiGene Ireland. Fachinformation BRUKINSA 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Zucca E, Arcaini L, Buske C et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(1): 17-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.010>.
4. Knauf W, Abenhardt W, Koenigsmann M et al. Rare lymphomas in routine practice - Treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol* 2021; 39(3): 313-325. <https://dx.doi.org/10.1002/hon.2868>.
5. Statistisches Bundesamt. 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2022 [Zugriff: 20.10.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1648474585894&code=12421#abreadcrumb>.
6. BeiGene Germany. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das MZL in Deutschland. 2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2022 [Zugriff: 23.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>.