

## 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 in Kombination mit Obinutuzumab 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 in Kombination mit Obinutuzumab (im Folgenden Zanubrutinib + Obinutuzumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib + Obinutuzumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben <sup>b, c</sup>	<p>patientenindividuelle Therapie<sup>d</sup> unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,</li> <li>▪ Lenalidomid + Rituximab,</li> <li>▪ Rituximab Monotherapie,</li> <li>▪ Mosunetuzumab,</li> <li>▪ Tisagenlecleucel</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt.                      c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom 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 oder Stammzelltransplantation besteht.                      d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires</p>	

Der pU weicht von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er weitere Optionen einer patientenindividuellen Therapie hinzufügt:

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CHOP)
- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CVP)
- Idelalisib

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bleibt ohne Konsequenz, da er keine Daten zu der von ihm benannten oder der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Ergebnisse**

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Zanubrutinib + Obinutuzumab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT ROSEWOOD und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie ROSEWOOD ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt.

In Übereinstimmung mit dem pU wurde die Studie MAHOGANY identifiziert, für die zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch noch keine Ergebnisse vorliegen.

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

Die Studie ROSEWOOD ist eine noch laufende, offene, randomisierte Phase-II-Studie, in der Zanubrutinib + Obinutuzumab mit Obinutuzumab als Monotherapie bei follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien verglichen wird. Haupteinschlusskriterien der Studie waren ein histologisch gesichertes follikuläres Lymphom vom WHO Grad 1 bis 3a, die vorherige Gabe einer Chemoimmuntherapie (mit einem CD20-Antikörper und einer Kombinationstherapie auf Basis von Alkylanzien) und Krankheitsprogression nach der jüngsten, mindestens 2. Therapielinie. Das Ausbleiben eines Ansprechens auf diese jüngste Therapielinie im Sinne einer zumindest partiellen Remission qualifizierte ebenfalls zum Studieneinschluss. Patientinnen und Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand

(Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Score [ECOG-PS] 3 oder höher) waren ausgeschlossen.

Insgesamt wurden in die Studie 217 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert (145 in den Interventions- und 72 in den Vergleichsarm).

Die Studienmedikation im Interventionsarm wurde entsprechend den Vorgaben der Fachinformation angewendet. Die im Vergleichsarm eingesetzte Studienmedikation ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, die Dosierung von Obinutuzumab als Monotherapie erfolgte analog zum Interventionsarm.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtansprechen. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

### ***Keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ROSEWOOD***

Der G-BA hat als zweckmäßigen Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes festgelegt. Zusätzlich weist der G-BA daraufhin, dass in einer direkt vergleichenden Studie erwartet werde, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermögliche (Multi-Komparator-Studie).

Die vorgelegte Studie ROSEWOOD ist eine Single-Komparator-Studie, in der alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Obinutuzumab als Monotherapie erhalten haben. Die Therapie mit Obinutuzumab als Monotherapie entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes war zudem in der Studie nicht möglich. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ROSEWOOD nicht umgesetzt. Die Studie ROSEWOOD ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA somit nicht geeignet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib + Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Zanubrutinib + Obinutuzumab 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 + Obinutuzumab.

Tabelle 3: Zanubrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben <sup>b, c</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>d</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,</li> <li>▪ Lenalidomid + Rituximab,</li> <li>▪ Rituximab Monotherapie,</li> <li>▪ Mosunetuzumab,</li> <li>▪ Tisagenlecleucel</li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten folliculären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit folliculärem Lymphom 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 oder Stammzelltransplantation besteht. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires		