

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. April 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Zanubrutinib
(Marginalzonenlymphom, rezidiert/refraktär)**

veröffentlicht am 15. März 2023

Vorgangsnummer 2022-12-15-D-909

IQWiG Bericht Nr. 1523

1. **Zusammenfassung**
 2. Einleitung
 3. Stand des Wissens
 4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 5. Bericht des IQWiG
 6. Ausmaß des Zusatznutzens
 7. Literatur
-

1. Zusammenfassung

Dies ist das vierte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®), diesmal zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem/refraktärem Marginalzonen-Lymphom (MZL). Zanubrutinib wird als Monotherapie bei Pat. angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie, darunter einem Anti-CD20-Antikörper, erhalten haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Zanubrutinib bei der CLL

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Krankheitsverlaufs	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT beinhaltet den aktuellen Therapiestandard.
- Basis von Zulassung und Nutzenbewertung sind zwei internationale, einarmige Studien.
- Zanubrutinib führte zu Remissionsraten von 66 bzw. 85%. Der Median des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit war beim finalen Datenschnitt nicht erreicht.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 entsprach den Erfahrungen mit größeren Patientenkollektiven bei der chronischen lymphatischen Leukämie.

Bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem MZL besteht ein ungedeckter, medizinischer, aber vor allem ein ungedeckter „administrativer“ Bedarf: Eine relevante Anzahl von Arzneimitteln aus der Therapie indolenter B-Zell-Lymphome ist auch beim MZL wirksam, es liegen aber nur wenige Zulassungen vor. Das führt zu zeitaufwändigen Anträgen zur Kostenübernahme bei Off-Label-Use. Umso höher ist die Zulassung von Zanubrutinib in dieser Indikation einzuschätzen.

Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels vergleichender Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Die Marginalzonen-Lymphome gehören zu den reifzellig indolenten Non-Hodgkin Lymphomen. Nach der aktuellen Version der WHO-Klassifikation 2022 werden folgende Subgruppen unterschieden [1]:

- extranodales Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes („mucosa-associated lymphatic tissue“, MALT)
- splenisches Marginalzonen-Lymphom
- nodales Marginalzonen-Lymphom
- neu: primär kutane lymphoproliferative Erkrankung der Marginalzone

Die Therapiekonzepte der Marginalzonen-Lymphome unterscheiden sich in der Primärtherapie z. B. vom follikulären Lymphom dadurch, dass insbesondere beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom lokale Maßnahmen wie die Strahlentherapie oder eine antibiotische Eradikationstherapie eine wichtige Rolle spielen [2-4].

3. Stand des Wissens

In fortgeschrittenen Stadien und im Rezidiv bildet die systemische Therapie den Standard. Wie beim folliculären Lymphom wird auch das fortgeschrittene Marginalzonen-Lymphom nur bei krankheitsassoziierten Symptomen behandelt [2-4]. Die Therapie erfolgt patientenindividuell nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen in Abhängigkeit von der Primärtherapie, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten. Die Rezidivtherapie folgt zumeist den Empfehlungen des folliculären Lymphoms.

Diese sind:

- erneute Rituximab/Chemotherapie im Rezidiv nach längerer (>2 Jahre) vorheriger Ansprechdauer [2-4]
- Lenalidomid / Rituximab [5] im Off-Label-Use, zugelassen von der FDA.
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Frührezidiv bei geeigneten Pat. [6-8]
- Ibrutinib [9] im Off-Label-Use, zugelassen von der FDA
- Idelalisib [10] im Off-Label-Use

Eine allogene Transplantation spielt beim rezidivierten Marginalzonen-Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option.

Zanubrutinib ist ein oraler niedermolekularer BTK-Inhibitor der nächsten Generation. Er bindet spezifisch, kovalent und irreversibel an die Kinase. Zanubrutinib hat eine hohe Bioverfügbarkeit mit einer Halbwertszeit von 2-4 Stunden. Es wird oral appliziert. Die empfohlene Dosis beträgt 320 mg täglich und ist entweder auf einmal oder aufgeteilt in zwei Dosen (160 mg zweimal täglich) einzunehmen. Daten zu Zanubrutinib beim MZL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Zanubrutinib beim rezidivierten/refraktären Marginalzonenlymphom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵
BGB-3111-AU-003, Dossier [11]	r/r MZL, keine Vortherapie mit BTKi	-	Zanubrutinib	20	85,0	n. e.	n. e.
MAGNOLIA, Shadman et al. [12], Dossier	r/r MZL, nach Vortherapie mit Anti-CD20 AK	-	Zanubrutinib	68	66,2 ⁶	n. e. ⁷	n. e.

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Todesfallrate in %, beim Datenschnitt; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Therapieempfehlungen.

4. 2. Studien

Basis von Zulassung und Nutzenbewertung sind die internationale, einarmige Phase-I/II-Studie BGB-3111-AU-003 und die internationale, einarmige Phase-II-Studie MAGNOLIA zur Sicherheit und Wirksamkeit von Zanubrutinib. Deutsche Zentren waren nicht an den Studien beteiligt.

Basis des Dossiers sind BGB-3111-AU-003 mit dem finalen Datenschnitt vom 31. März 2021 und von MAGNOLIA mit dem finalen Datenschnitt vom 4. Mai 2022.

Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [11, 12].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studien nach 30 bzw. 60 Monaten nicht erreicht.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war in beiden Studien zum Zeitpunkt des medianen Datenschnitts nicht erreicht.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Sie lagen unter Zanubrutinib bei 66,2 bzw. 85,0.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurde in MAGNOLIA mittels der EQ-5D-VAS und des EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurde in der EQ-5D-VAS eine Verbesserung des Gesundheitszustands im intraindividuellen Vergleich zum Ausgangsbefund erreicht. Im EORTC QLQ-C30 zeigten sich in Zyklus 30 eine Verbesserung bei den Symptomskalen zu Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit sowie zu finanzieller Belastung. Bei Schmerz und Obstipation zeigte sich eine Verschlechterung.

In BGB-3111-AU-003 wurden keine Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Report-Outcome erfasst.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug 39,7%. Häufigste schwere unerwünschte Ereignisse waren Neutropenie (10,3%), Thrombozytopenie (4,4%), COVID-19 Pneumonie (4,4%), Diarrhoe (2,9%), Fieber (2,9%) und Pneumonie (2,9%). Häufigste Nebenwirkung aller Schweregrad war Diarrhoe (22,1%).

Vorhofflimmern trat bei 2 Patienten, eine arterielle Hypertonie im Grad 3 bei einem Patienten auf. 4 Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz und deskriptiv. Er wurde ohne Patientenbeteiligung und ohne fachärztliche Expertise erstellt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem MZL besteht ein großer, ungedeckter medizinischer wie auch „administrativer“ Bedarf. Das soll ausdrücken, dass eine relevante Zahl von Arzneimitteln aus der Therapie indolenter B-Zell-Lymphome auch beim MZL wirksam ist, es aber nur wenige zugelassene Arzneimittel gibt. Umso höher ist die Zulassung von Zanubrutinib in dieser Indikation einzuschätzen.

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:

Kontrollarm

Leider wurde die Studie ohne Kontrollarm durchgeführt. Das ist bedauerlich, insbesondere weil viele der betroffenen Pat. symptomatisch sind. Die Rückbildung belastender Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität wären geeignete Endpunkte, die auch in einem überschaubaren Zeitraum erfasst und ausgewertet werden könnten.

Nebenwirkungen

Im Vordergrund der Nebenwirkungen steht die Diarrhoe, analog zu den Erfahrungen mit anderen BTK-Inhibitoren. Hier besteht inzwischen viel Erfahrung in der Versorgung, so dass Schweregrade 3/4 (fast) nicht mehr auftreten.

Das vereinzelte Auftreten von Vorhofflimmern und arterieller Hypertonie ist in einem Patientenkollektiv mit einem Altersmedian von 70 Jahren nicht ungewöhnlich. Da hier aber die Frage eines Substanzklassen-Effektes im Raum steht, müssen diese Pat. langfristig beobachtet werden.

Bei der Therapie mit Zanubrutinib sind klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen über CYP3A and CYP2C19 zu beachten.

Zanubrutinib ist eine hochwirksame Therapie bei Pat. mit r/r MZL.

7. Literatur

1. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022 DOI: 10.1182/blood.2022015851.
2. Buske C et al.: Nodales Marginalzonen-Lymphom, November 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nodales-marginalzonen-lymphom/@@guideline/html/index.html>
3. Raderer M et al.: Extranodales Marginalzonen-Lymphom, Januar 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/extranodales-marginalzonen-lymphom-malt-lymphom/@@guideline/html/index.html>
4. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2022; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>

5. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
6. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica 98: 1014-1021, 2013. DOI: [10.3324/haematol.2013.084723](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.084723)
7. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al.: Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant 24:1172-1179, 2018. DOI: [10.1016/j.bbmt.2018.03.022](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.022)
8. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW et al.: Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. Biol Blood Marrow Transplant 24:1163-1171, 2018. DOI: [10.1016/j.bbmt.2017.12.771](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.771)
9. Noy A, de Vos S, Coleman M, et al.: Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. Blood Adv 4:5773-5784, 2020. DOI: [10.1182/bloodadvances.2020003121](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003121)
10. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)
11. 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 27:6323-6332, 2021. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-21-1704](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1704)
12. Shatman M, Flinn IW, Levy MY et al.: Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. Lancet Haematol 10:e35-e45, 2023. DOI: [10.1016/S2352-3026\(22\)00320-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00320-9)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Christian Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), Prof. Dr. Michael Herold (Helios Klinikum Erfurt, Erfurt), und Prof. Dr. Kai Hübel (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) erarbeitet.