



IQWiG-Berichte – Nr. 1314

**Zanubrutinib  
(Morbus Waldenström) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-169  
Version: 1.0  
Stand: 10.03.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Zanubrutinib (Morbus Waldenström) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

15.12.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-169

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochem Potenberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Can Ünal
- Charlotte Guddat
- Kirsten Janke
- Claudia Kapp
- Michaela Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Pamela Wronski

### **Schlagwörter**

Zanubrutinib, Waldenström-Makroglobulinämie, Nutzenbewertung, NCT03053440

### **Keywords**

Zanubrutinib, Waldenstrom Macroglobulinemia, Benefit Assessment, NCT03053440

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>15</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>15</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>17</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	17
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	17
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>19</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	20
3.2.2 Verbrauch .....	20
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6 Versorgungsanteile .....	21
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>22</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>22</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>23</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>24</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>27</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>31</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie ASPEN .....</b>	<b>32</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>38</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib.....	3
Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib.....	7
Tabelle 5: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	15
Tabelle 6: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	22
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	23
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	24
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib .....	32
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib.....	34
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib .....	35
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Vortherapien der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer Erkrankung – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib .....	37

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
cLDA	Constrained longitudinal Data Analysis
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	europäische Arzneimittelagentur
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWWM	International Workshop on Waldenström’s Macroglobulinemia
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell für wiederholte Messwerte)
MYD88	Myeloid Differentiation primary response 88
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHIM	Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektion und Myelokathexis Syndrom

## **1 Hintergrund**

### **1.1 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 15.12.2021 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 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](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). 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.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

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

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

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

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

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

### **Ergebnisse**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

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

Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

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

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

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Gemäß Leitlinien sind bei der Auswahl der Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet der Allgemeinzustand, ggf. die Vorbehandlung sowie die Remissionsdauer der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen [3,4]. In Abhängigkeit dieser klinischen Aspekte kommen patientenindividuell verschiedene Therapieoptionen infrage, die je nach Allgemeinzustand, ggf. der Vorbehandlung und der Remissionsdauer der Patientinnen und Patienten potenziell einen unterschiedlichen Stellenwert haben und damit nicht als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen sind. Der pU legt keine Begründung dazu vor, warum Ibrutinib für alle Patientinnen und Patienten im

Anwendungsgebiet, unabhängig von den genannten Aspekten, die patientenindividuelle Therapie darstellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom pU gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der in Tabelle 4 genannten klinischen Aspekte.

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

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Zanubrutinib (Stand zum 09.11.2021)
- bibliografische Recherche zu Zanubrutinib (letzte Suche am 09.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Zanubrutinib (letzte Suche am 09.11.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Zanubrutinib (letzte Suche am 09.11.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Zanubrutinib (letzte Suche am 28.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie ASPEN [5-10] und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie ASPEN eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

Die vom pU vorgelegte Studie ASPEN vergleicht die Behandlung mit Zanubrutinib mit der Behandlung mit Ibrutinib, jeweils als Monotherapie. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht hervorgeht, dass die eingesetzte Vergleichstherapie Ibrutinib für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, ggf. der Vorbehandlung und der Remissionsdauer nach initialer Therapie darstellt.

### ***Design der Studie ASPEN***

Die Studie ASPEN ist eine noch laufende, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström eingeschlossen wurden. Vortherapierte Patientinnen und Patienten mussten gemäß Einschlusskriterien der Studie eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung aufweisen. Für Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie durfte eine Chemoimmuntherapie gemäß Einschätzung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt nicht geeignet sein. Für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste zudem mindestens 1 Kriterium für die Indikation zur Therapie nach den Kriterien des Konsensuspanels des International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)-7 [11] vorliegen.

Die Patientinnen und Patienten wurden anhand ihres Myeloid-Differentiation-primary-Response 88(MYD88)-Mutationsstatus 2 Kohorten zugeteilt. In die aktiv kontrollierte Kohorte 1 der Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einer MYD88-Mutation eingeschlossen (N = 201). In die Kohorte 2 ohne Vergleichsgruppe wurden Patientinnen und Patienten mit Wildtyp-MYD88 oder mit unbestimmtem MYD88-Mutationsstatus aufgenommen (N = 28).

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung die aktiv kontrollierte Kohorte 1 der Studie ASPEN heran. Ergebnisse zu Kohorte 2 stellt der pU in Modul 4 A ergänzend dar. Diese Kohorte wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da sie keine Kontrollgruppe umfasst und damit für einen Vergleich von Zanubrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant ist.

In Kohorte 1 wurden 102 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Zanubrutinib) und 99 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm (Ibrutinib) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4(CXCR4)-Mutationsstatus und Anzahl der vorherigen Therapien des Morbus Waldenström.

Die Behandlung im Interventions- und Vergleichsarm der Studie ASPEN erfolgt gemäß den Angaben der Fachinformationen zu Zanubrutinib [12] und Ibrutinib [13]. Zanubrutinib wird oral in einer Dosierung von 2-mal täglich 160 mg, Ibrutinib oral in einer Dosierung von 1-mal täglich 420 mg verabreicht. In beiden Armen erfolgt die Behandlung in Zyklen (à 28 Tage) bis zur Progression oder dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität. Sowohl im Zanubrutinib-Arm als auch im Ibrutinib-Arm konnten die Patientinnen und Patienten in den ersten 2 Zyklen einer Plasmapherese unterzogen werden, falls diese klinisch angezeigt war.

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

Weitere Angaben zur Studie ASPEN, zur Charakterisierung der Studienpopulation sowie zu den antineoplastischen Vortherapien der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter /

refraktärer Erkrankung können Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

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

Die Studie ASPEN ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. In der Studie haben alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Ibrutinib als Monotherapie erhalten. Der pU legt im Dossier allerdings keine Informationen dazu vor, dass diese Therapieoption für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einer patientenindividuellen Therapie gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist, hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie festgelegt. Dabei werden neben Ibrutinib als Monotherapie auch folgende Therapieoptionen im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren angesehen: Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab.

Der pU diskutiert im Dossier nicht, inwiefern die Aspekte Allgemeinzustand, ggf. Vortherapien und Remissionsdauer beim Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie ASPEN berücksichtigt wurden, in der im Vergleichsarm lediglich Ibrutinib als Monotherapie als Behandlungsoption zur Verfügung stand. Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 A des Dossiers auch keine Aufarbeitung der verfügbaren Informationen zu diesen Aspekten vor. Aus den im Dossier vorliegenden Angaben lässt sich ebenfalls nicht ableiten, dass Ibrutinib als Monotherapie die patientenindividuelle Therapie für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung dieser Aspekte darstellt. Die verfügbaren Angaben liefern dagegen Hinweise darauf, dass für einen Teil der Studienpopulation potenziell andere der oben aufgeführten Therapieoptionen geeignet gewesen wären.

Bei einem gutem Allgemeinzustand sind gemäß Leitlinien [3,4] Kombinationen aus Rituximab und Chemotherapie Therapieoptionen der 1. Wahl für Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström in der Erstlinientherapie. In der Studie ASPEN wiesen 94 % der in Kohorte 1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 1$  auf, und damit einen guten Allgemeinzustand. Der Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (82 %) hatte mindestens 1 Vortherapie erhalten (siehe Tabelle 11 in Anhang B). Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers keine Angaben dazu vor, welche Vortherapien diese Patientinnen und Patienten erhalten haben. Aus den Angaben in den Studienunterlagen geht zwar hervor, dass diese Patientengruppe zu Studienbeginn bereits stark vortherapiert war, allerdings hatte lediglich 1 Patientin oder 1 Patient im Rahmen der Vortherapie eine Kombination aus

Rituximab und Chemotherapie erhalten (siehe Tabelle 12 in Anhang B). Ein großer Anteil der vortherapierten Patientinnen und Patienten hatte zwar Rituximab im Rahmen der Vortherapie erhalten (etwa 90 %), allerdings nicht in Form der gemäß Leitlinien empfohlenen Kombination mit einer Chemotherapie, d. h. weder in Kombination mit Bendamustin noch in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason. Auch Rituximab in Kombination mit Bortezomib wurde in der Vortherapie nicht verabreicht. Lediglich 1 Patientin oder 1 Patient hatte Rituximab im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicinhydrochlorid, Prednison und Vincristinsulfat erhalten. Diese Angaben erscheinen vor dem Hintergrund der Leitlinienempfehlungen zu Kombinationen aus Rituximab und Chemotherapie nicht plausibel. Insgesamt erscheint fraglich, ob für die in den Vergleichsarm der Studie eingeschlossenen, vortherapierten Patientinnen und Patienten Ibrutinib die patientenindividuell bestmögliche Therapie darstellt, oder unter Berücksichtigung der Vortherapie andere Therapieoptionen patientenindividuell vorzuziehen gewesen wären, insbesondere Kombinationsregime aus Rituximab und Chemotherapie.

Gemäß Angaben in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) kann bei einer Remissionsdauer  $\geq 24$  Monate nach der Erstlinientherapie und einem guten Allgemeinzustand auch die Wiederholung der vorangegangenen Therapie in Betracht gezogen werden [4]. Der pU legt im Dossier für die in die Studie ASPEN eingeschlossenen, vortherapierten Patientinnen und Patienten keine Informationen zur Remissionsdauer nach Erstlinientherapie vor. Den Studienunterlagen lassen sich ausschließlich Angaben zur Zeit vom Ende der letzten Therapie bis zur 1. Dosis der Studienbehandlung entnehmen (siehe Tabelle 11 in Anhang B). Diese Angaben zeigen deutliche Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen: Während im Zanubrutinib-Arm die Zeit vom Ende der letzten Therapie bis zur 1. Dosis der Studienbehandlung im Median 14,2 Monate betrug, lag sie im Ibrutinib-Arm im Median bei 30,6 Monaten. Diese Angaben deuten für die Remissionsdauer nach Erstlinientherapie auf potenzielle Unterschiede zwischen den Studienarmen hin, auch wenn sie nur näherungsweise betrachtet werden können. Dies ist darin begründet, dass sie sich zum einen nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen auf die Therapie beziehen. Zum anderen bezieht sich die Angabe auf alle vortherapierten Patientinnen und Patienten unabhängig von der Anzahl der Vortherapien. Ob im Vergleichsarm der Studie Ibrutinib für vortherapierte Patientinnen und Patienten die patientenindividuelle Therapie darstellt, oder unter Berücksichtigung der Remissionsdauer eine Wiederholung der Erstlinientherapie, zumindest für einen Teil dieser Patientengruppe vorzuziehen gewesen wäre, bleibt auf Basis der vorliegenden Angaben damit unklar.

Neben vortherapierten Patientinnen und Patienten wurden in die Studie ASPEN auch zu einem kleinen Anteil Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie eingeschlossen, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist (18 %, 19 Patientinnen und Patienten im Zanubrutinib-Arm und 18 im Ibrutinib-Arm). Auch für diese Patientinnen und Patienten erläutert der pU nicht, warum Ibrutinib die geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt. Allerdings zählen gemäß Leitlinien für diese Patientinnen und Patienten, für die Chemoimmuntherapien nicht

infrage kommen, BTK-Inhibitoren wie Ibrutinib, gegebenenfalls in Kombination mit Rituximab, zu den primär geeigneten Therapieoptionen [3,4].

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

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

Unabhängig davon, dass die Studie ASPEN aus den zuvor beschriebenen Gründen für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist, weist die Aufarbeitung der Daten der Studie ASPEN in Modul 4 A des Dossiers erhebliche Mängel auf. Neben den bereits beschriebenen Mängeln in der Aufarbeitung der Angaben zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind die Ergebnisse der Studie in Modul 4 A des Dossiers ebenfalls unzureichend aufbereitet. Insbesondere sind die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ASPEN inhaltlich unvollständig. Eine adäquate Bewertung der Studienergebnisse ist auf Basis des Dossiers daher nicht möglich. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### ***Fehlende Auswertungen zum 2. Datenschnitt***

Für die Studie ASPEN liegen 2 Datenschnitte vor. Der 1. Datenschnitt vom 31.08.2019 war prädefiniert und wurde  $\geq 15$  Monate, nachdem 90 % der rezidierten oder refraktären Patientinnen und Patienten rekrutiert wurden, durchgeführt. Der 2. Datenschnitt erfolgte am 31.08.2020 auf Anfrage der europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zum 1. Datenschnitt vor und zieht diese für seine Nutzenbewertung heran. Für diesen Datenschnitt legt der pU allerdings lediglich Auswertungen für einen Teil der relevanten, patientenberichteten Endpunkte vor. Zudem legt der pU keine vollständigen Subgruppenanalysen für diesen Datenschnitt vor. Ergebnisse zum 2. Datenschnitt stellt der pU in Modul 4 A zwar deskriptiv dar, allerdings fehlen für diesen Datenschnitt Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten vollständig. Die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ASPEN sind damit inhaltlich unvollständig.

### ***Keine vollständigen Daten zu patientenberichteten Endpunkten***

In der Studie ASPEN wurden patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) erhoben. Darüber hinaus wurde der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) erfasst. Zu diesen patientenberichteten Endpunkten legt der pU im Dossier keine Auswertungen für den 2. Datenschnitt vor. Er begründet dies damit, dass für diesen nicht präspezifizierten, auf Anforderung der EMA durchgeführten Datenschnitt nicht alle Endpunkte evaluiert wurden.

Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage [14] für die vom pU vorgelegten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen, auch wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Zudem ist in der vorliegenden Datenkonstellation davon auszugehen, dass zum Datenschnitt vom 31.08.2020 gegenüber dem Datenschnitt vom 31.08.2019 in bedeutsamem Umfang Daten zu patientenberichteten Endpunkten hinzukommen. Dies geht daraus hervor, dass die Beobachtung patientenberichteter Endpunkte in der Studie ASPEN bis zum Behandlungsende erfolgt und gemäß Angaben in den Studienunterlagen zum 2. Datenschnitt noch 75 % der Patientinnen und Patienten im Zanubrutinib-Arm und 68 % im Ibrutinib-Arm behandelt und damit beobachtet wurden.

Für den 1. Datenschnitt vom 31.08.2019 legt der pU in Modul 4 A des Dossiers zwar Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten vor, allerdings sind auch diese inhaltlich unvollständig, da nur ein Teil der relevanten, in der Studie erhobenen patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt wird. Für die VAS des EQ-5D legt der pU in Modul 4 A keine Ergebnisse vor. Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 legt der pU ausschließlich Auswertungen zu ausgewählten Skalen vor (4 Symptomskalen: Fatigue, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö; Skala zum globalen Gesundheitsstatus). Aus den Studienunterlagen geht allerdings hervor, dass in der Studie ASPEN alle Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben wurden. Der pU begründet nicht, warum Auswertungen zu weiteren, relevanten Aspekten der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die über den Fragebogen erhoben werden, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen und körperliche, emotionale oder soziale Funktion, nicht berücksichtigt werden. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie ASPEN sind damit inhaltlich unvollständig.

### ***Keine vollständigen Subgruppenanalysen***

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU lediglich für das Merkmal Behandlungsstatus zu Studienbeginn Subgruppenanalysen vor; entsprechende Ergebnisse aus einer Interaktionstestung fehlen dabei. Den Verzicht auf Subgruppenanalysen für weitere potenzielle Effektmotivatoren sowie auf die Interaktionstestung begründet der pU damit, dass Subgruppenanalysen in der Studie ASPEN nur für den primären Endpunkt und zu den Merkmalen Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrum und Land

a priori definiert gewesen seien. Des Weiteren zeigten diese Analysen für die untersuchten Merkmale keine signifikante Effektmodifikation im primären Endpunkt, weshalb angenommen werden könne, dass auch bei weiteren Endpunkten keine Effektmodifikation zu erwarten sei. Diese Annahme des pU ist nicht adäquat. Laut Dossievorlage sind für Studien des pU entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den in der Vorlage genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. post hoc durchzuführen [14]. Das Vorgehen des pU zu den Subgruppenanalysen ist somit nicht sachgerecht und führt zu einer inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers.

### ***Ergebnisse insgesamt unzureichend aufbereitet***

Unabhängig davon, dass der pU zu beiden für die Studie ASPEN vorliegenden Datenschnitten keine vollständigen Ergebnisse vorlegt, sind die in Modul 4 A vom pU vorgelegten Auswertungen zudem unzureichend aufbereitet. Die wesentlichen, weiteren Kritikpunkte zur Aufarbeitung der Daten durch den pU in Modul 4 A sind nachfolgend beschrieben:

- Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu den ausgewählten Skalen des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik resultieren aus einer „constrained longitudinal Data Analysis“ (cLDA). Für die Skala globaler Gesundheitsstatus legt der pU zusätzlich das Ergebnis einer Analyse auf Basis eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) vor.  
Bei der cLDA scheint es sich jeweils um eine Auswertung zum Ende der Behandlung zu handeln, zu dem aber offenbar bei allen in Modul 4 A dargestellten Auswertungen für den 1. Datenschnitt für nur 4 bzw. 9 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Vergleichsarms Erhebungen vorlagen. Auch wenn der pU in Modul 4 A des Dossiers keine aufbereiteten Angaben zu den Rückläufen für patientenberichtete Endpunkte zu allen Auswertungszeitpunkten vorlegt, lässt sich aus Abbildungen zum Studienverlauf, die der pU zusätzlich vorlegt, schließen, dass bei allen dargestellten Skalen beispielsweise zu Zyklus 19 noch für über 60 % bzw. über 50 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. Vergleichsarm Erhebungen erfolgt sind. In der MMRM-Auswertung zum globalen Gesundheitsstatus werden fast alle randomisierten Patientinnen und Patienten (101 bzw. 99) entsprechend mit den für sie vorliegenden Erhebungen berücksichtigt. Es bleibt unklar, wieso der pU eine Auswertung zum Behandlungsende mittels cLDA-Modell vorlegt, in die offenbar nur wenige Patientinnen und Patienten eingehen, anstatt beispielsweise für alle Skalen eine MMRM-Auswertung unter Berücksichtigung aller Erhebungen für die gesamte Studienpopulation vorzunehmen.
- Neben den oben beschriebenen Auswertungen mittels cLDA und MMRM berichtet der pU für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 deskriptiv, wie viele Patientinnen und Patienten sich zum Behandlungsende „verbessert“ oder „verschlechtert“ haben oder „stabil“ geblieben sind. Er macht jedoch keine Angabe dazu, welche Kriterien er für diese Kategorisierungen verwendet hat. Zwar werden Responderanalysen bevorzugt für die Nutzenbewertung herangezogen. Jedoch sollte, wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [15,16] erläutert, ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens

15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite, zur besonderen Situation für den EORTC QLQ-C30 siehe FAQ des G-BA [17]). Ob dies für die vom pU angelegten Kriterien zutrifft, bleibt unklar.

- Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers weder Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern noch Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien vor. Neben den unvollständig dargestellten und unzureichend aufbereiteten Ergebnissen erschwert dies eine adäquate Bewertung der Studiendaten zusätzlich.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Den Morbus Waldenström stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation zu Zanubrutinib [12] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf an weiteren Substanzen mit neuem Wirkmechanismus aufgrund der begrenzten Anzahl bzw. eingeschränkten Zulassung explizit für Morbus Waldenström zugelassener Medikamente. Ferner bedürfe es neuer Wirkstoffe mit insbesondere geringerer Toxizität im Vergleich zu bisher zugelassenen Arzneimitteln im Indikationsgebiet.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU gibt an, dass er für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation die Angaben der Beschlüsse zu den Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib aus dem Jahr 2016 [18] und von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab aus dem Jahr 2020 [19] berücksichtigt. Die Anwendungsgebiete von Ibrutinib als Monotherapie und die des vorliegenden Verfahrens sind in der Indikation Morbus Waldenström identisch [12,13].

Ferner gibt der pU die Herleitung der GKV-Zielpopulation des Verfahrens zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 wieder, die auch dem entsprechenden Nutzendossier zu entnehmen ist [20] und auf der die zuvor genannten Beschlüsse ursprünglich basieren. Der Herleitung lag zum einen eine beauftragte GKV-Routinedatenanalyse zugrunde [21]. Zum anderen basierte die Anzahl der Patientinnen und Patienten für den Wert der Untergrenze auf Angaben aus der Literatur zur Prävalenz des Morbus Waldenström [22]. Im letzten Schritt ergänzt der pU die Herleitung aus dem früheren Verfahren um einen aktualisierten GKV-Anteil für das Jahr 2020 in Höhe von 88,1 % [23,24] und gibt eine daraus resultierende Spanne von 431 bis 1011 und einen Mittelwert von 721 Patientinnen und Patienten an.

Für die eigene Herleitung bezieht sich der pU dann auf den Beschluss zum Verfahren von Ibrutinib aus dem Jahr 2016 und entnimmt diesem eine Spanne von 430 bis 1000 Patientinnen

und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Anschließend wendet er, analog zur Vorgehensweise im Nutzendossier zu Ibrutinib in Kombination mit Rituximab [25], eine jährliche Steigerungsrate von 1 % bis zum Jahr 2021 an. Als Ergebnis weist der pU eine Spanne von 452 bis 1051 und einen Mittelwert von 751 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 aus.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU basiert die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf der Anzahl aus dem Beschluss des G-BA zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 [18]. Die von ihm angesetzte Steigerungsrate beruht auf dem Nutzendossier des Verfahrens zu Ibrutinib in Kombination mit Rituximab aus dem Jahr 2019 [25]. Somit gelten die in den entsprechenden Dossierbewertungen [26,27] dargestellten Kritikpunkte weiterhin.

Nachfolgend werden die Hauptpunkte erläutert. Die Herleitung des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Dabei sind folgende methodische Punkte zu berücksichtigen:

- Dem Verfahren zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 [28] liegt eine GKV-Routinedatenanalyse zugrunde. Diese ist eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie erhalten. Da die Fachinformation von Zanubrutinib [12] keine Eingrenzung auf eine vorangehende Chemotherapie vorsieht, ist es auf diese Weise nicht möglich, alle Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die für eine Erstlinientherapie mit Zanubrutinib infrage kommen. Hinzu kommt, dass laut der aktualisierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie für Morbus Waldenström [4] z. B. Patientinnen und Patienten, die nicht geeignet sind für eine Chemoimmuntherapie, eine Ibrutinib-Monotherapie erhalten können. Es ist davon auszugehen, dass die Versorgungssituation im Jahr 2021 im Hinblick auf die eingesetzten Wirkstoffe sowie ihre Verordnungshäufigkeit von den Ergebnissen der Routinedatenanalyse abweicht, da mittlerweile andere Therapieoptionen wie z. B. eine Ibrutinib-Monotherapie verfügbar sind.
- Um die Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten zu bestimmen, wurden in der zugrunde liegenden Routinedatenanalyse [28] auch solche berücksichtigt, die in den Vorjahren eine Chemotherapie erhalten haben. Dies führt zu einer Überschätzung, da gemäß der aktuellen Leitlinie [4] eine Folgetherapie nur im Falle eines Rezidivs oder bei Refraktärität erforderlich ist. Es ist davon auszugehen, dass nicht alle Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren ein Rezidiv im Betrachtungsjahr erleiden oder refraktär sind und somit für eine Folgetherapie infrage kommen. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass in der zugrunde liegenden Berechnung auf Grundlage der Routinedatenanalyse [20] Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie im Betrachtungsjahr bereits in einem anderen Anteilswert enthalten sind.
- Die verwendete Steigerungsrate, die der pU dem Verfahren zu Ibrutinib in Kombination mit Rituximab aus dem Jahr 2019 entnimmt [25] ist mit Unsicherheit behaftet. So ist z. B. nicht auszuschließen, dass sich auf Basis aktueller Daten des Robert Koch-Instituts [29]

zur Entwicklung der übergeordneten Indikation Non-Hodgkin-Lymphom eine höhere Patientenzahl zum Jahr 2021 im Vergleich zum Verfahren aus dem Jahr 2016 [18] ergibt.

Insgesamt ist die Berechnung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor allem durch die Operationalisierung in der Datenbasis der zugrunde liegenden Routinedatenanalyse (Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie) unsicher. Im Abgleich mit den Beschlüssen des G-BA zu vergangenen Verfahren im identischen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2016 [18] bzw. ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2020 [19] und unter Berücksichtigung der gegenläufigen Effekte liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU überträgt die Prävalenz (0,0026 % [22] und 0,0061 % [30])- und Inzidenzraten (0,55 [31] und 1,24 [30] pro 100 000) auf die Bevölkerungszahl gemäß der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2) [32] für die Jahre 2021 bis einschließlich 2026 und beobachtet anhand dessen eine geringfügige Zunahme der absoluten Patientenzahlen. Der pU geht jedoch davon aus, dass mit einer stärkeren Zunahme der absoluten Patientenzahlen zu rechnen ist aufgrund des demografischen Wandels und dem damit einhergehenden steigenden Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie

Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. von Leitlinie und Fachgesellschaften empfohlenen Arzneimitteltherapien.

Der pU gibt lediglich an, dass die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind und macht ausschließlich Angaben zu Zanubrutinib. Demnach macht er keine Angaben zu den Kosten der zugelassenen Behandlungsoptionen Ibrutinib und Ibrutinib + Rituximab [13,33].

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Zanubrutinib entsprechen der Fachinformation [12].

Da in der Fachinformation [12] 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.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Zanubrutinib entsprechen der Fachinformation [12]. 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 [12].

### **3.2.3 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 6190,46 € betragen. Die Angaben des pU lassen sich zum von ihm angegebenen Stand der Lauer-Taxe (15.12.2021) nicht entnehmen, entsprechen aber der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.01.2022.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU beschreibt, dass für Zanubrutinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen sind. Dies ist im Wesentlichen nachvollziehbar, auch wenn gemäß der Fachinformation eine monatliche Kontrolle des großen Blutbildes stattfinden soll [12]. Die Bestimmung des Hepatitis-B-Virus-Status, die vor Behandlungsbeginn erfolgen sollte [12], ist als 1-malige Leistung zu Behandlungsbeginn hier nicht anzusetzen.

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

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Zanubrutinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 75 317,29 €. Sie bestehen lediglich aus Arzneimittelkosten.

Die vom pU ermittelten Arzneimittelkosten von Zanubrutinib sind in der Größenordnung plausibel.

Die Angabe des pU, dass für Zanubrutinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen sind, ist im Wesentlichen nachvollziehbar (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, die die Versorgungsanteile von Zanubrutinib beeinflussen können. Dies umfasst die Kontraindikationen auf Basis der Fachinformation [12], 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. Ein konkreter Versorgungsanteil sei aktuell schwer zu schätzen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Eine Zanubrutinib-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Zanubrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist	452–1051	Insgesamt ist die Berechnung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere durch die Operationalisierung in der Datenbasis der zugrunde liegenden Routinedatenanalyse (Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie) unsicher. Im Abgleich mit den Beschlüssen des G-BA zu vergangenen Verfahren im identischen [18] bzw. ähnlichen [19] Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung der gegenläufigen Effekte liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.
<p>a. Angabe des pU            G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Zanubrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist	75 317,29	0	0	75 317,29	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist in der Größenordnung plausibel Die Angabe, dass für Zanubrutinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, ist im Wesentlichen nachvollziehbar (siehe Abschnitt 3.2.4). Der pU setzt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Dies ist plausibel.
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie		patientenindividuell unterschiedlich				Der pU gibt lediglich an, dass die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind. Er macht keine Angaben zu den Kosten der zugelassenen Behandlungsoptionen Ibrutinib und Ibrutinib + Rituximab [13,33].
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### 4.5 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.

##### *„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen*

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

##### *Dosierung*

*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.*

*BRUKINSA® ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen mit Wasser einzunehmen, ohne die Kapseln zu öffnen, zu zerbrechen oder zu zerkauen.*

##### *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

*Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit BRUKINSA® angewendet werden. Die Risiken und Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern, die gleichzeitig mit BRUKINSA® angewendet wird, sollen gegeneinander abgewogen werden. Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA® eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.*

##### *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*

*Die gleichzeitige Anwendung von BRUKINSA® und Arzneimitteln, die CYP3A stark oder mäßig hemmen, kann die Zanubrutinib-Exposition erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Zanubrutinib verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit oralen P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) sollte mit Vorsicht erfolgen, da Zanubrutinib deren Konzentrationen erhöhen kann.*

##### *Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*

*Frauen müssen während der Anwendung von BRUKINSA® und bis zu einem Monat nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von BRUKINSA® und bis zu einem Monat nach der Beendigung der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. BRUKINSA®*

*darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit BRUKINSA® unterbrochen werden.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Kastiris E, Leblond V, Dimopoulos MA et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv41-iv50. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy146>.
4. Buske C, Heim D, Herold M et al. Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom); Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2022 [Zugriff: 21.02.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@pdf-latest?filename=morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom.pdf>.
5. BeiGene. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia (WM) [online]. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002980-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33).
6. BeiGene. A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) [online]. 2021 [Zugriff: 04.01.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440>.
7. BeiGene. Clinical Study Report. BGB-3111-302. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia (WM) (Data cut-off 31.08.2019, Report date June 2020). 2020.
8. BeiGene. Addendum to Clinical Study Report. BGB-3111-302. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia (WM). (Data cut-off 31.08.2020, Report date February 2021) [unveröffentlicht]. 2021.
9. Dimopoulos M, Sanz RG, Lee HP et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: A substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Advances* 2020; 4(23): 6009-6018. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003010>.

10. Tam CS, Opat S, D'Sa S et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020; 136(18): 2038-2050. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2020006844>.
11. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014; 124(9): 1404-1411. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-03-565135>.
12. BeiGene. BRUKINSA 80 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 17.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Janssen. IMBRUVICA 140 mg/ 280 mg/ 420 mg/ 560 mg [online]. 2021 [Zugriff: 17.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019 [online]. 2019 [Zugriff: 03.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21\\_An12\\_6\\_Modul4.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 24.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib [online]. 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-212\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) [online]. 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4173/f0f97047e64fe94b665cfec16c2227a/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-489\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4173/f0f97047e64fe94b665cfec16c2227a/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-489_BAnz.pdf).

20. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/#tab/dossier>.
21. Garal-Pantaler E, Pisch F. Versorgungsstudie Morbus Waldenström in der GKV [unveröffentlicht]. 2015.
22. Castillo JJ, Olszewski AJ, Cronin AM et al. Survival trends in Waldenstrom macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Blood 2014; 123(25): 3999-4000.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2007 bis 2021. Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Maerz\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf).
24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) (Stand: 31.12.2020) [online]. 2021 [Zugriff: 23.06.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
25. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a16-04\\_ibrutinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/a16-04_ibrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf).
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (Morbus Waldenström) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-78\\_ibrutinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-78_ibrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
28. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ibrutinib (IMBRUVICA) Modul 3 C - Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Stand: 29.01.2016. 2016.
29. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?_blob=publicationFile).

30. Leisten MK, Tomeczkowski J. Sickness Funds Data on Prevalence and Incidence for Diagnoses and Treatment of Waldenström's Macroglobulinemia (WM) in Germany. ISPOR 18th Annual European Congress, 7-11 November 2015 [online]. 2015. URL: [https://www.researchgate.net/publication/284009162\\_Sickness\\_Funds\\_Data\\_Analyses\\_on\\_Prevalence\\_Incidence\\_And\\_Treatment\\_of\\_Waldenström%27s\\_Macroglobulinemia\\_Wm\\_In\\_Germany](https://www.researchgate.net/publication/284009162_Sickness_Funds_Data_Analyses_on_Prevalence_Incidence_And_Treatment_of_Waldenström%27s_Macroglobulinemia_Wm_In_Germany).
31. Phekoo KJ, Jack RH, Davies E et al. The incidence and survival of Waldenström's Macroglobulinaemia in South East England. *Leuk Res* 2008; 32(1): 55-59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2007.02.002>.
32. Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) [online]. 2021 [Zugriff: 15.10.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
33. Roche. MabThera i.v. [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

<b>Suchstrategie</b>
Zanubrutinib OR BGB-3111

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
Zanubrutinib* OR OR BGB-3111 OR BGB3111 OR (BGB 3111)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
Zanubrutinib OR BGB-3111 OR BGB3111 OR BGB 3111

**Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie ASPEN**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ASPEN	teilweise randomisiert kontrolliert <sup>b</sup> , offen, parallel	Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit Morbus Waldenström <sup>c</sup> , mit ECOG-PS $\leq 2$ <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ohne Vortherapie, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ mit <math>\geq 1</math> Vortherapie und rezidivierter oder refraktärer Erkrankung</li> </ul>	<u>Kohorte 1<sup>e</sup></u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zanubrutinib (N = 102)</li> <li>▪ Ibrutinib (N = 99)</li> </ul> <u>Kohorte 2<sup>f</sup></u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zanubrutinib (N = 28)</li> </ul>	Screening: $\leq 35$ Tage  Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie  Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	60 Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich  01/2017–laufend  Datenschnitte: 31.08.2019 <sup>g</sup> 31.08.2020 <sup>h</sup>	primär: Anteil der Patientinnen und Patienten mit komplettem oder sehr gutem partiellem Ansprechen sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Die Studie umfasst 2 Kohorten: Kohorte 1 mit aktiver Kontrollgruppe und randomisierter Zuteilung der Patientinnen und Patienten, Kohorte 2 ohne Kontrollgruppe.</p> <p>c. Gemäß Einschlusskriterien musste als Indikation für die Therapie mindestens 1 Kriterium des Konsensuspanels des IWWM-7 vorliegen. Patientinnen und Patienten, bei denen ausschließlich Laborwerte auf die mögliche Entwicklung einer symptomatischen Erkrankung hinweisen, wurden nicht eingeschlossen.</p> <p>d. festgestellt anhand von Komorbiditäten und Risikofaktoren durch die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt</p> <p>e. In Kohorte 1 wurden Patientinnen und Patienten mit einer MYD88-Mutation eingeschlossen und randomisiert einer Behandlung mit Zanubrutinib oder Ibrutinib zugeteilt.</p> <p>f. In Kohorte 2 wurden Patientinnen und Patienten mit Wildtyp-MYD88 oder mit unbestimmtem MYD88-Mutationsstatus eingeschlossen. Diese Kohorte wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da sie keine Kontrollgruppe umfasst und damit für einen Vergleich von Zanubrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant ist.</p> <p>g. prädefinierte primäre Analyse: ≥ 15 Monate nachdem 90 % der rezidierten oder refraktären Patientinnen und Patienten rekrutiert wurden</p> <p>h. Anforderung durch EMA</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: europäische Arzneimittelagentur; IWWM: International Workshop on Waldenström’s Macroglobulinemia; MYD88: Myeloid Differentiation primary response 88; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie	Intervention	Vergleich
ASPEN	Zanubrutinib 160 mg 2-mal täglich, oral	Ibrutinib 420 mg 1-mal täglich, oral
<p><b>Therapieanpassung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unterbrechung der Therapie um maximal 2 aufeinanderfolgende Zyklen (à 28 Tage) aufgrund von UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>▪ maximal 2 Dosisreduktionen ab dem 2. Auftreten von schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ jeweils Halbierung der Dosierung bei Zanubrutinib</li> <li>▫ Reduktion der Dosis um jeweils 140 mg bei Ibrutinib</li> <li>▫ Abbruch der Studienmedikation bei wiederkehrendem schweren Ereignis unter minimaler Dosis</li> </ul> </li> <li>▪ Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zanubrutinib: Reduktion auf 80 mg 1-mal täglich bei starken Inhibitoren bzw. auf 80 mg 2-mal täglich bei mäßigen Inhibitoren</li> <li>▫ Ibrutinib: Reduktion auf 140 mg 1-mal täglich oder Unterbrechung für <math>\geq 7</math> Tage bei starken Inhibitoren bzw. Reduktion auf 280 mg 1-mal täglich bei mäßigen Inhibitoren</li> </ul> </li> </ul>		
<p><b>Erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stammzelltransplantation<sup>b</sup></li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BTK-Inhibitoren</li> <li>▪ Kortikosteroide zur antineoplastischen Therapie innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studienmedikation</li> <li>▪ Chemotherapie, gezielte Krebstherapie, Strahlentherapie oder Antikörpertherapie innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation</li> </ul>		
<p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasmapherese<sup>c</sup></li> <li>▪ Kortikosteroide für <math>\leq 2</math> Wochen (nicht erlaubt als antineoplastische Therapie)</li> <li>▪ Bisphosphonate (im Zanubrutinib-Arm)</li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Krebstherapien (inkl. Chemo- und Immuntherapien, Strahlentherapie oder Prüfpräparate)</li> <li>▪ Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten (im Ibrutinib-Arm)</li> <li>▪ Fischöl und Vitamin-E-Präparate</li> </ul>		
<p>a. Die gleichzeitige Einnahme von starken und mäßigen CYP3A-Inhibitoren sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Falls eine Einnahme erforderlich war, sollte eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen. Die gleichzeitige Einnahme von starken und mäßigen CYP3A-Induktoren sollte nach Möglichkeit ebenfalls vermieden werden. Dosisanpassungen waren im Falle einer Einnahme für diese Wirkstoffe gemäß Studienplanung nicht vorgesehen.</p> <p>b. Bei einem Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation musste diese mindestens 3 Monate, im Falle einer allogenen Transplantation mindestens 6 Monate zurückliegen.</p> <p>c. In den ersten 2 Zyklen, wenn klinisch angezeigt. Patientinnen und Patienten, die nach dem 2. Zyklus eine Plasmapherese benötigten, wurden als solche mit progressiver Erkrankung eingestuft.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Zanubrutinib N <sup>a</sup> = 102	Ibrutinib N <sup>a</sup> = 99
<b>Studie ASPEN</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	69 (10)	70 (9)
Geschlecht [w / m], %	32 / 68	34 / 66
Abstammung, n (%)		
weiß	88 (86)	95 (96)
asiatisch	4 (4)	0 (0)
unbekannt	10 (10)	4 (4)
ECOG-PS, n (%)		
0	46 (45)	42 (42)
1	50 (49)	50 (51)
2	6 (6)	7 (7)
Genotyp durch LDT/Sanger-Methode		
MYD88 <sup>L265P</sup> / CXCR4 <sup>WT</sup>	91 (89)	90 (91)
MYD88 <sup>L265P</sup> / CXCR4 <sup>WHIM</sup>	11 (11)	8 (8)
MYD88 <sup>UNK</sup> / CXCR4 <sup>UNK</sup>	0 (0)	1 (1) <sup>b</sup>
IgM (g / L), MW (SD)	33,2 (18,3)	36,3 (20,9)
Anzahl der vorherigen Therapielinien, n (%)		
0	19 (19)	18 (18)
1	47 (46)	46 (46)
2	15 (15)	15 (15)
3	14 (14)	13 (13)
> 3	7 (7)	7 (7)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und erster Dosis der Studienmedikation [Jahre], Median [Q1; Q3]	4,3 [1,8; 9,5]	4,9 [2,1; 8,7]
Zeit vom Ende der letzten Therapie bis zur ersten Dosis der Studienmedikation [Monate], Median [Q1;Q3] <sup>c</sup>	14,2 [5,7; 44,8]	30,6 [15,8; 59,9]
Bestes Ansprechen auf die letzte Therapie <sup>d</sup>		
komplettes Ansprechen	8 (10 <sup>e</sup> )	3 (4 <sup>e</sup> )
sehr gutes partielles Ansprechen	4 (5 <sup>e</sup> )	5 (6 <sup>e</sup> )
partielles Ansprechen	30 (37 <sup>e</sup> )	37 (47 <sup>e</sup> )
geringes Ansprechen	6 (7 <sup>e</sup> )	5 (6 <sup>e</sup> )
stabile Erkrankung	16 (20 <sup>e</sup> )	11 (14 <sup>e</sup> )
progressive Erkrankung	4 (5 <sup>e</sup> )	6 (8 <sup>e</sup> )
unbekannt	14 (17 <sup>e</sup> )	12 (15 <sup>e</sup> )
Therapieabbruch (1. Datenschnitt), n (%) <sup>f</sup>	20 (20)	21 (21)
Therapieabbruch (2. Datenschnitt), n (%) <sup>g</sup>	25 (25 <sup>e</sup> )	32 (32 <sup>e</sup> )
Studienabbruch (1. Datenschnitt), n (%) <sup>h</sup>	11 (11)	11 (11)
Studienabbruch (2. Datenschnitt), n (%) <sup>i</sup>	16 (16)	16 (16)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Zanubrutinib N <sup>a</sup> = 102	Ibrutinib N <sup>a</sup> = 99
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Genotypisierung erfolgte nicht durch das zentrale Labor der Studie. Ein kommerzieller klinischer Test auf Basis von Next Generation Sequencing zeigte, dass der Patient positiv für die MYD88-Mutation war.</p> <p>c. Angaben basieren auf 76 bzw. 77 Patientinnen und Patienten mit <math>\geq 1</math> vorangegangenen Therapie im Zanubrutinib bzw. Ibrutinib-Arm.</p> <p>d. Angaben basieren auf 82 bzw. 79 Patientinnen und Patienten mit <math>\geq 1</math> vorangegangenen Therapie im Zanubrutinib bzw. Ibrutinib-Arm.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch zum 1. Datenschnitt im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Randomisierten): Krankheitsprogression (7 % vs. 5 %), UEs (4 % vs. 9 %) und Patientenentscheidung (5 % vs. 0 %).</p> <p>g. Häufige Gründe für den Therapieabbruch zum 2. Datenschnitt im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Randomisierten): Krankheitsprogression (10 % vs. 8 %), UEs (5 % vs. 15 %) und Patientenentscheidung (6 % vs. 0 %).</p> <p>h. Häufige Gründe für den Studienabbruch zum 1. Datenschnitt im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Randomisierten): Tod (6 % vs. 8 %) und Patientenentscheidung (4 % vs. 3 %).</p> <p>i. Häufige Gründe für den Studienabbruch zum 2. Datenschnitt im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Randomisierten): Tod (9 % vs. 8 %) und Patientenentscheidung (7 % vs. 6 %).</p> <p>CXCR4: CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgM: Immunoglobulin M; L265P: Mutation der Aminosäureposition 265 von einem Leucin zu einem Prolin; m: männlich; MYD88: Myeloid Differentiation primary response 88; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; UNK: unbekannt; w: weiblich; WHIM: Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektion und Myelokathexis-Syndrom; WT: Wildtyp</p>		

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Vortherapien der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender / refraktärer Erkrankung – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Vortherapie n (%)	
	Zanubrutinib N <sup>b</sup> = 83	Ibrutinib N <sup>b</sup> = 81
<b>ASPEN</b>		
Rituximab oder Ofatumumab	75 (90,2)	74 (91,4)
Rituximab	74 (90,2)	73 (91,3)
Rituximab in Kombinationen <sup>c</sup>	1 (1,2)	0 (0)
alkylierende Agenzien (Cyclophosphamid, Chlorambucil, Bendamustin, Ifosfamid, Lomustin, Melphalan, Cisplatin)	73 (88,0)	66 (81,5)
Cyclophosphamid	59 (72,0)	54 (67,5)
Bendamustin	14 (17,1)	15 (18,8)
Chlorambucil	10 (12,2)	9 (11,3)
Kortikosteroide (Dexamethason, Prednison, Prednisolon, Hydrocortison, Methylprednison, Methylprednisolon)	60 (72,3)	50 (61,7)
Dexamethason	37 (45,1)	31 (38,8)
Prednison	23 (28,0)	21 (26,3)
Prednisolon	5 (6,1)	0 (0)
Vincaalkaloide (Vinblastin, Vinorelbin, Vincristin)	23 (27,7)	18 (22,2)
Vincristin	23 (28,0)	17 (21,3)
Nukleosidanaloga (Fludarabin, Gemcitabin, Cladribin, Cytarabin, Methotrexat)	21 (25,3)	18 (22,2)
Fludarabin	16 (19,5)	14 (17,5)
Cladribin	3 (3,7)	4 (5,0)
Proteasominhibitoren (Bortezomib, Ixazomib)	10 (12,0)	10 (12,3)
Bortezomib	7 (8,5)	10 (12,5)
Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin)	9 (10,8)	9 (11,1)
Doxorubicin	9 (11,0)	8 (10,0)
Kinaseinhibitoren (Idelalisib, Everolimus)	2 (2,4)	3 (3,7)
Stammzelltransplantation	3 (3,6)	1 (1,2)
Weitere (Interferon, Belomycin, Belimumab)	3 (3,6)	0 (0)
Topoisomeraseinhibitoren (Etoposid)	2 (2,4)	1 (1,2)
Immunmodulatoren (Lenalidomid, Thalidomid)	1 (1,2)	1 (1,2)
<p>a. Es sind ausschließlich Einzelwirkstoffe aufgeführt, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten eingesetzt wurden.</p> <p>b. Für Einzelwirkstoffe beziehen sich die Angaben auf die randomisierten Patientinnen und Patienten mit Vortherapie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Zanubrutinib: N = 82; Ibrutinib: N = 80); eigene Berechnung der zugehörigen Prozentangaben.</p> <p>c. 1 Patientin oder 1 Patient im Ibrutinib-Arm erhielt die Kombination aus Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicinhydrochlorid, Prednison, Vincristinsulfat. Keiner der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielt eine Kombination aus Rituximab mit Bendamustin oder Bortezomib oder Cyclophosphamid und Dexamethason.</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit Vortherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

## Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?