



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Zanubrutinib

Vom 16. Juni 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf.....	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	39

5.2	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	80
5.3	Stellungnahme der Janssen-Cilag.....	84
5.4	Stellungnahme von Dr. Ingo Schwaner, Onkologische Schwerpunktpraxis	90
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. Mathias Rummel, Leiter der Abteilung Hämatologie, Universitätsklinik Gießen	100
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der German Lymphoma Alliance e.V. (GLA).....	103
5.7	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) .	121
5.8	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	141
D.	Anlagen.....	145
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	145
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	157

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Zanubrutinib ist der 15. Dezember 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Dezember 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Zanubrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zanubrutinib (Brukinsa) gemäß Fachinformation

Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.06.2022):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Erwachsene ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Neben Zanubrutinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Ibrutinib, Cytarabin, Doxorubicin, Mitoxantron, Trofosamid, Vinblastin, Vincristin, Prednison, Prednisolon und Dexamethason.

Die aufgeführten Arzneimittel weisen dabei zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf. Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad sind nicht berücksichtigt worden.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell sowohl die allogene als auch die autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass beide Optionen zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib nicht angezeigt sind. Des Weiteren ist die Plasmapherese eine relevante nicht-medikamentöse Therapieoption im Anwendungsgebiet. Diese wird jedoch in der Regel nur kurzfristig und mit supportivem Charakter bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms unabhängig von der antineoplastischen Therapie angewendet und ist somit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Unabhängig davon sollte den Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen Studie eine Plasmapherese bei Vorliegen von Symptomen einer Hyperviskosität angeboten werden.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ibrutinib – Beschluss vom 21. Juli 2016
- Ibrutinib (Kombination mit Rituximab) – Beschluss vom 20. Februar 2020

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use); Teil A (Stand 03.03.2022):

- VI. Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In der vorliegenden Evidenz sowie der schriftlichen Äußerung der DGHO zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden verschiedene Therapieregime für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation empfohlen. Die Therapieentscheidung hängt dabei zum einen insbesondere von dem Allgemeinzustand der Person ab. Zum anderen spielen für Erwachsene, welche bereits eine vorangegangene Therapie erhalten haben, zusätzlich insbesondere Vortherapien sowie die Remissionsdauer nach initialer Therapie eine Rolle.

Sowohl in der Erstlinie wie auch in der Zweitlinie werden verschiedene Rituximab-basierte Chemo-Immuntherapien benannt, wobei in Abhängigkeit von der Remissionsdauer auch eine Re-Therapie mit dem bereits in der Erstlinientherapie verwendeten Protokoll in Betracht kommt. Darüber hinaus wird in der vorliegenden Evidenz auch Bortezomib-basierten Behandlungsregimen sowie Ibrutinib als Monotherapie und in Kombination mit Rituximab ein relevanter Stellenwert beigemessen.

Für Patientinnen und Patienten, die vornehmlich aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands initial nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen, stellen insbesondere eine Monotherapie mit Ibrutinib oder Rituximab relevante Behandlungsoptionen dar.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Im Detail werden die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab in der vorliegenden Evidenz und der schriftlichen Äußerung der DGHO als relevante Therapieoptionen aufgeführt. Die Wirkstoffe Bortezomib und Rituximab sind jedoch, mit Ausnahme der Kombination Ibrutinib + Rituximab, für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Bendamustin ist ausschließlich als Monotherapie zur Behandlung von mit Rituximab bzw. Rituximab-haltigen Therapien vorbehandelten, indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. von Leitlinien empfohlenen Arzneimitteltherapien.

Für Ibrutinib als Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Erwachsenen, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ist gemäß G-BA Beschluss vom 21. Juli 2016 ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Auch für die Kombinationstherapie Ibrutinib + Rituximab wurde mit G-BA Beschluss vom 20. Februar 2020 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. In beiden Nutzenbewertungsverfahren lagen jeweils keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie werden Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als geeignete Komparatoren angesehen.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung der genannten Wirkstoffe in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zanubrutinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der laufenden, offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt.

In die Studie ASPEN wurden Erwachsene mit Morbus Waldenström eingeschlossen, die eine vorherige Therapie erhalten hatten und eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung aufwiesen, sowie Erwachsene ohne Vortherapie, für die eine Chemoimmuntherapie nach ärztlicher Einschätzung nicht geeignet war. Alle eingeschlossenen Personen mussten mindestens eines der Kriterien für die Indikation zur Therapie des Morbus Waldenström nach dem International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)² aufweisen.

Die Studie ASPEN wurde in zwei Kohorten basierend auf dem MYD88-Mutationsstatus der Erwachsenen unterteilt. In Kohorte 1 wurden Personen mit einer MYD88-Mutation und in Kohorte 2 Personen mit Wildtyp-MYD88 oder unbestimmten MYD88-Mutationsstatus eingeschlossen. In Kohorte 1 wurde der Einsatz von Zanubrutinib gegenüber einer Monotherapie mit Ibrutinib verglichen. Kohorte 2 wurde ohne einen Vergleichsarm durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der aktiv kontrollierten Kohorte 1 heran. Die Ergebnisse der nicht vergleichend durchgeführten Kohorte 2 werden durch den pharmazeutischen Unternehmer nur ergänzend dargestellt. Da Kohorte 2 keinen Vergleich von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt, wird diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

In Kohorte 1 der ASPEN-Studie wurden insgesamt 201 Erwachsene randomisiert (Zanubrutinib: N= 102; Ibrutinib: N = 99). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4)-Mutationsstatus und der Anzahl vorheriger Therapien.

Die Behandlung mit Ibrutinib und Zanubrutinib erfolgte gemäß Fachinformation. Sofern klinisch angezeigt, konnte bei den Erwachsenen in den ersten beiden Zyklen eine Plasmapherese durchgeführt werden.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Ansprechrate, welche sowohl ein komplettes als auch ein sehr gutes partielles Ansprechen beinhaltet. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erfasst.

Die seit 2017 laufende Studie ASPEN wird in 60 Studienzentren in Europa, Australien und Amerika durchgeführt. Für die Nutzenbewertung waren zwei Datenschnitte verfügbar. Bei dem ersten Datenschnitt vom 31. August 2019 handelt es sich um einen prä-spezifizierten Datenschnitt ≥ 15 Monate nachdem 90 % der Personen mit rezidiertem oder refraktärem Morbus Waldenström rekrutiert wurden. Der zweite Datenschnitt vom 31. August 2020 wurde seitens der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angefordert.

Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse

² 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.

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ASPEN inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt für die Nutzenbewertung als nicht verwertbar erachtet wurden.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 1. Datenschnitt vom 31. August 2019 vor, jedoch nicht zu allen relevanten, patientenberichteten Endpunkten. In der Studie ASPEN wurde die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS) und EORTC QLQ-C30 erfasst. Für die VAS des EQ-5D legt der pharmazeutische Unternehmer keine Ergebnisse vor. Darüber hinaus wertet er für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich ausgewählte Skalen aus (vier Symptomskalen zu Fatigue, Schmerz, Appetitverlust, Diarrhö und die Skala zum globalen Gesundheitszustand). Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass alle 15 Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben wurden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt, dass im Dossier selektiv diejenigen Skalen ausgewertet wurden, welche der pharmazeutische Unternehmer als patientenrelevant erachtet. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da laut Dossievorlage grundsätzlich alle erhobenen relevanten Endpunkte im Dossier vorzulegen sind.

Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer keine vollständigen Subgruppenanalysen für den Datenschnitt vom 31. August 2019 vor. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt ausschließlich das Merkmal Behandlungsstatus zu Studienbeginn, gibt jedoch keine Ergebnisse aus einer Interaktionstestung an. Den Verzicht auf Subgruppenanalysen für weitere potentielle Effektmodifikatoren sowie auf die Interaktionstestung begründet der pharmazeutische Unternehmer damit, dass Subgruppenanalysen in der Studie ASPEN nur für den primären Endpunkt und für die Merkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrum und Land a priori definiert gewesen seien. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass für die untersuchten Merkmale keine signifikante Effektmodifikation für den primären Endpunkt festgestellt werden konnte und somit auch für die weiteren Endpunkte keine Effektmodifikation zu erwarten sei. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da gemäß Dossievorlagen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten Subgruppenanalysen nach den in den Vorlagen genannten Kriterien vorzulegen sind, sofern notwendig auch durch eine post hoc Analyse.

Die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 31. August 2020 stellt der pharmazeutische Unternehmer lediglich deskriptiv dar. Hierbei fehlen die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkte vollständig. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass im Rahmen dieses nicht-präspezifizierten, von der EMA angeforderten Datenschnittes nicht alle Endpunkte evaluiert wurden. Allerdings ist in den Dossievorlagen ausgeführt, dass sowohl die Darstellung von a priori definierten als auch von

Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich ist und dass Auswertungen zu den aufgeführten Datenschnitten vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte durchgeführt und vorgelegt werden sollen. Dies gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. In diesem Zusammenhang wird es insbesondere kritisch gesehen, dass davon auszugehen ist, dass zum 2. Datenschnitt Daten zu patientenberichteten Endpunkten in bedeutsamen Umfang hinzukommen. Die Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte in der Studie ASPEN erfolgte bis zum Behandlungsende und gemäß Studienunterlagen waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitte noch 75 % der Personen im Zanubrutinib-Arm und 68 % der Personen im Ibrutinib-Arm unter Beobachtung.

Darüber hinaus sind die seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Auswertungen unzureichend aufbereitet. Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 eine „constrained longitudinal Data Analysis“ (cLDA) vor. Für die Skala „globaler Gesundheitszustand“ liegen Auswertungen auf Basis eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) vor. Bei der cLDA scheint es sich um eine Auswertung zum Behandlungsende zu handeln, bei der offenbar für den 1. Datenschnitt nur für 4 bzw. 9 Erwachsene des Interventions- bzw. Vergleichsarms Erhebungen vorlagen. Aus den vorgelegten Abbildungen zum Studienverlauf lässt sich schließen, dass zum 1. Datenschnitt zu Zyklus 19 nur für > 60 % bzw. > 50 % der Personen Erhebungen erfolgt sind. Eine Aufbereitung der Rücklaufquoten zu den beiden Datenschnitten wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Es bleibt unklar, weshalb der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich für die Skala globaler Gesundheitszustand MMRM-Analysen vorlegt. Weiterhin berichtet der pharmazeutische Unternehmer für die Skala „globaler Gesundheitszustand“ des EORTC-QLQ-C30 deskriptiv, wie viele Personen sich zum Behandlungsende „verbessert“ oder „verschlechtert“ haben oder „stabil“ geblieben sind. Angaben dazu, auf Basis welcher Kriterien diese Kategorisierung durchgeführt wird, liegen nicht vor. Daher können die vorgelegten Daten nicht sinnvoll interpretiert werden.

Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auch keine Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern und zu antineoplastischen Folgetherapien vor, wodurch eine adäquate Bewertung der Studiendaten zusätzlich erschwert wird.

Insgesamt wird vom IQWiG konstatiert, dass aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die inhaltliche Prüfung des Dossiers im Rahmen der Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens nicht den in den Modulen 1 bis 5 bestimmten Anforderungen entspricht, insbesondere den Anforderungen an die methodische Darlegung der Nachweise entsprechend den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, weil insoweit gravierende Unzulänglichkeiten festzustellen sind, kann der G-BA zu dem Ergebnis kommen, dass die vorgelegten Nachweise nicht ausreichen, um daraus Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerFO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer umfangreiche Auswertungen zu den Studienergebnissen des 1. und 2. Datenschnittes nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung seitens des IQWiG erörtert, dass es sich bei den nachgereichten Daten um sehr umfangreiche, unstrukturierte Daten handelt, welche nicht gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung aufbereitet sind und daher keine Behebung der inhaltlichen Unvollständigkeit darstellen. Insbesondere berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der nachgereichten Daten weiterhin die zum 2. Datenschnitt hinzukommenden Daten zu den patientenberichteten Endpunkten nicht adäquat. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analyse zu Zyklus 7 und zu Zyklus 13 eingereicht. Obwohl zu Zyklus 19 die Rücklaufquoten zum 2. Datenschnitt weiterhin bei $\geq 70\%$ liegen, bezieht der pharmazeutische Unternehmer diese Daten im MMRM-Modell nicht mit ein. Somit ist der seitens des IQWiG in der Nutzenbewertung aufgeführte Kritikpunkt zur Nicht-Berücksichtigung der hinzukommenden Daten zu patientenberichteten Endpunkte zum 2. Datenschnitt nicht behoben.

Die umfangreiche Menge an unstrukturierten Daten macht es zudem schwer möglich, die Vollständigkeit zu überprüfen. Diesbezüglich ist festzustellen, dass ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerFO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV allein dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV keine Amtsermittlungspflicht.

Die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung folglich nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis ist daher die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerFO nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Brukinsa® mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Zanubrutinib ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Erwachsenen, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie bestimmt. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie werden Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als geeignete Komparatoren angesehen.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt (Zanubrutinib versus Ibrutinib).

Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Im Dossier lagen für keine der beiden verfügbaren Datenschnitte vollständige Auswertungen zu in der Studie erhobenen, patientenberichteten Endpunkten vor. Zudem fehlten vollständige Subgruppenanalysen und es lagen Mängel in der Auswertung der vorgelegten patientenberichteten Endpunkte vor.

Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.

Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerFO nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind.

Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers basiert auf den Patientenzahlen des Beschlusses zu Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016) und einer angenommenen

Steigerungsrate basierend auf dem Beschluss zu Ibrutinib + Rituximab (Beschluss vom 20. Februar 2020).

Die GKV-Routinedatenanalyse auf der die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Ibrutinib von 2016 beruhen, bezieht sich ausschließlich auf Personen, die eine Chemotherapie erhalten haben. Anhand dieser Daten ist somit eine Eingrenzung der Personen, die für eine Erstlinientherapie mit Zanubrutinib infrage kommt, nicht möglich. Zudem ist davon auszugehen, dass die Versorgungssituation im Jahr 2021 im Hinblick auf die eingesetzten Wirkstoffe sowie ihre Verordnungshäufigkeit von den Ergebnissen der Routinedatenanalyse abweicht, beispielsweise aufgrund der Zulassung der Ibrutinib-Kombinations- bzw. Monotherapie.

Für die Anzahl der vorbehandelten Personen wurden anhand der Routinedatenanalyse auch solche berücksichtigt, welche in den Vorjahren eine Chemotherapie erhalten haben, ohne dabei einzuschränken, dass die Personen aufgrund eines Rezidivs oder einer Refraktärität tatsächlich eine Folgetherapie benötigen und für eine Behandlung mit Zanubrutinib infrage kommen. Zudem sind Personen mit einer Folgetherapie im Betrachtungsjahr bereits in einem anderen Anteilswert enthalten. Insgesamt führt das Vorgehen tendenziell zu einer Überschätzung.

Weiterhin ist die verwendete Steigerungsrate aus dem Verfahren zu Ibrutinib + Rituximab von 2019 mit Unsicherheiten behaftet. Es ist nicht auszuschließen, dass sich auf Basis aktueller Daten des Robert-Koch-Instituts zur Entwicklung der übergeordneten Indikation Non-Hodgkin-Lymphom eine höhere Patientenzahl zum Jahr 2021 im Vergleich zu dem Verfahren aus dem Jahr 2016 ergibt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brukinsa (Wirkstoff: Zanubrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Morbus Waldenström erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2022).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib	1 täglich oder 2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie ^a				
Ibrutinib Monotherapie				
Ibrutinib	1 x täglich	365	1	365
Ibrutinib + Rituximab				
Ibrutinib	1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Woche 1 – 4: 1 x alle 7 Tage Woche 17 – 20: 1 x alle 7 Tage	2	4	8
<p>a Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als Monotherapie stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Da diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen keine Kosten dargestellt.</p>				

Verbrauch:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße:

1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib	160 mg oder 320 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie ^a					
Ibrutinib Monotherapie					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Ibrutinib + Rituximab					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	3 x 100 mg + 1 x 500 mg	8	24 x 100 mg + 8 x 500 mg
<p>a Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als Monotherapie stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Da diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen keine Kosten dargestellt.</p>					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib 80 mg	120 HKP	6 563,80 €	1,77 €	371,57 €	6 190,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 852,87 €	1,77 €	0,00 €	5 851,10 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,30 €	1,77 €	84,18 €	1 691,35 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,18 €	1,77 €	33,50 €	681,91 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Diagnostik einer Hepatitis B - Infektion

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Zanubrutinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ibrutinib und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls erforderlich. Da kein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis B zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Hepatitis B im Beschluss verzichtet.

Prämedikation zur Prophylaxe

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen

Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Im Rahmen einer Prämedikation fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Rituximab (in Kombination mit Ibrutinib) als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr	Kosten pro Packung oder Leistung	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Zanubrutinib Zweckmäßige Vergleichstherapie Ibrutinib (Monotherapie), Ibrutinib + Rituximab				
Rituximab	<i>Prämedikation</i>			
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg	8	15,19 € ⁴	60,76 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1000 mg	8	1,36 € ⁵	1,36 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁴ nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V

⁵ Errechnet sich aus dem Apothekenabgabepreis von 1,50 € abzüglich 0,08 € (Abschlag nach 130 SGB V) und 0,06 € (Abschlag nach 130 a SB V).

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Zanubrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	04.05.2022; 18.05.2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Zanubrutinib (Morbus Waldenström, Erstlinie (Chemo-Immuntherapie ungeeignet) oder nach mind. 1 Vortherapie)

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 27.07.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Zanubrutinib wie folgt ergänzt:

Zanubrutinib

Beschluss vom: 16. Juni 2022
In Kraft getreten am: 16. Juni 2022
BAnz AT 08.08.2022 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2021):

Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Erwachsene ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Erwachsene ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-169) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Erwachsene ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind

ca. 450 – 1 050 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brukinsa (Wirkstoff: Zanubrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Morbus Waldenström erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Erwachsene ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zanubrutinib	75 317,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie ^a	
Ibrutinib	
Ibrutinib	76 273,27 €
Ibrutinib + Rituximab	
Ibrutinib	76 273,27 €
Rituximab	21 713,72 €
Gesamt	97 986,99 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62,12 €
<p>a Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als Monotherapie stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Da diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen keine Kosten dargestellt.</p>	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. Juni 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 (mit je 4 Anwendungen)	8	568 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 8. August 2022
BAnz AT 08.08.2022 B2
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Zanubrutinib
Morbus Waldenström, Erstlinie (Chemo-Immuntherapie ungeeignet
oder nach mindestens einer Vortherapie)**

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 27.07.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Zanubrutinib wie folgt ergänzt:

Zanubrutinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2021):

Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Erwachsene ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten*:

Erwachsene mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Erwachsene ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-169), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- +/: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Erwachsene ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind

ca. 450 bis 1 050 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brukinsa (Wirkstoff: Zanubrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Morbus Waldenström erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Erwachsene ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
--------------------------	---------------------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Zanubrutinib	75 317,26 €
--------------	-------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie^a

Ibrutinib	
Ibrutinib	76 273,27 €
Ibrutinib + Rituximab	
Ibrutinib	76 273,27 €
Rituximab	21 713,72 €
Gesamt	97 986,99 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62,12 €

^a Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als Monotherapie stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Da diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen keine Kosten dargestellt.

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022)



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 (mit je 4 Anwendungen)	8	568 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Dezember 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Zanubrutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Morbus Waldenström, Erstlinie (Chemo-Immuntherapie ungeeignet) oder nach mind. 1 Vorthherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Zanubrutinib
- **Handelsname:** Brukinsa
- **Therapeutisches Gebiet:** Morbus Waldenström (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BeiGene Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-761)

Modul 1

(pdf 526,33 kB)

Modul 2

(pdf 317,73 kB)

Modul 3

(pdf 957,91 kB)

Modul 4

(pdf 5,04 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Morbus Waldenström, Erstlinie (Chemo-Immuntherapie ungeeignet)) **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(pdf 2,66 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Zanubrutinib (Brukinsa)

Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinien-Therapie bei Erwachsenen, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

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

Stand der Information: Januar 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 562,38 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2022
 - Mündliche Anhörung: 25.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Zanubrutinib - 2021-12-15-D-761*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 25.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. April 2022 um 11 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Zanubrutinib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BeiGene Germany GmbH	05.04.2022
AstraZeneca GmbH	31.03.2022
Janssen-Cilag	05.04.2022
Dr. Ingo Schwaner Onkologische Schwerpunktpraxis	04.04.2022
Prof. Dr. Mathias Rummel, Leiter der Abteilung Hämatologie, Universitätsklinik Gießen	05.04.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance e.V. (GLA) - verfristet	06.04.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	05.04.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BeiGene Germany GmbH						
Frau Dr. Imhof	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Lorenz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Stross	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Herr Völkl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Frau Merens	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Schmidt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag						
Frau Nejad- Asgari	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Vornholz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Ingo Schwaner, Onkologische Schwerpunktpraxis						
-	-	-	-	-	-	-
Prof. Dr. Mathias Rummel, Leiter der Abteilung Hämatologie, Universitätsklinik Gießen						
Herr Prof. Dr. Rummel	nein	nein	ja	nein	ja	nein

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)						
Herr Prof. Dr. Buske	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Dreyling	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Herr Prof. Dr. Ludwig	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	05.04.2022
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa®)
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zum Wirkstoff Zanubrutinib (Brukinsa®), der zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW) indiziert ist, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind (1, 2).</p> <p>Der MW ist eine seltene Erkrankung und wird den lymphoproliferativen B-Zellneoplasien zugeordnet. Vor der Zulassung der hochwirksamen Brutontyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren standen für die Behandlung des MW nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung.</p> <p>Aufgrund ihrer guten Wirksamkeit beinhalten die erst kürzlich aktualisierten Behandlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zum MW auch zentrale Aktualisierungen zum Einsatz von BTK-Inhibitoren. So hat Zanubrutinib bereits Berücksichtigung in den Leitlinienempfehlungen gefunden und wird als eine neue Therapieoption empfohlen (3). Auch der BTK-Inhibitor Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab wird gemäß der aktualisierten Leitlinie als Therapiestandard für MW-Patienten genannt (3).</p> <p>Durch die Seltenheit der Erkrankung basieren die Therapieempfehlungen im MW fast ausschließlich auf nicht kontrollierten Beobachtungsstudien mit kleinen Fallzahlen (3). Demgegenüber handelt es sich bei der im Dossier für die Bewertung von Zanubrutinib vorgelegten Studie um eine kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie, in der die Wirksamkeit</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Sicherheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib bei 227 Patienten untersucht wurde.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme greift die BeiGene Germany GmbH die Kritik bezüglich der Eignung von Ibrutinib als patientenindividuell geeignete Therapie für die Patienten der Studie ASPEN auf. Die Gründe für eine Nichteignung anderer Therapieoptionen, zu denen Alter, Komorbiditäten, das Ansprechen auf die vorherige Therapie oder die Remissionsdauer zählen, werden erläutert.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich in der Studie ASPEN für die Mehrheit der Wirksamkeitsendpunkte numerische Vorteile von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Zudem können Patienten unter Zanubrutinib von einer besseren Verträglichkeit gegenüber Ibrutinib profitieren. So trat unter Behandlung mit Zanubrutinib kein schweres unerwünschtes Ereignis (UE) bzw. schwerwiegendes UE (SUE) von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern auf. Demgegenüber werden Ereignisse von Vorhofflimmern, Vorhofflattern sowie Fälle ventrikulärer Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz bei Patienten unter Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib berichtet (4). Auch in der Studie ASPEN unter Behandlung mit Ibrutinib traten schwere UE bzw. SUE von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern auf. Diese Vorteile in der Wirksamkeit und Sicherheit zugunsten von Zanubrutinib, die im Dossier bereits dargelegt wurden, werden durch die in der vorliegenden Stellungnahme ergänzten Daten zum zweiten Datenschnitt vom 31.08.2020 bestätigt (5-7).</p> <p>Darüber hinaus konnte in der Studie die Wirksamkeit von Zanubrutinib bei Myeloid Differentiation Primary Response 88-Wildtyp (MYD88^{WT})-Patienten gezeigt werden. Für diese Patienten gab es bislang keine adäquate Therapieoption. In der Studie ASPEN wiesen MYD88^{WT}-</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten vergleichbare Mortalitäts- und Morbiditätsraten gegenüber Patienten mit einer MYD88-Mutation (MYD88 ^{L265P}) auf. MYD88 ^{WT} -Patienten mit MW steht mit Zanubrutinib erstmals eine wirksame Therapieoption zur Verfügung (5-7).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3ff. Z. 35	<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ASPEN</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): <i>„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.</i></p> <p><i>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.“</i></p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib wurde im Dossier mit der Studie ASPEN direkte Evidenz gegenüber Ibrutinib vorgelegt. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Wirkstoffen, die für das zugrunde liegende Anwendungsgebiet zugelassen sind, ist die Auswahl an Vergleichsinterventionen in randomisierten, kontrollierten Studien für den MW eingeschränkt.</p> <p>Aus Sicht der BeiGene Germany GmbH kommt die Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib für Patienten im Anwendungsgebiet von Zanubrutinib in Frage. Zudem stellt Ibrutinib in Abhängigkeit des Allgemeinzustands und der Remissionsdauer eine hochwirksame Therapieoption in der Erst- und Zweitlinie dar. Lediglich für Patienten mit einem MYD88^{WT} ist eine Therapie mit Ibrutinib nicht angezeigt (3).</p> <p>In der im Januar 2022 aktualisierten Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit MW wird die Etablierung des BTK-Inhibitors Ibrutinib in der Versorgung bei den neuen Therapieempfehlungen berücksichtigt und nimmt in den Behandlungsempfehlungen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle ein (3).</p> <p>Aus Sicht der BeiGene Germany GmbH ist die Studie ASPEN für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) geeignet, was im Folgenden erläutert wird.</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Erstlinie</u></p> <p>Das Anwendungsgebiet von Zanubrutinib umfasst in der Erstlinientherapie nur solche Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind.</p> <p>Eine Chemoimmuntherapie aus Rituximab und einer Chemotherapie stellt in der Erstlinie den Therapiestandard für MW-Patienten dar, die als „medically fit“ eingestuft werden. Für Patienten, deren Allgemeinzustand nicht gut genug ist, um eine Chemoimmuntherapie zu erhalten, oder die aus anderen Gründen nicht für eine Chemoimmuntherapie in Frage kommen, besteht gemäß Leitlinie die Option die Patienten mit einem BTK-Inhibitor (in Mono- oder Kombinationstherapie) oder einer Rituximab-Monotherapie zu behandeln (3).</p> <p>Dabei ist zu beachten, dass die Rituximab-Monotherapie nur bei älteren komorbiden Patienten empfohlen wird, die nicht mehr für eine Chemoimmuntherapie in Frage kommen und dass die Ansprechrates (20 - 50 %) niedriger sowie das mediane progressionsfreie Intervall deutlich kürzer ist als nach einer kombinierten Chemoimmuntherapie (3).</p> <p>Demgegenüber wird der Einsatz des BTK-Inhibitors Ibrutinib in Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab in der Erstlinie bei allen Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind, empfohlen (3).</p> <p>Für die Studie ASPEN wurden unter den Patienten ohne Vortherapie, nur solche eingeschlossen, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind. Dafür wurde vor Einschluss in</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Studie sichergestellt, dass nichtvorbehandelte Patienten entsprechende Komorbiditäten oder andere Risikofaktoren aufwiesen, sodass sie für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren. Der Prüfarzt musste die Nichteignung bei Einschluss in die Studie dokumentieren. Patientenpräferenzen gegen eine Chemoimmuntherapie erfüllten hierbei nicht das Kriterium der Nichteignung (8).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p><i>Tabelle 1: Gründe für die Nichteignung einer Standard-Chemoimmuntherapie bei nicht vorbehandelten MW-Patienten der Studie ASPEN</i></p> <table border="1" data-bbox="293 555 1169 951"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 555 586 635">Gründe^a</th> <th data-bbox="586 555 878 635">Zanubrutinib (N = 19)</th> <th data-bbox="878 555 1169 635">Ibrutinib (N = 18)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 635 586 687">Alter, n (%)</td> <td data-bbox="586 635 878 687">14 (74)</td> <td data-bbox="878 635 1169 687">13 (72)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 687 586 740">Komorbiditäten</td> <td data-bbox="586 687 878 740"></td> <td data-bbox="878 687 1169 740"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 740 586 793">Kardial, n (%)</td> <td data-bbox="586 740 878 793">5 (26)</td> <td data-bbox="878 740 1169 793">3 (17)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 793 586 845">Renal, n (%)</td> <td data-bbox="586 793 878 845">2 (11)</td> <td data-bbox="878 793 1169 845">2 (11)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 845 586 898">Infektion, n (%)</td> <td data-bbox="586 845 878 898">1 (5)</td> <td data-bbox="878 845 1169 898">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 898 586 951">Andere, n (%)</td> <td data-bbox="586 898 878 951">2 (11)</td> <td data-bbox="878 898 1169 951">5 (28)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 951 1169 1066">a: Für einen Patienten können mehrere Gründe für eine Nichteignung aufgeführt werden. Quelle: (9).</p> <p data-bbox="293 1066 1169 1181">Gründe für eine Nichteignung waren neben dem Alter der Patienten vor allem kardiale und renale Komorbiditäten (Tabelle 1) (9).</p> <p data-bbox="293 1181 1169 1377"><u>Zweitlinie</u> Das Anwendungsgebiet von Zanubrutinib umfasst außerdem MW-Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Für Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben oder refraktär auf die vorangegangene Therapie sind, wird gemäß DGHO-Leitlinie bei</p>	Gründe ^a	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 18)	Alter, n (%)	14 (74)	13 (72)	Komorbiditäten			Kardial, n (%)	5 (26)	3 (17)	Renal, n (%)	2 (11)	2 (11)	Infektion, n (%)	1 (5)	1 (6)	Andere, n (%)	2 (11)	5 (28)	
Gründe ^a	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 18)																					
Alter, n (%)	14 (74)	13 (72)																					
Komorbiditäten																							
Kardial, n (%)	5 (26)	3 (17)																					
Renal, n (%)	2 (11)	2 (11)																					
Infektion, n (%)	1 (5)	1 (6)																					
Andere, n (%)	2 (11)	5 (28)																					

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>symptomatischen Patienten ebenfalls Ibrutinib, Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder eine Chemoimmuntherapie empfohlen (3).</p> <p>Für Patienten mit gutem Allgemeinzustand kann bei einer Remissionsdauer von ≥ 24 Monaten entweder die Primärtherapie wiederholt werden oder ein BTK-Inhibitor wie Ibrutinib (in Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab) oder Zanubrutinib eingesetzt werden (3).</p> <p>Vorbehandelte Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand können nach einer Remissionsdauer von ≥ 24 Monaten entweder eine niedrig dosierte Chemoimmuntherapie erhalten oder ebenfalls mit einem BTK-Inhibitor (Ibrutinib +/- Rituximab oder Zanubrutinib) behandelt werden (3). Alternativ kommt für diese Patienten auch eine off-label Behandlung mit der Kombination aus Bortezomib und Rituximab bzw. eine Behandlung mit neuen Substanzen im Rahmen einer klinischen Studie in Frage (3).</p> <p>Für Patienten mit einer Remissionsdauer < 24 Monate stellt die Behandlung mit BTK-Inhibitoren (Ibrutinib +/- Rituximab oder Zanubrutinib) unabhängig vom Allgemeinzustand den Therapiestandard dar (3). Alternativ können Patienten mit einer Remissionsdauer < 24 Monate auch mit einer anderen Chemotherapie in Kombination mit Rituximab, der Kombination aus Bortezomib und Rituximab oder mit neuen Substanzen im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden (3).</p> <p>In die Studie ASPEN wurden neben Patienten ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, auch Patienten mit mindestens einer Vortherapie und rezidivierender oder refraktärer</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Erkrankung eingeschlossen. Die Anzahl an Vortherapien diene als Stratifizierungsfaktor. Insgesamt hatten über die Hälfte der Patienten aus beiden Studienarmen der Kohorte 1 eine vorhergehende Therapie, ca. 18 % der Patienten zwei und ca. 16 % in beiden Armen drei Vortherapien (Tabelle 2).</p> <p><i>Tabelle 2: Anzahl an Vortherapien für rezidierte bzw. refraktäre Patienten der Kohorte 1 der Studie ASPEN</i></p> <table border="1" data-bbox="291 699 1173 1153"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zanubrutinib (N = 83)</th> <th>Ibrutinib (N = 81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Anzahl an Vortherapien, n (%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>47 (56,6)</td> <td>46 (56,8)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>15 (18,1)</td> <td>15 (18,5)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>14 (16,9)</td> <td>13 (16,0)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4 (4,8)</td> <td>2 (2,5)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0 (0,0)</td> <td>3 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>≥ 6</td> <td>3 (3,6)</td> <td>2 (2,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analyse-Set: ITT-Population Datenschnitt: 31.08.2019 Kohorte 1 umfasst Patienten mit aktivierenden Mutationen in MYD88. Quelle: (10).</p>		Zanubrutinib (N = 83)	Ibrutinib (N = 81)	Anzahl an Vortherapien, n (%)			1	47 (56,6)	46 (56,8)	2	15 (18,1)	15 (18,5)	3	14 (16,9)	13 (16,0)	4	4 (4,8)	2 (2,5)	5	0 (0,0)	3 (3,7)	≥ 6	3 (3,6)	2 (2,5)	
	Zanubrutinib (N = 83)	Ibrutinib (N = 81)																								
Anzahl an Vortherapien, n (%)																										
1	47 (56,6)	46 (56,8)																								
2	15 (18,1)	15 (18,5)																								
3	14 (16,9)	13 (16,0)																								
4	4 (4,8)	2 (2,5)																								
5	0 (0,0)	3 (3,7)																								
≥ 6	3 (3,6)	2 (2,5)																								

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Über 90 % der Patienten in der Studie ASPEN erhielten als Vortherapie Rituximab, überwiegend in Kombination mit einem Chemotherapeutikum (10).</p> <p>Bei mehr als einem Fünftel der Patienten erfolgte kein adäquates Ansprechen auf die vorangegangene Therapie, indem sie eine stabile Erkrankung oder einen Progress aufwiesen (10). Diese Patienten zeigten keine Remission, sodass eine Wiederholung der vorherigen Therapie nicht angezeigt gewesen wäre und eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor gemäß Leitlinie empfohlen ist (3).</p> <p>Um Aussagen zur Remissionsdauer der MW-Patienten in der Studie ASPEN treffen zu können, wurde näherungsweise die Zeit von Therapieende der vorangegangenen Therapie bis zum Krankheitsprogress betrachtet. Diese betrug unter Ibrutinib im Median 25,17 Monate und unter Zanubrutinib 10,25 Monate (7).</p> <p>Für die Mehrheit der Patienten im Zanubrutinib-Arm war die Zeit bis zur erneuten Therapiebedürftigkeit nach vorangegangener Therapie kürzer als 24 Monate und auch im Ibrutinib-Arm wiesen viele Patienten eine näherungsweise Remissionsdauer von unter 24 Monaten auf. Diese Patienten sollten gemäß DGHO-Leitlinie keine Wiederholung der Vortherapie erhalten. Da die Vortherapie für über 90 % der Patienten Rituximab darstellt, meist in Kombination mit einer Chemotherapie, wäre für diese Patienten Ibrutinib oder Ibrutinib + Rituximab die geeignete Therapieoption (3).</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position BeiGene Germany GmbH</u></p> <p>Aus Sicht der BeiGene Germany GmbH stellt Ibrutinib in der Studie ASPEN für Patienten ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, die patientenindividuell geeignete zVT dar.</p> <p>Für Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, erfolgt die Therapieauswahl anhand der Remissionsdauer sowie Art der Vortherapie.</p> <p>Insgesamt stellt Ibrutinib für Patienten, die in die Studie ASPEN eingeschlossen wurden, die zVT zur Bestimmung des Zusatznutzens von Zanubrutinib dar</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt (Zanubrutinib versus Ibrutinib).</p> <p>Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Dossier lagen für keine der beiden verfügbaren Datenschnitte vollständige Auswertungen zu in der Studie erhobenen, patientenberichteten Endpunkten vor. Zudem fehlten vollständige Subgruppenanalysen und es lagen Mängel in der Auswertung der vorgelegten patientenberichteten Endpunkte vor.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p> <p>Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 Verfo nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 5 Z. 33</p> <p>S. 14 Z. 29</p> <p>S.13 Z. 34</p>	<p>Datennachreichung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Studie ASPEN</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des IQWiG:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><i>„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.“</i></p> <p><i>„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. [...] 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].“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><u>Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.08.2020</u></p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die randomisierte Studie ASPEN liegen zum Zeitpunkt der Stellungnahme zwei Datenschnitte vor. Der im Dossier berichtete Datenschnitt vom 31.08.2019 war im Studienprotokoll präspezifiziert, während es sich bei dem zweiten Datenschnitt vom 31.08.2020 um eine Auswertung handelt, die von der European Medicines Agency (EMA) im Rahmen des Zulassungsprozesses angefragt wurde.</p> <p>Für die vorliegende Stellungnahme stellt die BeiGene Germany GmbH alle relevanten Ergebnisse des zweiten Datenschnitts für MYD88^{L265P}-Patienten (Kohorte 1) und MYD88^{WT}-Patienten (Kohorte 2) im Rahmen der Stellungnahme zur Verfügung (6, 7).</p> <p>Die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts für Patienten der Kohorte 1 werden im Folgenden kurz beschrieben.</p> <p>Vergleichbar zum ersten Datenschnitt (31.08.2019) wurde für das Gesamtüberleben der Kohorte 1 zum zweiten Datenschnitt (31.08.2020) kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Zanubrutinib und Ibrutinib festgestellt (HR [95 %-KI]: 1,08 [0,42; 2,75]; p = 0,8724) (6, 7).</p> <p>Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen zur European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) sowie für sämtliche Subskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30) ergaben für keinen der Datenschnitte einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (6, 7).</p> <p>Auch hinsichtlich der schweren UE und SUE wurde für die Kohorte 1 zum zweiten Datenschnitt (31.08.2020) kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen berichtet (UE Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3: RR [95 %-KI]: 0,98 [0,817; 1,187]; $p = 0,8873$; SUE: RR [95 %-KI]: 1,03 [0,773; 1,383]; $p = 0,8594$). Unter Behandlung mit Zanubrutinib trat kein schweres bzw. schwerwiegendes UE von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern auf. Demgegenüber werden Ereignisse von Vorhofflimmern, Vorhofflattern sowie Fälle ventrikulärer Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz bei Patienten unter Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib berichtet (7).</p> <p>Die Gesamtrate der Abbrüche wegen UE lag auch für den zweiten Datenschnitt (31.08.2020) im Zanubrutinib-Arm signifikant unter der Abbruchrate im Ibrutinib-Arm, sodass sich der positive Behandlungseffekt zugunsten von Zanubrutinib bestätigte (RR [95 %-KI]: 0,32 [0,122; 0,856]; $p = 0,0157$) (7).</p> <p>Des Weiteren ereigneten sich zum zweiten Datenschnitt (31.08.2020) gegenüber dem ersten Datenschnitt keine weiteren Todesfälle aufgrund von UE (RR [95 %-KI]: 0,24 [0,028; 2,132]; $p = 0,2248$) (6, 7).</p> <p>Insgesamt bestätigen die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts die im Dossier getätigten Angaben zur Wirksamkeit und Verträglichkeit</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Zanubrutinib gegenüber der Vergleichstherapie aus dem ersten Datenschnitt.</p> <p><u>MMRM-Analysen zu patientenberichteten Endpunkten</u></p> <p>Um die Anmerkung des IQWiG zu der im Dossier verwendeten Auswertung der patientenberichteten Endpunkte zu adressieren, legt die BeiGene Germany GmbH im Rahmen dieser Stellungnahme ergänzend eine Auswertung der EQ-5D VAS sowie sämtlicher Subskalen des EORTC QLQ-C30 mittels MMRM vor (6, 7).</p> <p>Die hierfür herangezogene Analysepopulation umfasst alle randomisierten Patienten des Intention-to-Treat (ITT)-Sets, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine abgeschlossene Bewertung anhand der EQ-5D VAS oder des EORTC QLQ-C30 vorlag.</p> <p>Für die MMRM-Analyse wurden alle Patienten der Analysepopulation mit einer Baseline und mindestens einer weiteren Erhebung im Studienverlauf berücksichtigt. Dadurch fließen die Daten der meisten randomisierten Patienten mit allen bis zum Zeitpunkt der Auswertung für sie vorliegenden Erhebungen in die Analyse ein.</p> <p>Die Auswertung der Differenz des Least Square (LS)-Mean zwischen den Behandlungsarmen mittels MMRM erfolgt für beide Datenschnitte zu Zyklus 13, Tag 1. Zu diesem Erhebungszeitpunkt hatten noch ca. 80 % der Patienten eine Bewertung abgegeben. Für die Visite zu Zyklus 19, Tag 1 lag die Rücklaufquote zum ersten Datenschnitt nur noch bei ca. 62 % (6, 7).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p><u>Ergebnisse zu Subgruppenanalysen</u></p> <p>Ergänzend zu den im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen für das Merkmal Behandlungsstatus werden umfangreiche Subgruppenanalysen im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme ausgewertet.</p> <p>Tabelle 3: Subgruppenanalysen der Studie ASPEN</p> <table border="1" data-bbox="293 667 1169 1382"> <thead> <tr> <th>Merkmal</th> <th>Trennpunkte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Altersgruppe I</td> <td>≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Altersgruppe II</td> <td>≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td>männlich vs. weiblich</td> </tr> <tr> <td>Geografische Region</td> <td>Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika</td> </tr> <tr> <td>Vorhergegangene Therapielinien nach IRT</td> <td>0 vs. 1-3 vs. ≥ 3</td> </tr> <tr> <td>Art der Behandlung (IRT)</td> <td>rezidiert/refraktär vs. therapienaiv</td> </tr> <tr> <td>Baseline ECOG-PS</td> <td>0 vs. ≥ 1</td> </tr> <tr> <td>CXCR4-Mutationsstatus durch IRT</td> <td>WHIM vs. WT/unbekannt</td> </tr> <tr> <td>CXCR4-Mutationsstatus durch Zentrallabor</td> <td>WHIM vs. WT/unbekannt</td> </tr> <tr> <td>IgM-Spiegel zu Baseline</td> <td>≤ 40 g/L vs. > 40 g/L vs. fehlend</td> </tr> <tr> <td>β2-Mikroglobulin zu Baseline</td> <td>≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobinkonzentration zu Baseline</td> <td>≤ 110 g/L vs. > 110 g/L</td> </tr> <tr> <td>Thrombozytenzahl zu Baseline</td> <td>≤ 100 x 10⁹/L vs. > 100 x 10⁹/L</td> </tr> </tbody> </table>	Merkmal	Trennpunkte	Altersgruppe I	≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre	Altersgruppe II	≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre	Geschlecht	männlich vs. weiblich	Geografische Region	Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika	Vorhergegangene Therapielinien nach IRT	0 vs. 1-3 vs. ≥ 3	Art der Behandlung (IRT)	rezidiert/refraktär vs. therapienaiv	Baseline ECOG-PS	0 vs. ≥ 1	CXCR4-Mutationsstatus durch IRT	WHIM vs. WT/unbekannt	CXCR4-Mutationsstatus durch Zentrallabor	WHIM vs. WT/unbekannt	IgM-Spiegel zu Baseline	≤ 40 g/L vs. > 40 g/L vs. fehlend	β2-Mikroglobulin zu Baseline	≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L	Hämoglobinkonzentration zu Baseline	≤ 110 g/L vs. > 110 g/L	Thrombozytenzahl zu Baseline	≤ 100 x 10 ⁹ /L vs. > 100 x 10 ⁹ /L	
Merkmal	Trennpunkte																													
Altersgruppe I	≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre																													
Altersgruppe II	≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre																													
Geschlecht	männlich vs. weiblich																													
Geografische Region	Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika																													
Vorhergegangene Therapielinien nach IRT	0 vs. 1-3 vs. ≥ 3																													
Art der Behandlung (IRT)	rezidiert/refraktär vs. therapienaiv																													
Baseline ECOG-PS	0 vs. ≥ 1																													
CXCR4-Mutationsstatus durch IRT	WHIM vs. WT/unbekannt																													
CXCR4-Mutationsstatus durch Zentrallabor	WHIM vs. WT/unbekannt																													
IgM-Spiegel zu Baseline	≤ 40 g/L vs. > 40 g/L vs. fehlend																													
β2-Mikroglobulin zu Baseline	≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L																													
Hämoglobinkonzentration zu Baseline	≤ 110 g/L vs. > 110 g/L																													
Thrombozytenzahl zu Baseline	≤ 100 x 10 ⁹ /L vs. > 100 x 10 ⁹ /L																													

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" data-bbox="293 419 1169 512"> <tr> <td data-bbox="293 419 786 464">Extramedulläre Erkrankung zu Baseline</td> <td data-bbox="786 419 1169 464">ja vs. nein</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 464 786 512">WM IPSS</td> <td data-bbox="786 464 1169 512">niedrig vs. intermediär vs. hoch</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 528 1169 711">Nur für Subgruppen, bei denen eine statistisch signifikante Interaktion vorliegt, werden Detaildarstellungen präsentiert (6, 7). Anhand der Ergebnisse der Subgruppenanalysen lässt sich keine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale ableiten (6, 7).</p>	Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	ja vs. nein	WM IPSS	niedrig vs. intermediär vs. hoch	<p data-bbox="1196 560 2083 847">Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ASPEN inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt für die Nutzenbewertung als nicht verwertbar erachtet wurden.</p> <p data-bbox="1196 879 2083 1038">In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln:</p> <p data-bbox="1196 1070 2083 1358">Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 1. Datenschnitt vom 31. August 2019 vor, jedoch nicht zu allen relevanten, patientenberichteten Endpunkten. In der Studie ASPEN wurde die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS) und EORTC QLQ-C30 erfasst. Für die VAS des EQ-5D legt der pharmazeutische Unternehmer keine Ergebnisse vor.</p>
Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	ja vs. nein					
WM IPSS	niedrig vs. intermediär vs. hoch					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Darüber hinaus wertet er für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich ausgewählte Skalen aus (vier Symptomskalen zu Fatigue, Schmerz, Appetitverlust, Diarrhö und die Skala zum globalen Gesundheitszustand). Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass alle 15 Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben wurden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt, dass im Dossier selektiv diejenigen Skalen ausgewertet wurden, welche der pharmazeutische Unternehmer als patientenrelevant erachtet. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da laut Dossievorlage grundsätzlich alle erhobenen relevanten Endpunkte im Dossier vorzulegen sind.</p> <p>Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer keine vollständigen Subgruppenanalysen für den Datenschnitt vom 31. August 2019 vor. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt ausschließlich das Merkmal Behandlungsstatus zu Studienbeginn, gibt jedoch keine Ergebnisse aus einer Interaktionstestung an. Den Verzicht auf Subgruppenanalysen für weitere potentielle Effektmodifikatoren sowie auf die Interaktionstestung begründet der pharmazeutische Unternehmer damit, dass Subgruppenanalysen in der Studie ASPEN nur für den primären Endpunkt und für die Merkmale Geschlecht, Alter,</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrum und Land a priori definiert gewesen seien. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass für die untersuchten Merkmale keine signifikante Effektmodifikation für den primären Endpunkt festgestellt werden konnte und somit auch für die weiteren Endpunkte keine Effektmodifikation zu erwarten sei. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da gemäß Dossiervorlagen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten Subgruppenanalysen nach den in den Vorlagen genannten Kriterien vorzulegen sind, sofern notwendig auch durch eine post hoc Analyse.</p> <p>Die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 31. August 2020 stellt der pharmazeutische Unternehmer lediglich deskriptiv dar. Hierbei fehlen die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkte vollständig. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass im Rahmen dieses nicht-präspezifizierten, von der EMA angeforderten Datenschnittes nicht alle Endpunkte evaluiert wurden. Allerdings ist in den Dossiervorlagen ausgeführt, dass sowohl die Darstellung von a priori definierten als auch von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich ist und dass Auswertungen zu den aufgeführten Datenschnitten vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte durchgeführt und vorgelegt werden sollen. Dies gilt auch dann wenn</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. In diesem Zusammenhang wird es insbesondere kritisch gesehen, dass davon auszugehen ist, dass zum 2. Datenschnitt Daten zu patientenberichteten Endpunkten in bedeutsamen Umfang hinzukommen. Die Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte in der Studie ASPEN erfolgte bis zum Behandlungsende und gemäß Studienunterlagen waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitte noch 75 % der Personen im Zanubrutinib-Arm und 68 % der Personen im Ibrutinib-Arm unter Beobachtung.</p> <p>Darüber hinaus sind die seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Auswertungen unzureichend aufbereitet. Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 eine „constrained longitudinal Data Analysis“ (cLDA) vor. Für die Skala „globaler Gesundheitszustand“ liegen Auswertungen auf Basis eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) vor. Bei der cLDA scheint es sich um eine Auswertung zum Behandlungsende zu handeln, bei der offenbar für den 1. Datenschnitt nur für 4 bzw. 9 Erwachsene des Interventions- bzw. Vergleichsarms Erhebungen vorlagen. Aus den vorgelegten Abbildungen zum Studienverlauf lässt sich schließen, dass zum</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>1. Datenschnitt zu Zyklus 19 nur für > 60 % bzw. > 50 % der Personen Erhebungen erfolgt sind. Eine Aufbereitung der Rücklaufquoten zu den beiden Datenschnitten wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Es bleibt unklar, weshalb der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich für die Skala globaler Gesundheitszustand MMRM-Analysen vorlegt. Weiterhin berichtet der pharmazeutische Unternehmer für die Skala „globaler Gesundheitszustand“ des EORTC-QLQ-C30 deskriptiv, wie viele Personen sich zum Behandlungsende „verbessert“ oder „verschlechtert“ haben oder „stabil“ geblieben sind. Angaben dazu, auf Basis welcher Kriterien diese Kategorisierung durchgeführt wird, liegen nicht vor. Daher können die vorgelegten Daten nicht sinnvoll interpretiert werden.</p> <p>Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auch keine Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern und zu antineoplastischen Folgetherapien vor, wodurch eine adäquate Bewertung der Studiendaten zusätzlich erschwert wird.</p> <p>Insgesamt wird vom IQWiG konstatiert, dass aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.</p> <p>Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die inhaltliche Prüfung des Dossiers im Rahmen der Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens nicht den in den Modulen 1 bis 5 bestimmten Anforderungen entspricht, insbesondere den Anforderungen an die</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>methodische Darlegung der Nachweise entsprechend den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, weil insoweit gravierende Unzulänglichkeiten festzustellen sind, kann der G-BA zu dem Ergebnis kommen, dass die vorgelegten Nachweise nicht ausreichen, um daraus Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerFO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer umfangreiche Auswertungen zu den Studienergebnissen des 1. und 2. Datenschnittes nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung seitens des IQWiG erörtert, dass es sich bei den nachgereichten Daten um sehr umfangreiche, unstrukturierte Daten handelt, welche nicht gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung aufbereitet sind und daher keine Behebung der inhaltlichen Unvollständigkeit darstellen. Insbesondere berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der nachgereichten Daten weiterhin die zum 2. Datenschnitt hinzukommenden Daten zu den patientenberichteten</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunkten nicht adäquat. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analyse zu Zyklus 7 und zu Zyklus 13 eingereicht. Obwohl zu Zyklus 19 die Rücklaufquoten zum 2. Datenschnitt weiterhin bei $\geq 70\%$ liegen, bezieht der pharmazeutische Unternehmer diese Daten im MMRM-Modell nicht mit ein. Somit ist der seitens des IQWiG in der Nutzenbewertung aufgeführte Kritikpunkt zur Nicht-Berücksichtigung der hinzukommenden Daten zu patientenberichteten Endpunkte zum 2. Datenschnitt nicht behoben.</p> <p>Die umfangreiche Menge an unstrukturierten Daten macht es zudem schwer möglich, die Vollständigkeit zu überprüfen. Diesbezüglich ist festzustellen, dass ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerFO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV allein dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt, den Zusatznutzen des</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV keine Amtsermittlungspflicht.</p> <p>Die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung folglich nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis ist daher die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO nicht belegt ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9 Z. 17	<p>Berücksichtigung von MYD88^{WT}-Patienten</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des IQWiG: <i>„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.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei über 90 % der Patienten mit MW kann eine Mutation im MYD88-Gen (MYD88^{L265P}) identifiziert werden. Lediglich etwa 3 - 7 % der Patienten mit MW weisen den MYD88-Wildtyp auf (11). MYD88^{WT}-Patienten besitzen eine schlechtere Überlebensprognose gegenüber MYD88^{L265P}-Patienten und sprechen auf eine Monotherapie mit Ibrutinib nicht an, sodass eine Behandlung alleine mit Ibrutinib für diese Patienten nicht angezeigt ist (3, 12). Für Patienten mit MYD88^{WT} steht im Anwendungsgebiet von Zanubrutinib, für nicht vorbehandelte Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind, lediglich Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Verfügung, da die Kombinationstherapie unabhängig vom Mutationsstatus wirkt. Allerdings ist die Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Ibrutinib und Rituximab mit häufigen Nebenwirkungen verbunden. Dies ist insbesondere relevant, da der MW eine Erkrankung der</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>älteren Bevölkerung ist, die eine Vielzahl an Komorbiditäten aufweist. Relevante Nebenwirkungen unter Ibrutinib stellen kardiale Arrhythmien und Herzinsuffizienzen dar (4). Der Einsatz von Rituximab kann mit infusionsbedingten Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und einem allgemeinen Krankheitsgefühl verbunden sein. Zudem kann das Zytokin-Release-Syndrom auftreten, was zu schwerer Hypotonie mit hohen Temperaturen, Hypoxie und Intensivpflichtigkeit führen kann (13). Patienten mit MYD88^{WT}, die bereits eine vorherige Therapie erhalten haben, fallen ebenfalls in das Anwendungsgebiet von Zanubrutinib. Diese Patienten können bisher entweder mit der Kombination aus Ibrutinib und Rituximab oder einer Chemoimmuntherapie behandelt werden (3). Dieses Patientenkollektiv weist jedoch gegenüber nicht vorbehandelten Patienten ein höheres Alter und mehr Komorbiditäten auf. Für diese Patienten ist eine gut verträgliche Therapie von hoher Bedeutung. Die DGHO-Leitlinie empfiehlt die Kombination aus Rituximab und Chemotherapie entsprechend nur für fitte Patienten (3).</p> <p>Insgesamt besteht für MYD88^{WT}-Patienten ein hoher therapeutischer Bedarf wirksamer und gut verträglicher Therapieoptionen, der bis zur Zulassung von Zanubrutinib nicht gedeckt werden konnte. Anhand der Studie ASPEN konnte qualitativ gezeigt werden, dass MYD88^{WT}-Patienten, die Zanubrutinib erhielten, ein vergleichbares Ansprechen gegenüber Patienten unter Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab aufweisen (14).</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

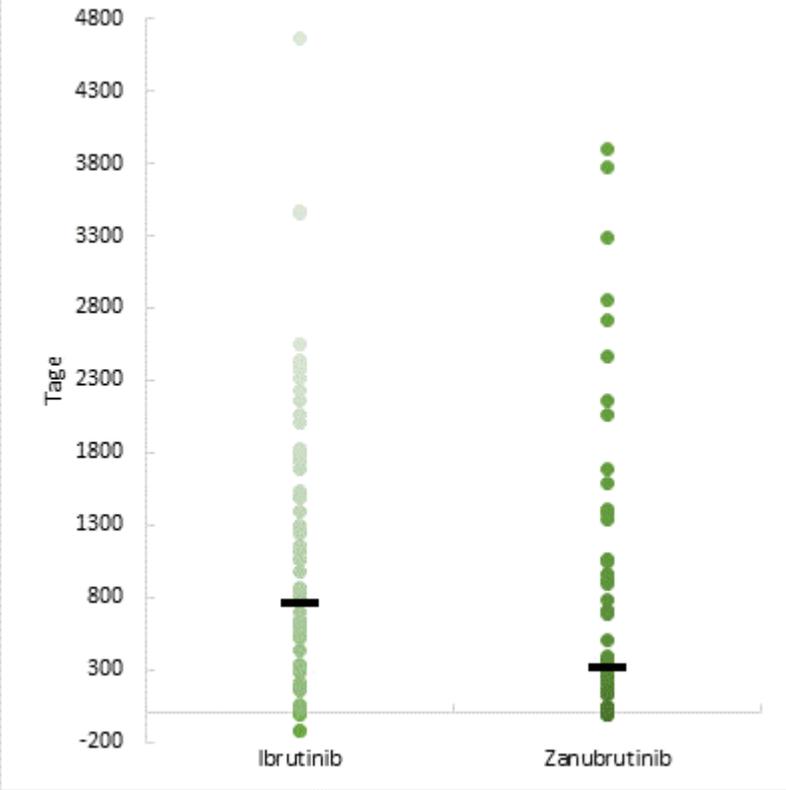
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position BeiGene Germany GmbH</u></p> <p>Die Durchführung randomisierter, kontrollierter Studien stellt im Patientenkollektiv der MYD88^{WT}-Patienten aufgrund der Seltenheit der Erkrankung MW und des geringen Anteils an Patienten mit MYD88^{WT} an der Gesamtzahl der MW-Patienten (3 - 7 %) eine große Herausforderung dar. Hinzu kommt, dass mit Ibrutinib als etablierte Therapieoption im MW kein Ansprechen bei MYD88^{WT}-Patienten erreicht werden kann.</p> <p>Aufgrund der geringen Patientenzahl und dem Mangel an adäquaten Vergleichstherapien wurde in der Studie ASPEN auf eine vergleichende Analyse von Zanubrutinib in dieser Patientenpopulation verzichtet. Stattdessen ermöglicht der Einschluss von MYD88^{WT}-Patienten in die Studie ASPEN eine Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib bei diesen Patienten. So konnte unter Behandlung mit Zanubrutinib bei 50 % der Patienten eine Partial Response oder Very Good Partial Response erzielt werden (10). Mithilfe von Zanubrutinib kann somit ein wichtiger Teil zur Versorgung dieser Patienten beigetragen werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11 Z.	<p>Design der Studie ASPEN</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des IQWiG: <i>„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.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Um den vom IQWiG angemerkten potenziellen Unterschied in der Remissionsdauer zwischen den Studienarmen zu adressieren, wird im Folgenden näherungsweise die Zeit vom Ende der vorangegangenen Therapie bis zum Krankheitsprogress betrachtet. Dieser Ansatz wird verwendet, da für die Remissionsdauer der vorangegangenen Therapie bei Patienten in der Studie ASPEN keine Angaben verfügbar sind. Die Zeit vom Ende der vorangegangenen Therapie bis zum Krankheitsprogress betrug unter Ibrutinib im Median 25,17 Monate und unter Zanubrutinib 10,25 Monate (7).</p>	

Tabelle 4: Zeit vom Ende der vorangegangenen Therapie bis zum Krankheitsprogress (gruppiert)

	Zanubrutinib (N = 83)	Ibrutinib (N = 81)
Anzahl an Patienten, n (%)^a		
< 120 Tage	15 (18,1)	19 (23,5)
120 - 365 Tage	14 (16,9)	7 (8,6)
366 - 730 Tage	6 (7,2)	8 (9,9)
> 730 Tage	20 (24,1)	35 (43,2)
a: Es liegen Daten für 55 Patienten aus dem Zanubrutinib-Arm und 69 Patienten aus dem Ibrutinib-Arm vor. Datenschnitt: 31.08.2020 Quelle: (7)		

Nach Aufschlüsselung der Anzahl an Tagen vom Ende der vorangegangenen Therapie bis zum Krankheitsprogress in vier Zeiträume (< 120 Tage vs. 120 - 365 Tage vs. 366 - 730 Tage vs. > 730 Tage) lässt sich keine wesentliche Ungleichverteilung der Zeiträume zwischen den beiden Studienarmen beobachten. Eine Unsicherheit bleibt bestehen, da nicht für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten Daten vorliegen (Tabelle 4).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Verteilung der Tage vom Ende der vorangegangenen Therapie bis zum Krankheitsprogress</p> <p>Datenschnitt: 31.08.2020 Quelle: (7)</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Abbildung 1 ist die Verteilung der Tage vom Ende der vorangegangenen Therapie bis zum Krankheitsprogress für jeden einzelnen Patienten dargestellt. Hier zeigt sich, dass die Vielzahl an Patienten einen kurzen Zeitraum vom Ende der vorangegangenen Therapie bis zum Krankheitsprogress aufwies.</p> <p>Da weder die Zeit vom Ende der letzten Therapie bis zur 1. Dosis der Studienbehandlung noch die Zeit vom Ende der vorangegangenen Therapie bis zum Krankheitsprogress oder die Remissionsdauer als Stratifizierungsfaktoren dienten, sind leichte Ungleichgewichte in den Baseline-Charakteristika aufgrund der rein zufälligen Verteilung von Patienten möglich. Stattdessen wurde die Gleichverteilung von Patienten in die beiden Studienarme durch die Stratifizierungsfaktoren Chemokine Receptor Type 4 (CXCR4)-Mutationsstatus (CXCR4^{WHIM} vs. CXCR4^{WT}) und Anzahl der vorherigen Therapien für MW (0 vs. 1 - 3 vs. > 3) gewährleistet.</p> <p><u>Position BeiGene Germany GmbH</u></p> <p>Die Studie ASPEN ist eine kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Vergleich von Ibrutinib und Zanubrutinib bei Patienten mit MW. Die Stratifizierung zur Randomisierung erfolgte nach krankheitsspezifischen Charakteristika. Durch die stratifizierte Randomisierung erfolgte eine grundsätzliche Gleichverteilung der Patienten auf die beiden Studienarme, was sich anhand einer Vielzahl an Baseline-Charakteristika belegen lässt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
S. 19 Z. 31	<p>Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die GKV</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Nutzenbewertung des IQWiG: <i>„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].“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bezugnehmend auf die Kritik des IQWiG erfolgt eine Berechnung der Kosten für die zugelassenen Behandlungsoptionen Ibrutinib und Ibrutinib in Kombination mit Rituximab.</p> <p>Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zVT Ibrutinib und Ibrutinib + Rituximab (pro Patient)</p> <table border="1" data-bbox="291 882 1176 1209"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th>Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td rowspan="2">Erwachsene Patienten mit MW, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind</td> <td>76.284,67 €</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib in Kombination Rituximab</td> <td>98.598,13 €</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Ibrutinib</u> Ibrutinib wird in der Monotherapie kontinuierlich einmal täglich in einer Dosierung von 420 mg als Tablette verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zur</p>	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro	Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit MW, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind	76.284,67 €	Ibrutinib in Kombination Rituximab	98.598,13 €	
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro								
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit MW, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind	76.284,67 €								
Ibrutinib in Kombination Rituximab		98.598,13 €								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Unverträglichkeit (4). Der Jahresverbrauch von Ibrutinib beträgt 153.300 mg. 420 mg x 365 Tage = 153.300 mg.</p> <p>Tabelle 6: Kosten für die zVT Ibrutinib</p> <table border="1" data-bbox="293 579 1173 810"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Kosten pro Packung</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>5.852,87 € Imbruvica®, 420 mg, 28 Filmtabletten, PZN: 14332898</td> <td>5.851,10 € [1,77 €^a; -^b]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Apothekenrabatt nach Absatz 1 § 130 SGB V. b: Herstellerrabatt nach Absatz 1 § 130a SGB V. Stand: 01.04.2022. Quelle: (15)</p> <p>Die Kosten für eine Packung Imbruvica® (Ibrutinib) betragen nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 5.851,10 € (15). Vor Einleitung einer Therapie mit Ibrutinib ist der Hepatitis B-Virus (HBV)-Status zu bestimmen, da es unter Behandlung zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen kann. In Anlehnung an die tragenden Gründe zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren werden hierfür die Bestimmung des Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg)-Status und des Hepatitis B-Core-Antikörper (HBc-Ak)-Status herangezogen (16-18). Für eine Therapie mit Ibrutinib ergeben sich jährliche Therapiekosten in Höhe von 76.284,67 € (19).</p>	Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Ibrutinib	5.852,87 € Imbruvica®, 420 mg, 28 Filmtabletten, PZN: 14332898	5.851,10 € [1,77 € ^a ; - ^b]	
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro						
Ibrutinib	5.852,87 € Imbruvica®, 420 mg, 28 Filmtabletten, PZN: 14332898	5.851,10 € [1,77 € ^a ; - ^b]						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><u>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</u></p> <p>Ibrutinib wird in der Kombinationstherapie mit Rituximab ebenfalls kontinuierlich einmal täglich in einer Dosierung von 420 mg in Tablettenform verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit (4). Der Jahresverbrauch von Ibrutinib beträgt in der Kombinationstherapie mit Rituximab 153.300 mg: $420 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 153.300 \text{ mg}$</p> <p>Rituximab wird in Woche 1 bis 4 und in Woche 17 bis 20 in einer Dosis von 375 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) verabreicht (4). Für einen Durchschnittspatienten (1,72 m, 77 kg) mit einer KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergibt sich eine Dosis von 712,5 mg pro Gabe (20, 21). Der Jahresverbrauch Rituximab beträgt in der Kombinationstherapie mit Ibrutinib 5.700 mg: $375 \text{ mg/m}^2 \times 1,9 \text{ m}^2 \times 8 = 5.700 \text{ mg}$</p> <p>Tabelle 7: Kosten für die zVT Ibrutinib + Rituximab</p> <table border="1" data-bbox="288 1118 1173 1353"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Kosten pro Packung</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>5.852,87 € Imbruvica®, 420 mg, 28 Filmtabletten, PZN: 14332898</td> <td>5.851,10 € [1,77 €^a; -^b]</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Ibrutinib	5.852,87 € Imbruvica®, 420 mg, 28 Filmtabletten, PZN: 14332898	5.851,10 € [1,77 € ^a ; - ^b]	
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro						
Ibrutinib	5.852,87 € Imbruvica®, 420 mg, 28 Filmtabletten, PZN: 14332898	5.851,10 € [1,77 € ^a ; - ^b]						

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="291 421 465 778">Rituximab</td> <td data-bbox="465 421 768 596">717,18 € Truxima®, 100 mg, 2 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslsg., PZN: 12728913</td> <td data-bbox="768 421 1176 596">681,91 € [1,77 €^a; 33,50 €^b]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 596 465 778"></td> <td data-bbox="465 596 768 778">1.777,30 € Truxima®, 500 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslsg., PZN: 12728936</td> <td data-bbox="768 596 1176 778">1.691,35 € [1,77 €^a; 84,18 €^b]</td> </tr> </table> <p data-bbox="291 778 1176 943">a: Apothekenrabatt nach Absatz 1 § 130 SGB V. b: Herstellerrabatt nach Absatz 1 § 130a SGB V. Stand: 01.04.2022. Quelle: (15)</p> <p data-bbox="291 943 1176 1382">Die Kosten für eine Packung Imbruvica® (Ibrutinib) betragen nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 5.851,10 €. Für die wirtschaftlichsten Packungen, die zur Anwendung von Rituximab (Truxima®) benötigt werden, fallen Kosten in Höhe von 681,91 € und 1.691,35 € an (15). Sowohl unter der Behandlung mit Ibrutinib als auch Rituximab kann es zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen (4, 13). Daher ist vor Einleitung der Kombinationstherapie der HBV-Status zu bestimmen. Es werden hierfür die Bestimmung des HBsAg-Status und des HBe-Ak-Status dargestellt, die auch in den tragenden Gründen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ibrutinib in Kombination mit Rituximab herangezogen wurden (18).</p>	Rituximab	717,18 € Truxima®, 100 mg, 2 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslsg., PZN: 12728913	681,91 € [1,77 € ^a ; 33,50 € ^b]		1.777,30 € Truxima®, 500 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslsg., PZN: 12728936	1.691,35 € [1,77 € ^a ; 84,18 € ^b]	
Rituximab	717,18 € Truxima®, 100 mg, 2 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslsg., PZN: 12728913	681,91 € [1,77 € ^a ; 33,50 € ^b]						
	1.777,30 € Truxima®, 500 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslsg., PZN: 12728936	1.691,35 € [1,77 € ^a ; 84,18 € ^b]						

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vor der Behandlung mit Rituximab sollte außerdem immer eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum erfolgen (4, 13). Beispielhaft werden hier die Kosten für das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden in Anlehnung an die tragenden Gründe des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ibrutinib in Kombination mit Rituximab herangezogen (18).</p> <p>Für eine Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ergeben sich jährliche Therapiekosten von 98.598,13 € (19).</p>	<p>Bezüglich der patientenindividuellen Therapie werden im Beschluss die Jahrestherapiekosten der Therapien Ibrutinib Monotherapie und Ibrutinib + Rituximab dargestellt. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als Monotherapie stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Da diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen keine Kosten dargestellt.</p>

BTK: Brutontyrosinkinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CXCR4: C-X-C Chemokine Receptor Type 4; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: gegebenenfalls; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HBc-Ak: Hepatitis B-Core-Antikörper; HBsAg: Hepatitis B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis B-Virus; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; Konz. z. Herst. e. Infusionslsg.: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; L: Liter; LS: Least Square; m: Meter mg: Milligramm; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Morbus Waldenström; MYD88: Myeloid Differentiation Primary Response 88; MYD88^{L265P}: Punktmutation an Position 265 (Austausch von Leucin gegen Prolin); MYD88^{WT}: MYD88-Wildtyp; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; N: Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PZN: Pharmazentralnummer; RR: Relatives Risiko; S.: Seite; Stk.: Stück; SGB Sozialgesetzbuch; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHIM: Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektion und Myelokathexis Syndrom; Z.: Zeile; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 1314 Zanubrutinib (Morbus Waldenström) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 [Aufgerufen am: 18.03.2022]; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/a21-169_zanubrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: Dezember 2021. 2021.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom). 2022.
4. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib). Stand: August 2021. 2021.
5. BeiGene Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Zanubrutinib (BRUKINSA®). Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. 2021.
6. BeiGene Ltd. Nachberechnungen zur Studie ASPEN (1. DCO: 31.08.2019). 2022.
7. BeiGene Ltd. Nachberechnungen zur Studie ASPEN (2. DCO: 31.08.2020). 2022.
8. BeiGene USA Inc. Clinical Study Report (data cutoff date: 31 August 2019). Appendix 16.1.1 Protocol and Amendments. 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) (ASPEN). 2019.
9. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee H-P, Cull G, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038-50.
10. BeiGene USA Inc. Clinical Study Report (data cutoff date: 31 August 2019). 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) (ASPEN). 2019.
11. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-33. Epub 2012/08/31.
12. Treon SP, Cao Y, Xu L, Yang G, Liu X, Hunter ZR. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123(18):2791-6. Epub 2014/02/21.

13. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab). Stand September 2021. 2021.
14. Dimopoulos M, Sanz RG, Lee H-P, Trneny M, Varettoni M, Opat S, 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):6009-18.
15. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Datenstand: 01.04.2022). 2022 [Aufgerufen am: 30.03.2022]; Abrufbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie, Erstlinie). 2021 [Aufgerufen am: 23.03.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7577/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592_TrG.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische Lymphatische Leukämie, Kombination mit Chlorambucil, Erstlinie). 2021 [Aufgerufen am: 23.03.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8005/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-662_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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). 2020 [Aufgerufen am: 17.03.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6364/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-489_TrG.pdf.
19. BeiGene Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Ibrutinib und Ibrutinib in Kombination mit Rituximab. 2022.
20. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1989;5(5):303-11; discussion 12-3. Epub 1989/09/01.
21. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.

5.2 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	31. März 2022
Stellungnahme zu	Zanubrutinib / Brukinsa®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Kontakt: chantal.merens@astrazeneca.com uwe.luetzelberger@astrazeneca.com

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.03.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Zanubrutinib (Brukinsa®).</p> <p>Zanubrutinib ist zugelassen 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.</p> <p>AstraZeneca forscht im Bereich hämatookologischer Therapien und ist der Hersteller des Wirkstoffs Acalabrutinib (Calquence®), welchem im November 2020 von der EMA die Zulassung in der Indikation CLL erteilt wurde.</p> <p>Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG richtet sich in seiner Nutzenbewertung nach der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) einer „patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie“. Dabei werden die Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als geeignete Komparatoren im Rahmen von klinischen</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien angesehen. Der pU wählt in seinem Nutzendossier Ibrutinib als Einzeltherapie als Komparator und verweist darauf, dass mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind.</p> <p>Das IQWiG lehnt diese Begründung ab, da in Abhängigkeit von klinischen Aspekten, wie dem Allgemeinzustand, den Vortherapien und der Remissionsdauer die genannten Therapieoptionen patientenindividuell einen potenziell unterschiedlichen Stellenwert einnehmen.</p> <p>AstraZeneca gibt zu bedenken, dass ein einzelner Komparator ausreichend sein kann, sofern die Begründung der gewählten Therapie als individuell zweckmäßige Therapieoption plausibel dargelegt ist.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt (Zanubrutinib versus Ibrutinib). Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Dossier lagen für keine der beiden verfügbaren Datenschnitte vollständige Auswertungen zu in der Studie erhobenen, patientenberichteten Endpunkten vor. Zudem fehlten vollständige Subgruppenanalysen und es lagen Mängel in der Auswertung der vorgelegten patientenberichteten Endpunkte vor.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO nicht belegt ist.

5.3 Stellungnahme der Janssen-Cilag

Datum	05.04.2022
Stellungnahme zu	Zanubrutinib / Brukinsa
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berechtigung zur Stellungnahme:</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 15. März 2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Zanubrutib (Brukinsa®) zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patient:innen, die für eine Chemo-Immuntherapien nicht geeignet sind, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Janssen ist Zulassungsinhaber von Ibrutinib (Imbruvica®) indiziert für:</p> <ul style="list-style-type: none">a) die Behandlung erwachsener Patient:innen mit MW, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patient:innen, die für eine Chemo-Immuntherapien nicht geeignet sind.b) die Behandlung in Kombination mit Rituximab von erwachsenen Patient:innen mit MW. <p>Vor diesem Hintergrund ist Janssen berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10 Z. 4ff	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen Beigene hat eine Studie im wenig untersuchten Indikationsgebiet des Morbus Waldenström durchgeführt und trägt dazu bei, dass für die Behandlung von Patient:innen in dieser Indikation eine weitere Therapieoption zur Verfügung steht.</p> <p>Ebenso ist zu begrüßen, dass eine vergleichende und kontrollierte Studie gegen einen Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, deren Wirksamkeit in klinischen Studien belegt wurde. (1, 2) Der Vergleichsarm in der ASPEN-Studie ist laut</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leitlinien auch eine geeignete Therapieoption für einen Teil der an der ASPEN-Studie teilnehmenden Patient:innen. (3)</p> <p>Aus diesem Grund halten wir eine Berücksichtigung der Daten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für sachgerecht.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt (Zanubrutinib versus Ibrutinib).</p> <p>Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Dossier lagen für keine der beiden verfügbaren Datenschnitte vollständige Auswertungen zu in der Studie erhobenen, patientenberichteten Endpunkten vor. Zudem fehlten vollständige Subgruppenanalysen und es lagen Mängel in der Auswertung der vorgelegten patientenberichteten Endpunkte vor.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2018;378(25):2399-410.
2. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015;372(15):1430-40.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom). onkopedia Leitlinie. Stand: Januar 2022. 2022 [Aufgerufen am: 05.04.2022]
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

5.4 Stellungnahme von Dr. Ingo Schwaner, Onkologische Schwerpunktpraxis

Datum	03.04.2022
Stellungnahme zu	Zanubrutinib
Stellungnahme von	Dr. Ingo Schwaner Onkologische Schwerpunktpraxis Kurfürstendamm 65 10707 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Ingo Schwaner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Morbus Waldenström (WM) ist ein niedrig-malignes, indolentes, Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe (1). Das Kennzeichen eines Morbus Waldenström ist die Sekretion eines Paraproteins vom Typ IgM. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 72 bis 75 Jahren. Vom Morbus Waldenström sind also in erster Linie ältere Menschen betroffen, die auf Grund ihres Alters zumeist Komorbiditäten haben, die bei der Wahl einer Therapie berücksichtigt werden müssen.</p>	
<p>Bei ca. 95 % der Patienten mit einem MW ist das MYD88 (myeloid differentiation primary response 88) – Gen mutiert, bei ca. 30 – 40 % aller Patienten liegt eine CXCR-4 (chemokine receptor type 4) – Mutation vor (1). In Tumorzellen löst das mutierte MYD88 über die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) und die Interleukin-1-Rezeptor-assoziierten Kinasen eine Aktivierung des Nuklearfaktors κB (NF-κB) aus (2). Eine Mutation in MYD88 führt demnach zu einer konstitutiven Aktivierung des NF-κB-Signalweges und wirkt dadurch anti-apoptotisch.</p>	
<p>In einer Phase 1-Studie zeigte der BTK-Hemmer Ibrutinib bei Patienten mit MW und anderen Lymphomen eine klinische Aktivität (3). Die erste prospektive Phase 2-Studie an einer größeren Kohorte mit Patienten mit MW wurde im Jahre 2015 publiziert und zeigt eine hohe Ansprechrate sowohl bei MYD88-mutierten und -unmutierten Patienten (4). Dieses Ergebnis zeigte den Stellenwert einer zielgerichteten Therapie in der Behandlung des MW auf und führte in den USA und Europa zur Zulassung von Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit MW, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten</p>	

Stellungnehmer: Dr. Ingo Schwaner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind.</p> <p>Der BTK-Hemmer Ibrutinib wird seit einigen Jahren auch in anderen Indikation wie der chronischen lymphatischen Leukämie und dem Mantelzelllymphom eingesetzt (5). Das Nebenwirkungsprofil von Ibrutinib ist daher weitestgehend bekannt. Für den klinischen Alltag besonders wichtig ist die Kardiotoxizität. In der oben genannten Phase 2-Studie wurde Vorhofflimmern Grad 2 - 4 bei 5 % der Patienten gesehen, Grad 1 wird in der Publikation nicht berichtet (4). In der randomisierten Phase 3-Studie PCYC-1127-CA (iNNOVATE) wurde bei 19 % der Patienten mit MW unter einer Behandlung mit Ibrutinib-Rituximab Vorhofflimmern gesehen und im Behandlungsarm Placebo-Rituximab nur bei 1 % der Patienten (6,7). Gleiches gilt für den arteriellen Hypertonus, der in dieser Studie bei 15 % versus 4 % gesehen wurde.</p>	
<p>Da Vorhofflimmern u. A. mit Antikoagulation behandelt wird, steigt das patientenindividuelle Blutungsrisiko. In der Phase 2-Studie traten Epistaxis bei 3 % und Hämatome und Hämorrhagien bei jeweils 2 % der Patienten auf (4). In der iNNOVATE- Studie traten bei Patienten, die mit Ibrutinib-Rituximab behandelt wurden, Blutungen häufiger auf als bei Patienten, die mit Placebo-Rituximab behandelt wurden (51% vs. 21%) (6).</p>	
<p>Die Ursache für Nebenwirkungen wird in den Off Target-Effekten der BTK-Hemmer gesehen (8).</p>	
<p>Zanubrutinib ist wie Ibrutinib ein Hemmer der BTK mit geringerer Off Target-Aktivität (9)</p>	

Stellungnehmer: Dr. Ingo Schwaner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine höhere Selektivität im Vergleich zu Ibrutinib bei gleich effektiver BTK-Hemmung könnten ein günstigeres Verträglichkeitsprofil bei gleicher Effektivität bedeuten. Ob diese Annahme berechtigt ist, kann nur durch Evidenzen aus einer randomisierten Studie Zanubrutinib gegen Ibrutinib geschlussfolgert werden. Aus einer randomisierten Studie Zanubrutinib gegen eine andere Vergleichstherapie können keine vertiefenden Erkenntnisse zur Verträglichkeit und Effektivität unterschiedlichen BTK-Hemmer gewonnen werden.</p>	
<p>In der ASPEN-Studie wurden 250 Patienten eingeschlossen, von denen 201 Patienten in den Behandlungsarm Zanubrutinib (102 Patienten) bzw. Ibrutinib (99 Patienten) randomisiert wurden (10). Von den 102 Patienten im Zanubrutinib-Behandlungsarm wurden 101 Patienten behandelt, davon 81 Patienten mit Zanubrutinib, 20 Patienten außerhalb der Studie. Von den 99 Patienten im Ibrutinib-Behandlungsarm wurden 98 Patienten behandelt, davon 77 Patienten mit Ibrutinib, 21 Patienten außerhalb der Studie.</p> <p>Die Auswertungen der unabhängigen Bewertungskommission (independent review committee; IRC) zeigen, dass kein Patient eine komplette Remission erreichte. Die Häufigkeit eines sehr guten partiellen Ansprechens (very good partiell remission; VGPR) war unter der Behandlung mit Zanubrutinib höher als unter der Behandlung mit Ibrutinib (28 % vs. 19 %, P = .09). Dieser Trend ließ sich auch bei den rezidierten / refraktären (R/R) (29 % vs. 20 %; P = .12) und den nicht vorbehandelten Patienten (TN) (26 % vs. 17 %; P = .54) beobachten. Die VGPR-Raten sind bei prognostisch wichtigen Untergruppen als auch bei MYD88- und CXCR4-mutierten und unmutierten Patienten vergleichbar.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Ingo Schwaner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit für das PFS von 18,0 bzw. 18,5 Monaten kam es bei 15 (15 %) Zanubrutinib-Patienten und 16 (16 %) Ibrutinib-Patienten zu einer Progression oder zum Tod. Der Medianwert für das PFS wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Die ereignisfreien Raten nach 18 Monaten waren mit 85 % und 84 % (86 % und 82 % für R/R-Patienten) vergleichbar. Sechs (3 R/R; 3 TN) Zanubrutinib-Patienten und 8 (8 R/R; 0 TN) Ibrutinib-Patienten starben. Die geschätzten OS-Raten nach 18 Monaten lagen bei 97 % bzw. 93 %.</p> <p>Auch wenn die primären Endpunkte der Studie noch nicht erreicht sind, kann aus diesen Daten die Schlußfolgerung gezogen werden, dass Zanubrutinib und Ibrutinib eine vergleichbare Effektivität aufweisen.</p>	
<p>Die mediane Behandlungsdauer war in den beiden Behandlungsarmen von Zanubrutinib und Ibrutinib vergleichbar (18,7 versus 18,6 Monate), ebenso die mediane relative Dosisintensität von 98 % in beiden Behandlungsgruppen.</p>	
<p>Die häufigsten (bei >20 % der Patienten berichteten) Nebenwirkungen unter Therapie mit Zanubrutinib waren Neutropenie, Infektionen der oberen Atemwege und Durchfall. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Therapie mit Ibrutinib waren Durchfall, Infektionen der oberen Atemwege, Prellungen und Muskelkrämpfe. Vorhofflimmern, Durchfall, Kontusion, Muskelkrämpfe, periphere Ödeme und Lungenentzündung wurden mit einer um $\geq 10\%$ höheren Inzidenz bei Patienten unter Ibrutinib im Vergleich zu Zanubrutinib berichtet. Neutropenie war bei Zanubrutinib-Patienten um $\geq 10\%$ häufiger. Grad ≥ 3 Nebenwirkungen wurden bei 63 % bzw. 58 % der Ibrutinib- und Zanubrutinib-Patienten gemeldet. Grad ≥ 3 Hypertonie und Pneumonie</p>	

Stellungnehmer: Dr. Ingo Schwaner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden bei Ibrutinib-Patienten im Vergleich zu Zanubrutinib-Patienten mit einer $\geq 5\%$ höheren Inzidenz gemeldet. Grad ≥ 3 Neutropenie wurde bei Zanubrutinib-Patienten mit einer $\geq 5\%$ höheren Inzidenz gemeldet. Insgesamt traten bei 41 % bzw. 40 % der Ibrutinib- und Zanubrutinib-Patienten ≥ 1 schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (Ibrutinib vs. Zanubrutinib) waren Pneumonie (9 Patienten vs. 1), Neutropenie und febrile Neutropenie (jeweils 0 vs. 3), Influenza (1 vs. 3) sowie Fieber und Sepsis (jeweils 3 vs. 2). Drei Todesfälle (alle R/R-Patienten) wurden auf Nebenwirkungen zurückgeführt. Zwei Patienten verstarben unter Therapie mit Ibrutinib an einer Sepsis, ein Patient unter Therapie mit Zanubrutinib verstarb an einem Herzstillstand nach Plasmapherese.</p> <p>Die Häufigkeit von Blutungen Grad 1/2 war bei Ibrutinib-Patienten höher. Stärkere Blutungen wurden bei 6 Zanubrutinib-Patienten und 9 Ibrutinib-Patienten berichtet. Ibrutinib-Patienten hatten eine ca. 10-fach höhere Inzidenz an Vorhofflimmern/-flattern und eine etwa zweifach erhöhte Häufigkeit von Bluthochdruck. Vorhofflimmern trat innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn bei 7 mit Ibrutinib behandelten Patienten und 1 mit Zanubrutinib behandelten Patienten auf. Bei 4 mit Ibrutinib behandelten Patienten und keinem mit Zanubrutinib behandelten Patienten trat Vorhofflimmern mehr als 12 Monate nach Behandlungsbeginn auf. Das Auftreten von Bluthochdruck nach 12 Monaten trat in der Ibrutinib-Gruppe häufiger auf als in der Zanubrutinib-Gruppe (6 vs. 1 Patient). Unter Therapie mit Zanubrutinib traten im Vergleich zur Therapie mit Ibrutinib mehr als</p>	

Stellungnehmer: Dr. Ingo Schwaner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
doppelt so häufig Neutropenien auf (25 % vs. 12 %). In der Zanubrutinib-Gruppe erhielten mehr neutropenische Patienten einen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor als in der Ibrutinib-Gruppe (47 % gegenüber 31 %).	
Zusammenfassend kann zur Verträglichkeit von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib gesagt werden, dass Vorhofflimmern und Bluthochdruck unter Ibrutinib häufiger berichtet wurden als unter Zanubrutinib. Unter Behandlung mit Zanubrutinib traten niedriggradige Blutungen oder Blutergüssen sowie größere Blutungen seltener auf als unter Ibrutinib. Bemerkenswert ist, dass die Häufigkeit von Durchfall bei Zanubrutinib-Patienten halb so hoch ist wie bei Ibrutinib-Patienten.	
Neutropenie Grad 3 einschließlich febriler Neutropenien traten bei Zanubrutinib-Patienten häufiger auf, führten allerdings nicht zu einer höheren Rate an Infektionen.	

Stellungnehmer: Dr. Ingo Schwaner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die ASPEN-Studie ist die erste randomisierte Phase 3-Studie mit direkten Vergleich zweier BTK-Hemmer und ist als wichtiger Beitrag für die Behandlungsrealität zu werten. Für die tägliche Routine werden Therapien gebraucht, die einerseits eine hohe Effektivität aufweisen, andererseits aber gut verträglich für die zumeist älteren und multimorbide Patient_Innen mit diverser Begleitmedikation sind. Die Zulassung von Zanubrutinib zur Behandlung von Patienten mit Morbus Waldenström erweitert das therapeutisch Armamentarium um eine zielgerichtete effektive Therapie bei weniger klinisch relevanten Nebenwirkungen wie Ibrutinib.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt (Zanubrutinib versus Ibrutinib).</p> <p>Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Dossier lagen für keine der beiden verfügbaren Datenschnitte vollständige Auswertungen zu in der Studie erhobenen, patientenberichteten Endpunkten vor. Zudem fehlten vollständige Subgruppenanalysen und es lagen Mängel in der Auswertung der vorgelegten patientenberichteten Endpunkte vor.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Ingo Schwaner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Onkopedia. www.onkopedia.de, letzter Aufruf am 3.4.22
2. Yang G, Zhou Y, Liu X, Xu L, Cao Y, Manning RJ, Patterson CJ, Buhrlage SJ, Gray N, Tai YT, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2013;122:1222–32
3. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2013; 31:88-94
4. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015; 372:1430-1440
5. Fachinformation Imbruvica; Stand der Information August 2021
6. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018; 378:2399-2410
7. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNOVATE Study. *J Clin Oncol* 2022; 40:52-62
8. Nicolson, P. L. R., Hughes, C. E., Watson, et al. Inhibition of Btk by Btk-specific concentrations of ibrutinib and acalabrutinib delays but does not block platelet aggregation mediated by glycoprotein VI. *Haematologica* 2018; 103: 2097–2108
9. Wen T, Wang J, Shi Y, et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia* 2021; 35; 312–332
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: 2038-2050

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. Mathias Rummel, Leiter der Abteilung Hämatologie, Universitätsklinik Gießen

Datum	05.04.2022
Stellungnahme zu	Zanubrutinib
Stellungnahme von	Prof. Dr. Mathias Rummel Medizinische Klinik IV Leiter Hämatologie Universitätsklinikum Gießen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Ich bin Prof. Dr. med. Mathias Rummel, Leiter der Abteilung der Hämatologie der Universitätsklinik in Gießen und Leiter der großen Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) in Deutschland/Österreich.

Ich möchte hiermit eine Stellungnahme zu Zanubrutinib bei Morbus Waldenström abgeben. Die Studiengruppe StiL hat unter meiner Leitung zwei multizentrische Studien zu Morbus Waldenström in Deutschland und Österreich durchgeführt, die den Stellenwert der Kombination Bendamustin / Rituximab in prospektiven Studien untersucht haben.

Die von mir beim Amerikanischen Hämatologie Kongress ASH im Jahr 2019 vorgestellte Studie war die weltweit von der Patientenzahl her zweitgrößte jemals abgeschlossene Studie zu dieser seltenen Erkrankung. Es waren in dieser Studie StiL NHL 7-2008 insgesamt 296 Patienten mit Morbus Waldenström eingeschlossen. Die Studie hat die Rolle einer Rituximab Erhaltungstherapie nach einer vorherigen Bendamustin/Rituximab Erstlinientherapie untersucht mit dem Ergebnis, dass wir eine Erhaltungstherapie nicht empfehlen konnten, weil wir für die Erhaltungstherapie keinen Vorteil gefunden haben.

Durch diese Studie wurde aber die Erstlinientherapie mit Bendamustin/Rituximab (ohne Rituximab Erhaltungstherapie) als hocheffektive Therapie vorgestellt und bestätigt und hat weltweit Einzug in die Leitlinien gefunden.

Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen. Der Verlauf ist langsam und chronisch. Die Patienten erleiden Rezidive nach unterschiedlich langen therapiefreien Remissionen und es besteht prinzipiell mit den Standardtherapien keine Aussicht auf Heilung. Die Therapie orientiert sich an der individuellen Symptomatik und an den Laborwerten IgM und Hämoglobin. Wirksam sind Zytostatika, monoklonale Anti-CD20-Antikörper und zielgerichtete Medikamente.

Die in den Leitlinien empfohlenen Therapien sind die Kombinationen von Bendamustin/Rituximab (B-R), Cyclophosphamid/Dexamethason/Rituximab (CD-R), Bortezomib +/- Rituximab, und auch seit kurzer Zeit die BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Zanubrutinib.

Zanubrutinib

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

Behandlung des Morbus Waldenström im klinischen Alltag

In der klinischen Praxis Patienten mit Morbus Waldenström stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. In der Rezidivsituation sind die BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Zanubrutinib eine Therapie, die nach vorherigem Versagen einer Chemo-Immuntherapie (B-R, CD-R, u.a.) mit einem zielgerichteten und insbesondere anderem Wirkmechanismus mit guter Effektivität zum Einsatz kommen.

Die BTK-Inhibitoren kommen dann zum Einsatz, wenn die Patienten bei der Erstlinientherapie (mit B-R, CD-R, u.a.) keine Remission erreichen (refraktäre Patienten, was eher selten vorkommt) oder sie frühzeitig ein Rezidiv erleiden (z.B. innerhalb von ein bis zwei Jahren, was bei ungefähr 25% der behandelten Patienten der Fall ist) oder sie die Erstlinien-Chemotherapiekombination (B-R, CD-R, u.a.) nicht gut vertragen haben oder sie ein zweites oder gar drittes (viertes, fünftes ...) Rezidiv erleiden. Wenn Patienten eine lange bzw. sehr lange Remission nach der Erstlinientherapie mit z.B. B-R haben (länger als 3-5, mitunter 10 Jahre), wird auch häufig die Erstlinientherapie wiederholt angewendet, ggf. mit einer geringeren Dosierung oder einer niedrigeren Anzahl an Therapiezyklen.

Jedoch können im Rezidiv bei bis dahin fortgeschrittenen Lebensalter der Patienten auch weitere Gründe gegen eine erneute Chemo-Immuntherapie sprechen, z.B. eine durch die Vortherapien

beeinträchtigte Knochenmarksreserve, oder die Zurückhaltung der Therapeuten gegenüber CD-20-Antikörpern vor dem Hintergrund der schlechten Impfantwort gegenüber COVID-19-Impfstoffen, der Patientenwunsch im hohen Alter nicht eine weitere Chemotherapie durchmachen zu müssen, etc.

Solche Gründe führen zu der Präferenz, einen BTK-Inhibitor in der Rezidivsituation einzusetzen. Vor diesem Hintergrund ist das verbesserte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Zanubrutinib bei gleicher Effektivität gegenüber Ibrutinib ein deutlicher Mehrnutzen für die in der Rezidivsituation zumeist älteren Patienten, die aus den o.g. Gründen mit einer BTK-Inhibitor-Therapie behandelt werden sollen. Eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor, und hier bevorzugt Zanubrutinib als besser verträgliche Substanz, besonders hinsichtlich der kardialen Toxizität (laut der ASPEN-Studie) ist aus meiner Sicht in solchen Krankheitssituation die bevorzugte Therapie im Vergleich zu einer wiederholt angewendeten Chemo-Immuntherapie.

Ergebnis nach G-BA Prüfung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt (Zanubrutinib versus Ibrutinib).

Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Im Dossier lagen für keine der beiden verfügbaren Datenschnitte vollständige Auswertungen zu in der Studie erhobenen, patientenberichteten Endpunkten vor. Zudem fehlten vollständige Subgruppenanalysen und es lagen Mängel in der Auswertung der vorgelegten patientenberichteten Endpunkte vor.

Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.

Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO nicht belegt ist.

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)

Datum	5. April 2022
Stellungnahme zu	Zanubrutinib
Stellungnahme von	<i>DGHO, GLA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Morbus Waldenström und das erste Verfahren zu Zanubrutinib (Brukinsa®). Zanubrutinib ist zugelassen zur Behandlung von Patient*innen mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patient*innen, die für eine Immunchemotherapie nicht geeignet sind. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutisches Unternehmen</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht unseren Empfehlungen. In der Erstlinie bei Patient*innen mit Kontraindikationen gegen eine Chemoimmuntherapie ist Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab eine wesentliche Therapieoption, bei Kontraindikationen gegen Anti-CD20-Antikörper die Ibrutinib-Monotherapie. Alternative zu konventionell dosierter 						G-BA		Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
G-BA		Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG																				
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																			
keine	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																			

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie ist grundsätzlich auch eine reduzierte Dosierung. Im Rezidiv ist bei längerer Remissionsdauer eine erneute Immunchemotherapie möglich, in allen anderen Fällen ist Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab wichtigster Therapiebaustein.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basis der frühen Nutzenbewertung ist ASPEN, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Zanubrutinib vs Ibrutinib. - Zanubrutinib und Ibrutinib führten zu hohen Ansprechraten und zu hohen Raten des progressionsfreien Überlebens nach 24 Monaten und der Gesamtüberlebenszeit nach 30 Monaten. Die Ergebnisse waren nicht signifikant unterschiedlich. - Zanubrutinib führte im Vergleich mit Ibrutinib zu niedrigen Raten an Vorhofflimmern/Vorhofflattern, Blutungskomplikationen und arterieller Hypertonie, gleichzeitig zu höheren Raten an Neutropenie, auch febriler Neutropenie. <p>Zanubrutinib ist ein weiterer, hochwirksamer BTK-Inhibitor für die Therapie von Patient*innen mit therapiepflichtigem Morbus Waldenström. Die Indikation definiert sich vor allem durch das günstigere Nebenwirkungsspektrum bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für Herzrhythmusstörungen und Blutungen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung [1, 2]. Sie macht 1-3% aller Non-Hodgkin Lymphome aus. Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen. Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. In den USA wurde die Inzidenz mit 3,4/1.000.000 Einwohner in der männlichen und mit 1,7/1.000.000 Einwohner in der weiblichen Bevölkerung berechnet. In Südengland wurde die Europa-standardisierte Inzidenzrate mit 7,3/1.000.000 Einwohner für Männer und mit 4,2/1.000.000 Einwohner für Frauen berechnet. Das mediane Alter liegt bei 72 bis 75 Jahren.</p> <p>Die WHO klassifiziert den Morbus Waldenström als lymphoplasmozytisches Lymphom mit Infiltration des Knochenmarks und monoklonaler IgM Gammopathie. Die klinische Symptomatik wird vor allem durch die</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Folgen der Infiltration des Knochenmarks mit Verdrängung der normalen Hämatopoese und durch die Hypersekretion von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) bestimmt.</p> <p>Die Prognose von Patient*innen mit Morbus Waldenström hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert. In einer Auswertung der SEER-Datenbank der USA lag die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 1980 und 2010 bei 73%, für den Zeitraum zwischen 2001 und 2010 bei 78% [3]. In einer retrospektiven Analyse aus Europa lag die 10-Jahresüberlebensrate von zwischen 2000 und 2014 diagnostizierten Patient*innen bei 69% [4]. Eine Verbesserung der Überlebensrate war vor allem durch die Einführung von Rituximab erreicht worden [5].</p> <p>In den letzten Jahren wurden deutliche Fortschritte im Verständnis der Pathogenese des Morbus Waldenström erzielt. Eine wichtige Rolle spielt die Mutation <i>MYD88</i>^{L265P}. Sie wird bei ca. 95% der Patient*innen mit Morbus Waldenström gefunden, auch bei einigen Personen mit IgM MGUS. Die Mutation triggert IRAK (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase) und BTK (Bruton's Tyrosinkinase). Diese beiden Kinasen aktivieren NF-KB, einen onkogenen Faktor in der Entstehung maligner Lymphome. Eine weitere Rolle spielen Mutationen von CXCR-4 (Chemokine receptor type 4), die bei 30-40% aller Patient*innen auftreten. Basierend auf den beiden Mutationen treten drei Genotypen auf (MYD88 mutiert mit oder ohne CXCR4 Mutation; MYD88 Wildtyp und CXCR4 Wildtyp). Die Genotypen beeinflussen das Ansprechen der Patient*innen auf die BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Zanubrutinib. Insbesondere Patient*innen mit MYD88 und CXCR4 Wildtyp weisen niedrigere Ansprechraten auf.</p> <p>Unklar sind die Rolle chronischer Immunstimulation durch Infektionen oder Autoimmunerkrankungen, und des Mikroenvironment auf Entstehung und Ausprägung des Morbus Waldenström.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Morbus Waldenström ist eine chronische Erkrankung, für die bisher keine Heilungsmöglichkeit besteht [1, 2]. Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patient*innen verbessert. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patient*innen mit Morbus Waldenström nur beim</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt. Bei IgM über 6g/dl liegt aufgrund des drohenden Hyperviskositätssyndroms in der Regel eine Therapieindikation vor. Der Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt [1].</p> <p>Abbildung 1: Erstlinientherapie beim Morbus Waldenström [1]</p>	

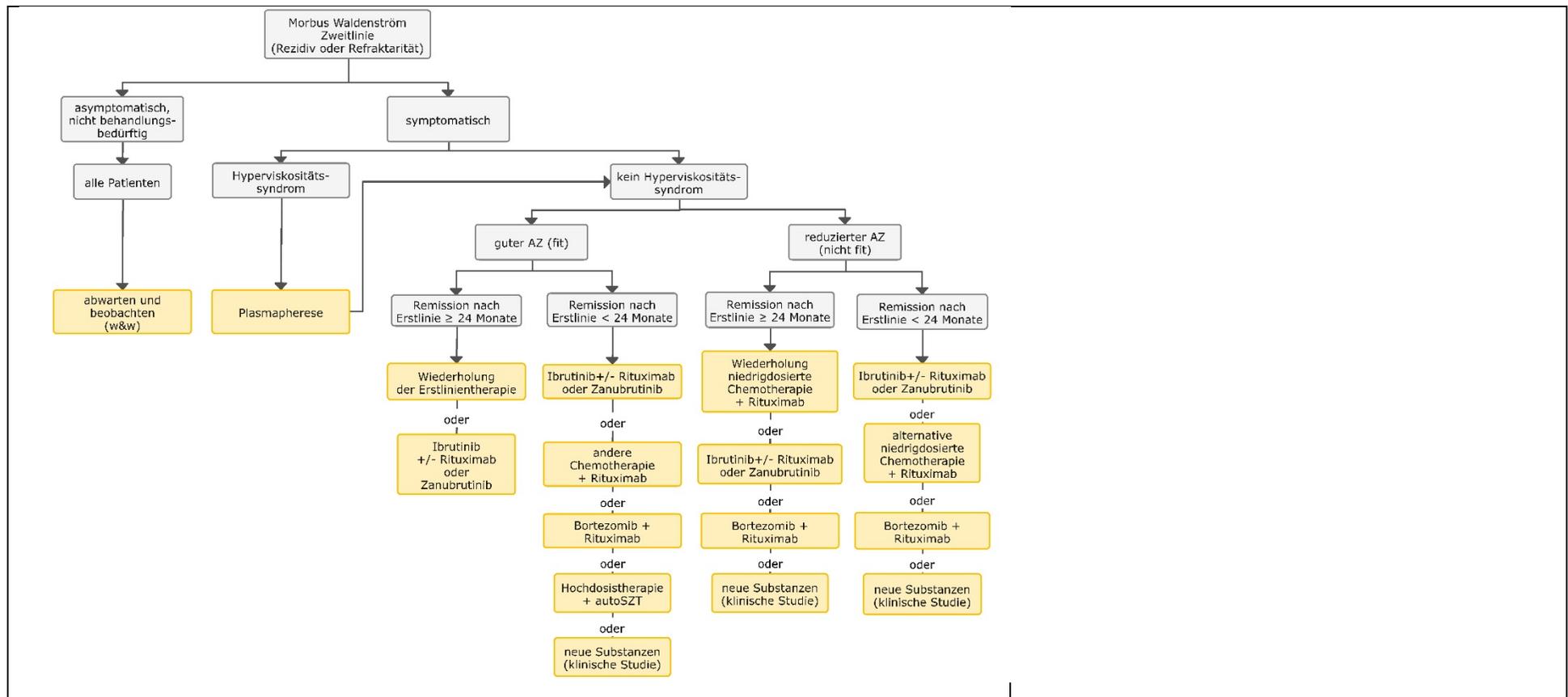
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[Morbus Waldenström Erstlinie] --> B[asymptomatisch, nicht behandlungsbedürftig] A --> C[symptomatisch] B --> D[alle Patienten] D --> E[abwarten und beobachten w & w] C --> F[Hyperviskositäts-syndrom] C --> G[kein Hyperviskositäts-syndrom] F --> H[Plasmapherese] G --> I[guter AZ (fit)] G --> J[reduzierter AZ (nicht fit)] I --> K[Chemotherapie + Rituximab] I --> L[Ibrutinib+Rituximab] K --- OR1[oder] OR1 --- L J --> M[niedrig dosierte Chemotherapie + Rituximab] J --> N[Ibrutinib* oder Ibrutinib+Rituximab oder Zanubrutinib*] J --> O[Rituximab Monotherapie] M --- OR2[oder] OR2 --- N N --- OR3[oder] OR3 --- O </pre> <p> ➔ palliativer Therapieansatz; * nicht geeignet für Immunchemotherapie </p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Therapieoptionen können folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none">- <u>Plasmapherese</u>: Eine Plasmapherese ist die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms. Sie führt rasch zur Rückbildung der klinischen Symptomatik. Bei hohen IgM-Werten kann eine Plasmapherese auch zur Senkung des IgM-Plasmaspiegels diskutiert werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Plasmapherese nur kurzzeitig wirkt und deshalb eine länger wirksame Anti-Lymphomtherapie nachgeschaltet werden muss.- <u>Systemische Erstlinientherapie</u>: Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patient*innen mit Morbus Waldenström ist die Kombinationstherapie mit Rituximab und einer Standardchemotherapie. Mögliche Kombinationsregime sind R-Bendamustin, DCR (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab), und R-CHOP (letzteres nicht geeignet bei Vorliegen einer mit Morbus Waldenström assoziierten Neuropathie). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sind R-Bendamustin (4-6 Zyklen) und DCR (6-Zyklen) (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab) Therapie der Wahl.<ul style="list-style-type: none">A. Bei älteren komorbiden Patient*innen ist eine Rituximab-Monotherapie eine Alternative, allerdings ist die Ansprechrates (20 – 50 %) niedriger und das mediane progressionsfreie Intervall deutlich kürzer als nach einer kombinierten Immunchemotherapie [1, 2]. Speziell ist zu beachten, dass das Ansprechen nach Rituximab verzögert mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von z.T. über 4 Monaten erfolgt, und es zu einem vorübergehenden IgM-Anstieg, dem sog. Flare-Phänomen, mit der Gefahr einer Hyperviskosität kommen kann. Bei hohen IgM Werten (über 5g/dl) kann ggf. vor der Gabe von Rituximab durch Plasmapherese die IgM Konzentration im Serum gesenkt werden.B. Ibrutinib und Zanubrutinib sind hochwirksame Einzelsubstanzen zur Behandlung des Morbus Waldenström. Sie sind in der Primärtherapie eine Therapieoption bei Patient*innen dar, die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht geeignet sind. Insbesondere bei Vorliegen einer CXCR4 Mutation oder nicht mutierten MYD88 ist in einem historischen Vergleich eine Ibrutinib Therapie in Kombination mit Rituximab	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wirksamer als eine Ibrutinib Monotherapie und sollte deshalb in diesem Fall einer Monotherapie mit Ibrutinib vorgezogen werden [6].</p> <p>Abbildung 2: Therapie beim refraktären/rezidierten Morbus Waldenström [1]</p>	



Die Therapieoptionen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird bei einer Remissionsdauer ≥ 24 Monaten nach initialer Therapie eine erneute Immunchemotherapie empfohlen, z. B. R-Bendamustin. Bei einer Remissionsdauer < 24 Monate wird eine alternative Therapie empfohlen, z. B. auch der frühzeitige Einsatz von BTK-Inhibitoren.
- In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird bei einer Remissionsdauer ≥ 24 Monaten nach initialer Therapie eine Wiederholung mit demselben Schema empfohlen, z. B. R-Bendamustin. Bei einer Remissionsdauer < 24 Monate wird der eine alternative Therapie

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>empfohlen, z. B. R-Bendamustin nach initialer Gabe von Dexamethason/ Cyclophosphamid/ Rituximab.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hochwirksame Therapieoptionen sind die oralen BTK – Inhibitoren Ibrutinib, Zanubrutinib und Acalabrutinib, die als Monotherapien eine Ansprechrate bei rezidivierten/refraktären Patient*innen um die 90% beim Morbus Waldenström erzielen [7-10]. Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib sowie Zanubrutinib für Patient*innen mit rezidiviertem Morbus Waldenström zugelassen. Die Wirksamkeit von Ibrutinib und in geringerem Maße von Zanubrutinib wird durch den Mutationsstatus des MYD88 Gens beeinflusst: bei fehlender Mutation des MYD88 Gens (in < 10% der Patient*innen) vermag Ibrutinib keine partiellen oder kompletten Remissionen zu erzielen, während Zanubrutinib bei 50% der Patient*innen eine PR oder VGPR erzielen konnte [8, 11]. Eine Bestimmung des MYD88 Mutationsstatus bei Planung einer Ibrutinib Therapie wird deshalb empfohlen. In einer prospektiven randomisierten Phase III Studie wurde gezeigt, dass Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Rezidiv und in der Erstlinientherapie unabhängig vom MYD88 Mutationsstatus wirkt [12]. <p>Zanubrutinib ist ein BTK Inhibitor der sog. zweiten Generation. Es bindet kovalent und irreversibel an Cys481 innerhalb der Adenosintriphosphat-Bindungstasche des BTK-Proteins. Daten randomisierter Studien beim Morbus Waldenström sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Zanubrutinib in der Therapie des Morbus Waldenström</p> <table border="1" data-bbox="165 1157 1375 1289"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>VGPR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜLR⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	VGPR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLR ⁵									
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	VGPR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLR ⁵										

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tam, 2020 [7], Dossier	MYD88 ^{L265P} Mutation, Erstlinie oder Rezidiv	Ibrutinib	Zanubrutinib	201	19 vs 28 ^{6,8} p = 0,09	81,5 vs 79,4 ^{6,8} n. s. ⁸	90,6 vs 90,7 n. s.	
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² VGPR – sehr gute partielle Remission, in %; ³ PFÜR – Progressionsfreie Überlebensrate, in % nach 24 Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLR - Gesamtüberlebensrate, in % nach 30 Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegung einer „patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien“ ist eine angemessene ZVT angesichts der Heterogenität innerhalb dieses Krankheitsbildes.</p> <p>In der Erstlinie empfehlen wir bei Patient*innen in gutem Allgemeinzustand eine Immunchemotherapie mit Kombination von Zytostatika und dem Anti-CD20 Antikörper Rituximab, bei Patient*innen in reduziertem Allgemeinzustand Ibrutinib als Monotherapie, Ibrutinib in Kombination mit Rituximab, oder Rituximab als Monotherapie. Die empfohlene Therapie im Rezidiv richtet sich nach Art und Ansprechdauer der vorhergehenden Therapie, dem MYD88 Mutationstatus und dem Allgemeinzustand des Patient*innen.</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von ASPEN, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zum Vergleich von Ibrutinib versus Zanubrutinib mit Morbus Waldenström und Nachweis einer Mutation <i>MYD88^{L265P}</i>. Die Patient*innen teilten sich folgendermaßen auf:</p> <p style="text-align: center;">C. keine Vortherapie 18,4%</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>D. 1-3 Vortherapien 74,6%</p> <p>E. >3 Vortherapien 7,0%</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 31. August 2020.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt, auch in Studien beim Morbus Waldenström. Allerdings stehen bei diesen Patient*innen angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs oft andere Endpunkte im Vordergrund. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Datenschnitt zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zu diesem Zeitpunkt waren (erfreulicherweise) erst 9% der Patient*innen verstorben.</p> <p>Eine Unklarheit findet sich im Text des Dossiers (Modul 4, Seite 97). Hier wird berichtet, dass die Überlebensrate unter Zanubrutinib nach 24 Monaten bei 89,5% und nach 30 Monaten bei 90,7% lag. Ein solches Auferstehungsphänomen ist sehr selten.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patient*innen mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.</p>	
	<p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In ASPEN war der Median der progressionsfreien Überlebenszeit in den beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht, es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt und wurde nach den modifizierten Konsensus-Responsekriterien des sechsten IWWM bewertet. Im Zanubrutinib-Arm lag die VGPR-Rate mit 28 vs 19% deutlich höher als im Kontrollarm, der Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant. Die Gesamtrate lag bei 94% im Zanubrutinib- und bei 93% im Ibrutinib-Arm.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Für die Messung des Gesundheitszustands wurde die EORTC QLQ-C30-Skala eingesetzt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	
	<p>Nebenwirkungen, siehe Anlage (.pdf)</p>	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Umso erfreulicher ist das Vorliegen weiterer Daten aus randomisierten Studien. Die Daten bestätigen die hohe Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren bei diesem indolenten Lymphom.</p> <p>Im folgenden Verfahren sind zu diskutieren:</p> <p><u>Kontrollarm der Zulassungsstudie</u></p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ibrutinib ist eine relevante Therapieoption bei Patient*innen mit Morbus Waldenström und wird von uns bei Patient*innen in reduziertem Allgemeinzustand in der Erstlinientherapie und als Option in der Zweitlinientherapie empfohlen. Alternative zu einer Ibrutinib Monotherapie in der Erstlinien- und Rezidivtherapie ist die Kombination von Ibrutinib mit Rituximab, insbesondere bei Vorliegen einer CXCR4 Mutation oder einer fehlenden Mutation von MYD88.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen im Zanubrutinib-Arm entsprechen dem bisher beschriebenen Spektrum von BTK-Inhibitoren. Im Vergleich mit Ibrutinib ist das signifikant seltenere Auftreten von Herzrhythmusstörungen und Hämorrhagien, aber auch das seltenere Auftreten arterieller Hypertonie insbesondere in dieser älteren Patientenpopulation für die Versorgung relevant.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt (Zanubrutinib versus Ibrutinib).</p> <p>Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Dossier lagen für keine der beiden verfügbaren Datenschnitte vollständige Auswertungen zu in der Studie erhobenen, patientenberichteten Endpunkten vor. Zudem fehlten vollständige Subgruppenanalysen und es lagen Mängel in der Auswertung der vorgelegten patientenberichteten Endpunkte vor.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Buske C et al.: Morbus Waldenström, Januar 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA et al.: Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29(Suppl 4):iv41-iv50, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy146](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy146)
3. Castillo JJ, Olszewski AJ, Cronin AM, et al.: Survival trends in Waldenstrom macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood* 123:3999-4000, 2014. DOI:[10.1182/blood-2014-05-574871](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-574871)
4. Buske C, Sadullah S, Kastritis E, et al.: Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. *Lancet Haematol* 5:e299-e309, 2018. DOI:[10.1016/S2352-3026\(18\)30087-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30087-5)
5. Amaador K, Kersten MJ, Visser O et al.: Primary therapy and relative survival in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2018. *Br J Haematol* 196:660-669, 2021. DOI: [10.1111/bjh.17856](https://doi.org/10.1111/bjh.17856)
6. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNOVATE Study. *J Clin Oncol* 40:52-62, 2022. DOI:[10.1200/JCO.21.00838](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00838)
7. 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* 136:2038-2050, 2020. DOI:[10.1182/blood.2020006844](https://doi.org/10.1182/blood.2020006844)
8. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 372:1430-1440, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1501548](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501548)
9. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al.: Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:241-250, 2017. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30632-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30632-5)
10. Owen RG, McCarthy H, Rule S, et al.: Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 7:e112-e121, 2020. DOI:[10.1016/S2352-3026\(19\)30210-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30210-8)
11. Treon SP, Xu L, Yang G, et al.: MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 367:826-833, 2012. DOI:[10.1056/NEJMoa1200710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200710)
12. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 378:2399-2410, 2018. DOI:[10.1056/NEJMoa1802917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802917)

5.7 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	5. April 2022
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Morbus Waldenström), Nr. 1314, A21-169, Version 1.0, Stand: 10.03.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Zanubrutinib ist ein Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor. BTK ist ein Enzym, das die Phosphorylierung bestimmter Proteine katalysiert und wird vor allem in B-Zellen exprimiert. Zanubrutinib bildet eine kovalente Bindung mit einem Cystein-Rest im aktiven Zentrum der BTK, die zu einer Hemmung der BTK-Aktivität führt. BTK ist ein Signalmolekül im Signalweg u. a. des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR). In B-Zellen führt die BTK-Signalübertragung zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Proliferation, Migration, Chemotaxis und Adhäsion von B-Zellen notwendig sind (1).</p> <p>Zanubrutinib wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, die für eine Chemo-/Immuntherapie nicht geeignet sind (1).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Zanubrutinib</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1205 922"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 831 746">Indikation</th> <th data-bbox="831 676 1205 746">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 746 831 922">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</td> <td data-bbox="831 746 1205 922">patientenindividuelle Therapie^b unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</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 ZVT empfohlen (2). 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>Es wird abweichend von der Position des IQWiG der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) durchgeführte Vergleich von Zanubrutinib mit Ibrutinib durch die AkdÄ betrachtet. Morbus Waldenström ist eine seltene Lymphomerkrankung, weshalb es</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^b unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
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 ^b unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>äußerst schwierig ist, größere randomisierte kontrollierte Studien in dieser Indikation durchzuführen. Zudem sollten nur symptomatische Patientinnen und Patienten behandelt werden und die Therapie muss sich nach den vorhandenen Symptomen richten und patientenindividuell durchgeführt werden (3;4).</p> <p>Auffällig ist, dass abweichend von den üblichen Festlegungen nicht zugelassene Strategien in der Liste der möglichen Vergleichstherapien enthalten sind, obwohl für dieses Patientenkollektiv zugelassene Therapien vorhanden sind. Dies verdeutlicht nochmal, dass es keine Standardtherapie des MW gibt, sondern mehrere, heterogene Therapiestrategien, die an den jeweiligen Fall angepasst werden müssen.</p>	
	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>Die noch laufende und für die Zulassung relevante, multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte klinische Studie der Phase III zum Vergleich von Zanubrutinib mit Ibrutinib „ASPEN“ (5) kann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden anhand ihres Myeloid-Differentiation-primary-Response 88(MYD88)-Mutationsstatus zwei 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).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Etwa 90 % der Patientinnen und Patienten mit MW haben ein mutiertes MYD88-Gen. Das in dem Gen kodierte Protein MYD88 ist an der Zellapoptose und Immun- sowie Entzündungsprozessen beteiligt, unter anderem durch Aktivierung des BTK-Signalweges. Eine weitere Mutation liegt bei etwa 30 % der Patientinnen und Patienten vor und betrifft das CXC-Motiv-Chemokinrezeptor-4(CXCR4)-Gen, welches bei gesteigerter Zellproliferation und -überleben involviert ist (6).</p> <p>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 Ibrutinib nicht relevant ist.</p> <p>In Kohorte 1 wurden 102 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Zanubrutinib, Z-Arm) und 99 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm (Ibrutinib, I-Arm) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach CXCR4-Mutationsstatus und Anzahl der vorherigen Therapien des Morbus Waldenström.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist die Ansprechrate („response“) gemessen als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein komplettes („complete response“, CR) oder ein sehr gutes partielles Ansprechen („very good partial response“, VGPR) erreichen. Sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben („progression-free</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 64</p>	<p>survival“, PFS)), gesundheitsbezogene Lebensqualität („health-related quality of life“, HRQoL) und Nebenwirkungen. Dabei ist, zumindest für den Endpunkt PFS die statistische Power der Studie nicht ausreichend, um einen Unterschied zwischen den Therapiearmen zu demonstrieren (s. u.).</p> <p>Das IQWiG betrachtet die Ergebnisse der Studie ASPEN aus formellen Gründen nicht, da die vom G-BA festgelegte ZVT aus Sicht des IQWiG nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Zusätzlich kritisiert das IQWiG die unzureichende Qualität der Aufarbeitung der Daten und beurteilt deshalb keinen der Endpunkte inhaltlich.</p> <p>Der pU legt keine Daten zum primären Endpunkt der Studie vor, sondern lediglich Subgruppenanalysen. Hierzu schreibt der pU in Modul 4A, Seite 64: „Bei dem primären Endpunkt „Ansprechen der Patientinnen und Patienten mit MW mit einer MYD88-Mutation auf die Behandlung mit Zanubrutinib im Vergleich zu dem Ansprechen auf eine Behandlung mit Ibrutinib bestimmt mittels der „very good partial response“ (VGPR)- und der „complete response“ (CR)-Ansprechraten“ handelt es sich um keinen patientenrelevanten Endpunkt. Dementsprechend wird dieser Endpunkt in diesem Dossier nicht berichtet.“</p> <p>Auffällig ist jedoch bei den Subgruppenanalysen, dass einerseits Patientinnen und Patienten, die mit Zanubrutinib in Australien/Neuseeland behandelt wurden, ein besseres Ansprechen zeigten, während andererseits Patientinnen und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, die in Nordamerika mit Ibrutinib behandelt wurden, ein besseres Ansprechen zeigten.</p> <p>Daten zu „patient-reported outcomes“ (PRO) für Morbidität und HRQoL wurden mit dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen erhoben. Der pU stellt im Modul 4A nur jeweils Daten zur Baseline (Z-Arm N = 99 Patientinnen und Patienten, I-Arm N = 88 Patientinnen und Patienten) und zum Therapieende (Z-Arm N = 4 Patientinnen und Patienten, I-Arm N = 9 Patientinnen und Patienten) dar. Diese Daten sind nicht verwertbar, da die Rückantwortquote nicht über 70 % liegt.</p>	
	<p><u>Ausgewählte Endpunkte</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>OS</u></p> <p>Die Nachbeobachtungszeit für das OS ist noch zu kurz, daher ist das mediane OS noch nicht erreicht.</p> <p>Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>PFS</u></p> <p>Die Nachbeobachtungszeit für das PFS ist noch zu kurz, daher ist das mediane PFS noch nicht erreicht.</p> <p>Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>UE mit Todesfolge</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Z-Arm 1,0 % vs. I-Arm 4,1 % <p><u>schwere UE von besonderem Interesse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Z-Arm 54,5 % vs. I-Arm 53,1 % <p><u>Pneumonie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Z-Arm 4,0 % vs. I-Arm 15,3 % <p><u>Infektion der unteren Atemwege</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Z-Arm 9,9 % vs. I-Arm 10,2 % <p><u>Vorhofflimmern</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Z-Arm 5,0 % vs. I-Arm 17,3 % <p><u>Hypertonie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Z-Arm 13,9 % vs. I-Arm 21,3 % <p>Anhand dieser kumulativen UE-Inzidenzen kann festgestellt werden, dass im Z-Arm vor allem weniger kardiovaskuläre UE und Pneumonien im Vergleich zum I-Arm aufgetreten sind und daraus ein Vorteil für Zanubrutinib hinsichtlich der Toxizität resultiert.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse der ASPEN-Studie haben ergeben, dass bei ähnlicher Wirksamkeit im Vergleich zu Ibrutinib, die Therapie mit Zanubrutinib vor allem wegen weniger kardiovaskulärer Nebenwirkungen und einer geringeren kumulativen Inzidenz an Pneumonien vorteilhaft ist. Es besteht aus Sicht der AkdÄ deshalb ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib in der untersuchten Indikation.</p> <p>Aus diesen Daten kann jedoch kein Beleg für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten ZVT für diese Indikation abgeleitet werden.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG, aufgrund von formalen Mängeln der Unterlagen auf eine Bewertung der Endpunkte vollständig zu verzichten, hält die AkdÄ für nicht sachgerecht.</p> <p>Die Kritik an der Wahl und Begründung des Vergleichsarms der ASPEN-Studie ist überzogen, da die Therapie bei dieser Diagnose ohnehin nicht auf einer guten Evidenzgrundlage beruht. Es handelt sich beim MW nämlich um eine seltene Erkrankung (ca. 1–2 % aller hämatologischen Neoplasien (3)), bei welcher es zu einer langen asymptomatischen Phase kommen kann, die nicht antineoplastisch behandelt werden muss (3;4). Die Therapie symptomatischer Patientinnen und Patienten muss patientenindividuell stattfinden, was zu einer hohen Heterogenität innerhalb einer randomisierten klinischen Studie führen würde.</p>	<p>Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ASPEN inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt für die Nutzenbewertung als nicht verwertbar erachtet wurden.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 1. Datenschnitt vom 31. August 2019 vor, jedoch nicht zu allen relevanten, patientenberichteten Endpunkten. In der Studie ASPEN wurde die Morbidität und gesundheitsbezogene</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Lebensqualität anhand der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS) und EORTC QLQ-C30 erfasst. Für die VAS des EQ-5D legt der pharmazeutische Unternehmer keine Ergebnisse vor. Darüber hinaus wertet er für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich ausgewählte Skalen aus (vier Symptomskalen zu Fatigue, Schmerz, Appetitverlust, Diarrhö und die Skala zum globalen Gesundheitszustand). Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass alle 15 Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben wurden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt, dass im Dossier selektiv diejenigen Skalen ausgewertet wurden, welche der pharmazeutische Unternehmer als patientenrelevant erachtet. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da laut Dossievorlage grundsätzlich alle erhobenen relevanten Endpunkte im Dossier vorzulegen sind.</p> <p>Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer keine vollständigen Subgruppenanalysen für den Datenschnitt vom 31. August 2019 vor. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt ausschließlich das Merkmal Behandlungsstatus zu Studienbeginn, gibt jedoch keine Ergebnisse aus einer Interaktionstestung an. Den Verzicht auf Subgruppenanalysen für weitere potentielle Effektmodifikatoren sowie auf die Interaktionstestung begründet der pharmazeutische</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unternehmer damit, dass Subgruppenanalysen in der Studie ASPEN nur für den primären Endpunkt und für die Merkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrum und Land a priori definiert gewesen seien. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass für die untersuchten Merkmale keine signifikante Effektmodifikation für den primären Endpunkt festgestellt werden konnte und somit auch für die weiteren Endpunkte keine Effektmodifikation zu erwarten sei. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da gemäß Dossiorvorlagen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten Subgruppenanalysen nach den in den Vorlagen genannten Kriterien vorzulegen sind, sofern notwendig auch durch eine post hoc Analyse.</p> <p>Die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 31. August 2020 stellt der pharmazeutische Unternehmer lediglich deskriptiv dar. Hierbei fehlen die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkte vollständig. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass im Rahmen dieses nicht-präspezifizierten, von der EMA angeforderten Datenschnittes nicht alle Endpunkte evaluiert wurden. Allerdings ist in den Dossiorvorlagen ausgeführt, dass sowohl die Darstellung von a priori definierten als auch von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erforderlich ist und dass Auswertungen zu den aufgeführten Datenschnitten vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte durchgeführt und vorgelegt werden sollen. Dies gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. In diesem Zusammenhang wird es insbesondere kritisch gesehen, dass davon auszugehen ist, dass zum 2. Datenschnitt Daten zu patientenberichteten Endpunkten in bedeutsamen Umfang hinzukommen. Die Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte in der Studie ASPEN erfolgte bis zum Behandlungsende und gemäß Studienunterlagen waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitte noch 75 % der Personen im Zanubrutinib-Arm und 68 % der Personen im Ibrutinib-Arm unter Beobachtung.</p> <p>Darüber hinaus sind die seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Auswertungen unzureichend aufbereitet. Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 eine „constrained longitudinal Data Analysis“ (cLDA) vor. Für die Skala „globaler Gesundheitszustand“ liegen Auswertungen auf Basis eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) vor. Bei der cLDA scheint es sich um eine Auswertung zum Behandlungsende zu handeln, bei der offenbar für den 1. Datenschnitt nur für 4 bzw. 9 Erwachsene des Interventions- bzw.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vergleichsarms Erhebungen vorlagen. Aus den vorgelegten Abbildungen zum Studienverlauf lässt sich schließen, dass zum 1. Datenschnitt zu Zyklus 19 nur für > 60 % bzw. > 50 % der Personen Erhebungen erfolgt sind. Eine Aufbereitung der Rücklaufquoten zu den beiden Datenschnitten wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Es bleibt unklar, weshalb der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich für die Skala globaler Gesundheitszustand MMRM-Analysen vorlegt. Weiterhin berichtet der pharmazeutische Unternehmer für die Skala „globaler Gesundheitszustand“ des EORTC-QLQ-C30 deskriptiv, wie viele Personen sich zum Behandlungsende „verbessert“ oder „verschlechtert“ haben oder „stabil“ geblieben sind. Angaben dazu, auf Basis welcher Kriterien diese Kategorisierung durchgeführt wird, liegen nicht vor. Daher können die vorgelegten Daten nicht sinnvoll interpretiert werden.</p> <p>Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auch keine Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern und zu antineoplastischen Folgetherapien vor, wodurch eine adäquate Bewertung der Studiendaten zusätzlich erschwert wird.</p> <p>Insgesamt wird vom IQWiG konstatiert, dass aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.</p> <p>Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die inhaltliche Prüfung des Dossiers im Rahmen der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens nicht den in den Modulen 1 bis 5 bestimmten Anforderungen entspricht, insbesondere den Anforderungen an die methodische Darlegung der Nachweise entsprechend den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, weil insoweit gravierende Unzulänglichkeiten festzustellen sind, kann der G-BA zu dem Ergebnis kommen, dass die vorgelegten Nachweise nicht ausreichen, um daraus Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer umfangreiche Auswertungen zu den Studienergebnissen des 1. und 2. Datenschnittes nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung seitens des IQWiG erörtert, dass es sich bei den nachgereichten Daten um sehr umfangreiche, unstrukturierte Daten handelt, welche nicht gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung aufbereitet sind und daher keine Behebung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der inhaltlichen Unvollständigkeit darstellen. Insbesondere berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der nachgereichten Daten weiterhin die zum 2. Datenschnitt hinzukommenden Daten zu den patientenberichteten Endpunkten nicht adäquat. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analyse zu Zyklus 7 und zu Zyklus 13 eingereicht. Obwohl zu Zyklus 19 die Rücklaufquoten zum 2. Datenschnitt weiterhin bei $\geq 70\%$ liegen, bezieht der pharmazeutische Unternehmer diese Daten im MMRM-Modell nicht mit ein. Somit ist der seitens des IQWiG in der Nutzenbewertung aufgeführte Kritikpunkt zur Nicht-Berücksichtigung der hinzukommenden Daten zu patientenberichteten Endpunkte zum 2. Datenschnitt nicht behoben.</p> <p>Die umfangreiche Menge an unstrukturierten Daten macht es zudem schwer möglich, die Vollständigkeit zu überprüfen. Diesbezüglich ist festzustellen, dass ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerfO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV allein dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV keine Amtsermittlungspflicht.</p> <p>Die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung folglich nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis ist daher die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO nicht belegt ist.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Zanubrutinib ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Ibrutinib 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 Chemo-/Immuntherapie nicht geeignet ist.</p> <p>Es kann jedoch kein Beleg für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten ZVT für diese Indikation abgeleitet werden.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt (Zanubrutinib versus Ibrutinib).</p> <p>Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im Dossier lagen für keine der beiden verfügbaren Datenschnitte vollständige Auswertungen zu in der Studie erhobenen, patientenberichteten Endpunkten vor. Zudem fehlten vollständige Subgruppenanalysen und es lagen Mängel in der Auswertung der vorgelegten patientenberichteten Endpunkte vor.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p> <p>Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. BeiGene Germany GmbH: Fachinformation "Brukinsa® 80 mg Hartkapseln". Stand: November 2021.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 5. April 2022). Stand: Januar 2022.
3. Dimopoulos MA, Kastritis E: How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2019; 134: 2022-2035.
4. Castillo JJ, Treon SP: Management of waldenstrom macroglobulinemia in 2020. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020; 2020: 372-379.
5. Tam CS, Opat S, D'Sa S et al.: A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood 2020; 136: 2038-2050.
6. Borchers M: kurz notiert: Morbus Waldenström und MYD88- / CXCR4-Mutationen. InFo Onkologie 2018: 16.

5.8 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	05. April 2022
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2022 eine Nutzenbewertung für Zanubrutinib (Brukinsa) von BeiGene Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Zanubrutinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie, unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie, fest. Laut IQWiG ist ein Zusatznutzen nicht belegt, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen worden seien. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Zanubrutinib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 25. April 2022

von 11:00 Uhr bis 11:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Frau Dr. Imhof
Herr Völkl
Herr Dr. Stross
Herr Lorenz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Onkologische Schwerpunktpraxis, Ku'Damm:**

Herr Dr. Schwaner (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Universitätsklinik Gießen, Hämatologie:**

Herr Prof. Dr. Rummel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Buske

Angemeldeter Teilnehmender für die **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Dreyling

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Prof. Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Schmidt
Frau Merens

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Vornholz
Frau Nejad-Asgari

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses! Wir sind jetzt bei der Anhörung zu Zanubrutinib, ein Verfahren nach § 35a SGB V, Markteinführung von Zanubrutinib 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. Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die dazugehörige Dossierbewertung des IQWiG vom 10. März dieses Jahres, zu der der pharmazeutische Unternehmer BeiGene Germany GmbH Stellung genommen hat. Dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der German Lymphoma Alliance, weiterhin eine Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, eine von Herrn Dr. Schwaner, eine von Herrn Professor Rummel, eine von Janssen-Cilag, eine von AstraZeneca und eine vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit prüfen, weil wir Wortprotokoll führen und das entsprechend dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany GmbH sind zugeschaltet Frau Dr. Imhof, Herr Völkl, Herr Dr. Stross und Herr Lorenz – Herr Dr. Schwaner von der Onkologischen Schwerpunktpraxis am Ku'Damm ist nicht eingeloggt –, von der Uniklinik Gießen Herr Professor Dr. Rummel, von der DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Buske, von der GLA Herr Professor Dr. Dreyling, von der AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Spehn, von AstraZeneca Frau Schmidt und Frau Merens, von Janssen-Cilag Herr Vornholz und Frau Nejad-Asgari sowie vom vfa Herr Bussilliat. Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung zu adressieren. Wer macht das? – Herr Völkl.

Herr Völkl (BeiGene): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn dieser Anhörung ein paar Worte an Sie und den Unterausschuss richten zu dürfen. Zunächst möchte ich meinen für BeiGene in dieser Anhörung vertretenen Kollegen die Möglichkeit geben, sich selbst vorzustellen.

Frau Dr. Imhof (BeiGene): Mein Name ist Angelika Imhof. Ich bin Medical Director für Deutschland und Österreich. Ich freue mich auf den Austausch heute.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Guten Tag! Mein Name ist Leonhard Stross. Ich bin Director Customer Engagement für Deutschland und Österreich bei BeiGene und freue mich ebenso.

Herr Lorenz (BeiGene): Guten Tag! Mein Name ist Michael Lorenz. Ich bin Director Market Access für Deutschland und Österreich. Ich freue mich auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Völkl (BeiGene): Mein Name ist Martin Völkl. Ich bin Geschäftsführer bei BeiGene Germany GmbH und verantwortlich für Deutschland und Österreich.

Wir sind mit BeiGene zum ersten Mal heute hier in einem Nutzenbewertungsverfahren, in einer Anhörung. Lassen Sie mich Ihnen daher ein paar Informationen zum Unternehmen BeiGene geben. BeiGene wurde 2010 gegründet und ist ein weltweit agierendes, wissenschaftlich orientiertes Biotechnologieunternehmen, das sich auf die Entwicklung und Vermarktung innovativer Arzneimittel konzentriert. Ziel ist es, hochwertige, innovative und wirkungsvolle Medikamente Patientinnen und Patienten weltweit zur Verfügung zu stellen, und dies zeitnah und kosteneffizient. BeiGene kann dabei auf ein vielfältiges Portfolio von mehr als 40 Wirkstoffen in der klinischen Entwicklung zurückgreifen. Zanubrutinib stellt

entsprechend den ersten Vertreter dieses Portfolios dar. Mit der Markteinführung am 15. Dezember 2021 steht es Patientinnen und Patienten in Deutschland zur Verfügung.

In meinem Eingangsstatement komme ich auf drei Punkte zu sprechen. Erstens. Welcher therapeutische Bedarf besteht in der Indikation Morbus Waldenström? Zweitens. Inwiefern kann Zanubrutinib diesen Bedarf decken? Drittens. Ist die pivotale Zulassungsstudie ASPEN geeignet, einen Zusatznutzen von Zanubrutinib abzuleiten?

Erstens. Welcher therapeutische Bedarf besteht in der Indikation Morbus Waldenström? Es handelt sich bei Morbus Waldenström um eine seltene, unheilbare Krebserkrankung des Blutes aus der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome mit indolentem Krankheitsverlauf. Morbus Waldenström macht etwa 1 bis 2 Prozent aller Fälle mit Non-Hodgkin-Lymphom aus. Häufige Symptome sind Schwäche, Appetitlosigkeit, Neuropathie und B-Symptome, also Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Weniger häufige Symptome sind vergrößerte Lymphknoten, geschwollener Bauch, auffällige Blutungen oder Herzprobleme. Aufgrund des indolenten Krankheitsverlaufs und des Fortschreitens der Erkrankung bedarf es Therapien, die zum einen die Erkrankung unter Kontrolle halten bzw. bei Fortschreiten der Erkrankung wieder unter Kontrolle bringen und zum anderen gleichzeitig die Lebensqualität aufrechterhalten. Dabei sollten Therapien ein Nebenwirkungsprofil aufweisen, welches Patienten und Patientinnen eine verträgliche und sichere Durchführung der Therapie in einer wirksamen Dosis ermöglicht.

Zweitens. Inwiefern kann Zanubrutinib diesen Bedarf decken? Zanubrutinib ist ein spezieller Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor, kurz BTKi, der nächsten Generation mit hoher Wirksamkeit bei Patienten und Patientinnen mit Morbus Waldenström. Die besonderen molekularen Merkmale, die hohe Bruton-Tyrosinkinase-Selektivität und das günstige pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil führen zu einem schnellen, tiefen und lang anhaltenden Ansprechen, verbunden mit einem besseren Sicherheitsprofil und einem einfacheren Therapiemanagement im Vergleich zu Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation. Das bessere Sicherheitsprofil von Zanubrutinib zeigt sich dabei insbesondere in geringeren Raten bei patientenrelevanten Endpunkten wie Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, Lungenentzündungen, Durchfall und Blutungen. Die Infektionsrate insgesamt ist vergleichbar. Bei Patientinnen und Patienten unter Zanubrutinib werden höhere Neutropenieraten berichtet, die im frühen Verlauf der Behandlung auftreten, aber nicht mit einer höheren Rate an Infektionen assoziiert sind.

Drittens. Ist die pivotale Zulassungsstudie ASPEN geeignet, einen Zusatznutzen von Zanubrutinib abzuleiten? Bei der ASPEN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie. ASPEN vergleicht Zanubrutinib bei Patienten und Patientinnen mit rezidiertem oder refraktärem oder unvorbehandeltem Morbus Waldenström. Sie ist die erste randomisierte Phase-III-Studie, in der zwei Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren indikationsspezifisch verglichen werden. Sie ist die größte prospektive randomisierte Phase-III-Studie bei Morbus Waldenström. Der aktive Komparator Ibrutinib stellt hierbei einen Behandlungsstandard in Deutschland dar. Er kann im Rahmen einer Entscheidung für eine individuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes in allen in den Behandlungsleitlinien skizzierten Krankheitsstadien in der hier vorliegenden Indikation eingesetzt werden. Ferner ist Ibrutinib explizit für das Indikationsgebiet zugelassen und hat als einzige Therapieoption bei Morbus Waldenström eine frühe Nutzenbewertung durchlaufen. Damit wird aus unserer Sicht die zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Wahl von Ibrutinib als Komparator adäquat umgesetzt. Demnach lässt sich aus der ASPEN-Studie entsprechend ein Zusatznutzen ableiten.

Zusammengefasst: Mit der ASPEN-Studie wird gezeigt, dass Zanubrutinib einen relevanten Fortschritt in der Therapie des Morbus Waldenström darstellt. Die Kombination aus effektiver Krankheitskontrolle und signifikanter Verbesserung von Handhabbarkeit und Verträglichkeit bietet aus unserer Sicht einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Mit diesen Worten möchte ich mein Eingangsstatement schließen und bedanke mich noch einmal bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Völkl, für diese Einführung. – Ich will sofort mit der ersten Frage, bezogen auf die zVT und die Eignung von Ibrutinib, an die Kliniker beginnen. Sie hatten gesagt, Ibrutinib hat die entsprechende Zulassung. Eine Frage, die für uns im Bewertungsverfahren wichtig ist, ist, dass in der Studie Zanubrutinib ausschließlich gegenüber einer Ibrutinib-Monotherapie eingesetzt worden ist. Vor diesem Hintergrund frage ich die Kliniker: Wie beurteilen Sie die Eignung einer Ibrutinib-Monotherapie konkret für die in der Studie ASPEN eingeschlossenen Patientinnen und Patienten? Kann man sagen, dass das der Standard für die konkret hier eingeschlossene Gruppe wäre, wenn es diesen neuen Wirkstoff nicht gäbe, oder muss man das differenzierter betrachten?

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Vielleicht fange ich an mit der allgemeinen Auskunft. Herr Buske wird wahrscheinlich ins Spezielle gehen. Prinzipiell für das Rezidiv ist der BTK-Inhibitor in der Mehrzahl der Patienten aus meiner Sicht aktuell der Standard. Das heißt, das gilt speziell für Patienten, die relativ früh rezidivieren, innerhalb der ersten drei Jahre. So ist es in den internationalen Guidelines festgehalten, wo Herr Buske mitgeschrieben hat. Eine kleine Ergänzung: Je nach Genotyp kann man sich überlegen, ob man den BTK-Inhibitor plus Rituximab ansetzt. Wenn es darum geht: „Wäre es in dieser Studie sinnvoll gewesen, eine weitere Chemotherapie im Kontrollarm einzuschließen?“, würde ich sagen: Nein. Denn Bendamustin ist in Deutschland zu Recht Standard in der First Line. Wenn wir das mehrmals ansetzen, was wir theoretisch könnten, hat das kumulative Myelotoxizitäten. Das machen wir so gut wie nie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Buske, bitte.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Herzlichen Dank. – Ich kann mich dem nur anschließen. Wir haben beim Morbus Waldenström in der Rezidivsituation theoretisch verschiedene Therapieoptionen. Das ist sicherlich richtig. Das reflektieren die Therapierichtlinien der DGHO und auch der Europäischen Gesellschaft, der ESMO. Man kann aber auf jeden Fall festhalten, dass Ibrutinib in der Therapie des Morbus Waldenström im Rezidiv ein ganz wesentlicher Standard ist. Wenn Sie eine Studie konzipieren, können Sie nicht unendlich viele Vergleichstherapien gegen das neue Medikament testen. Insofern berücksichtigt die Studie in diesem prospektiv randomisierten Vergleich einen ganz wesentlichen Standard in der Rezidivtherapie. Man muss auch herausheben, dass der Komparator, also der Vergleichsarm, ein starker ist. Das heißt, diese Studie nutzt nicht die Möglichkeit, einen schwachen Komparator zu nehmen, sondern wählt einen Vergleichsarm, der stark ist und, wie Herr Dreyling gesagt hat, für uns einer der Standards in der Rezidivtherapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Buske. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Prinzipiell kann ich mich dem anschließen, dass man, wenn man bei einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor einen Vergleich macht, diesen Vergleich mit Ibrutinib durchführt.

Ich würde noch kurz zwei andere Punkte ansprechen, auf die die beiden Kollegen nicht eingegangen sind. Der Morbus Waldenström ist eine extrem seltene Erkrankung. Die Therapieentscheidung richtet sich sehr nach den Symptomen des Morbus Waldenström. Man kann nicht eine generelle Empfehlung aussprechen und sagen, dass in jeder Situation ein neuartiger Bruton-Kinase-Inhibitor eingesetzt wird. Es ist das große Problem beim Morbus Waldenström, dass es keine vernünftigen randomisierten, kontrollierten Studien gibt, die uns eine evidenzbasierte Entscheidungsgrundlage geben. Vor diesem Hintergrund fanden wir die Vielzahl an Vergleichstherapien, die genannt waren, etwas problematisch. Denn natürlich ist die individuelle Situation entscheidend. Es gibt relativ wenig hämatologische Systemerkrankungen, bei denen man so personalisiert oder individualisiert vorgeht wie beim Morbus Waldenström. Wenn man einen fairen Vergleich sucht, der klinisch relevant ist, weil

wir mit Ibrutinib erhebliche Erfahrungen haben, aber leider auch erhebliche Toxizitäten gesehen haben, wird man Ibrutinib als Vergleichsarm wählen, wohl wissend, dass man für viele Situationen bei einem Morbus-Waldenström-Patienten, selbst wenn er ein Rezidiv erleidet, möglicherweise gar nicht einen Bruton-Kinase-Inhibitor einsetzt.

Ich will damit nur verdeutlichen: Wir haben keine gute Evidenz aus den klinischen Studien, wie wir vorgehen. Es ist in den Stellungnahmen der American Society of Hematology immer deutlich geworden, dass man sehr individuell vorgehen muss. Wenn man sich entscheidet, man möchte einen Bruton-Kinase-Inhibitor einsetzen, weil man einen schnellen Response sehen will, dann finde ich den Vergleich Ibrutinib gegen Zanubrutinib absolut in Ordnung und auch aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte ein bisschen an das anschließen, was wir in der vorherigen Anhörung diskutiert haben. Die Anhörungen sind didaktisch gut aufgebaut. Vorhin haben wir diskutiert, dass es beim RET-Fusions-positiven, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ein Zweitpräparat, ein schon zugelassenes Präparat gibt. Ich glaube, es ist konsequent, genau hier die Diskussion, die Herr Eberhardt vorhin geführt hat, aufzunehmen. Es ist für Kliniker relevant, bei hochwirksamen Präparaten mehr als eine Option zu haben, wenn, wie auch hier, das Nebenwirkungsspektrum anders ist. Wir haben früher schon diskutiert, dass BTK-Inhibitoren, zum Beispiel Ibrutinib, mit Vorhofflimmern und Blutungsneigung assoziiert ist. Wir haben zwischenzeitlich Acalabrutinib kennengelernt, bei dem die Rate dieser Komplikationen geringer ist. Jetzt sehen wir Zanubrutinib, bei dem ebenfalls die Rate dieser Komplikationen geringer, aber die Rate von Neutropenien etwas höher ist. Also grundsätzlich ist nicht das eine oder andere Präparat das bessere oder schlechtere, sondern die Kliniker haben die Möglichkeit, das passende auszusuchen. Ein Patient mit einem höheren Neutropenierisiko würde möglicherweise Zanubrutinib nicht bekommen. Eigentlich würde ich ein Lob anbringen, dass man sich getraut hat, genau diese Studie zu machen, und dies auch in einer Entität, die den Orphan-Drug-Status rechtfertigt. Das heißt, es ist möglich, solche randomisierten Studien in dieser Situation durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Rummel von der Uni Gießen, bitte.

Herr Prof. Dr. Rummel (Uni Gießen): Ich möchte grundsätzlich den Kollegen in allen Aspekten zustimmen. Im Rezidiv wird man in der Regel einen BTK-Inhibitor bei Morbus Waldenström nehmen. Ich fand es auch sehr eindrucksvoll, dass diese Studie gemacht werden konnte, eine randomisierte Studie im ersten Rezidiv. Ich hatte seinerzeit eine Frist-Line-Studie beim Morbus Waldenström gemacht und habe eine große Anzahl randomisiert. Wir haben damals herausgefunden, dass die Rituximab-Erhaltungstherapie nicht günstig ist. Insofern habe ich damals erlebt, wie schwer es ist, bei einer solchen Krankheit eine richtig gute Studie randomisiert zu machen. Wir haben damals viele Jahre gebraucht. Insofern verdient es große Anerkennung, dass ein direkter Vergleich gegen Ibrutinib gemacht wurde. Das ist wirklich sinnvoll und entspricht genau dem, was man sich als Kliniker an Erkenntnis wünscht, die man braucht, um im Rezidiv zu entscheiden. Denn in den allermeisten Fällen wird man tatsächlich nicht eine Chemoimmuntherapie wiederholen, auch wenn das grundsätzlich machbar ist, insbesondere wenn die Remission vielleicht fünf, sieben oder zehn Jahre angehalten hat. Insofern ist, wie Herr Ludwig sagte, die Entscheidung im Rezidiv äußerst individuell. Aber in vielen Fällen wird man keine zweite Immunchemotherapie geben. Dann ist es wirklich gut, zu wissen, wie die BTK-Inhibitoren wirken, welche Toxizitäten sie haben und dass man für den einen oder anderen Patienten eine Auswahl hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rummel. – Gibt es noch Fragen zur zVT? – Nein. Dann frage ich den pharmazeutischen Unternehmer, wie Sie zu der Kritik des IQWiG wegen inhaltlicher Unvollständigkeit stehen. Sie haben mit Ihrer schriftlichen Stellungnahme eine ganze Reihe weiterer Auswertungen nachgereicht. Führt das

möglicherweise dazu, dass wir hier tatsächlich eine Unvollständigkeit monieren müssen und gar nicht in die Nutzenbewertung einsteigen? Können Sie uns erläutern, warum die Studiendaten, die Sie jetzt noch nachgereicht haben, nicht bereits im Dossier entsprechend aufbereitet waren? Das ist wichtig für die Kliniker, weil sie das nicht kennen, was Sie nachgereicht haben. Inwieweit gehen Sie davon aus, dass die neu eingereichten Auswertungen in Bezug auf die jeweilige Kritik des IQWiG den Anforderungen genügen? Es ist ständiger Kritikpunkt der Experten aus der Klinik, dass Dinge nachgereicht werden, dass darüber diskutiert wird, sie aber nicht wissen, was drinsteht. Waren die Auswertungen schon da, haben Sie sie vergessen? Oder was waren die Hinderungsgründe, möglicherweise objektiv begründbar, und was ist der wesentliche Inhalt dessen, was Sie uns jetzt noch vorgelegt haben? – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz (BeiGene): Vielen Dank für diese Frage. Wir haben mit dem Nutzendossier eine Vollständigkeitsprüfung durchlaufen. Da wurde die Vollständigkeit nicht moniert. Wir haben alles das, was das IQWiG an zusätzlichen Auswertungen haben wollte, nachgereicht. Ein Teil der Auswertungen lag wirklich nicht vor, größtenteils nicht vor und musste nachkalkuliert werden. Jetzt sind wir aber vollständig. Wesentlich zum Erkenntnisgewinn haben diese Auswertungen allerdings nicht beigetragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stross.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Ich wollte die Ausführungen meines Kollegen Herr Lorenz ergänzen. Sie haben die Wichtigkeit für die Kliniker angesprochen. Die Daten, die wir nachgereicht haben, haben, wie Herr Lorenz bereits sagte, bei den Punkten, die wir für den Zusatznutzen heranziehen, beim Verträglichkeitsprofil, Vorhofflimmern, Pneumonie, Blutungen etc., nichts geändert. Es ist insgesamt einer der Punkte, die wir aktuell sehen, dass, egal welche Studie man mit Zanubrutinib betrachtet, die Daten, die wir eingereicht haben, die verifiziert sind, die auch die EMA betrachtet hat, alles decken, was schon im ersten Teil des Dossiers vorlag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Klarstellung. – Eine Bemerkung, damit das ganz klar ist. Die Prüfung, die wir vornehmen, ist eine Prüfung auf formale Vollständigkeit. Dabei wird geschaut, ob die Module vorhanden sind etc. pp. Bei dieser Prüfung auf formale Vollständigkeit wird nicht die inhaltliche Vollständigkeit der einzelnen Subgruppenanalysen etc. pp. geprüft. Somit hat eine positiv abgeschlossene Prüfung auf formale Vollständigkeit nicht zur Folge, dass Sie damit nicht mehr wegen inhaltlicher Unvollständigkeit am Ende des Tages sanktioniert werden können. Man kann also nicht sagen: Wir haben ein Stempelchen bekommen, dass wir die entsprechenden Module vorgelegt haben, und damit ist das alles hübsch. – Das ist nicht der Fall. Vor diesem Hintergrund ist das noch eine relativ spannende Frage.

Ich hatte eben übersehen, dass sich Frau Holtkamp von der Patientenvertretung zur zVT gemeldet hat. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Kurz zurück zur zVT. Mir ist sehr deutlich geworden, dass Ibrutinib überwiegend einen Stellenwert hat. Es ging in Ihren Ausführungen um die Abgrenzung zur Chemoimmuntherapie. Meine Frage bezieht sich auf die Abgrenzung zur Kombination mit dem Antikörper Rituximab. Habe ich richtig interpretiert, dass die speziellen Genotypen, bei denen die Kombination sinnvoller wäre, einen so kleinen Anteil ausmachen, dass das an der grundsätzlichen Aussage nicht viel ändert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Dreyling, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ich wollte ganz kurz direkt darauf antworten. Ja, Frau Holtkamp, das sehen Sie absolut richtig. Das heißt, wir würden beim Morbus Waldenström im Rezidiv durchaus einen Genotyp untersuchen. Das ist ähnlich wie der Fall, den Herr Wörmann vorhin angesprochen hat. Wenn eine CXCR4-Mutation vorliegt, würden wir uns für die Kombination mit Rituximab entscheiden. Das würde im vorliegenden Fall, denke ich, an dem aussagekräftigen Studiendesign nichts ändern. Ich hätte es unfair gefunden, wenn man

Zanubrutinib als Monosubstanz versus die Kombination getestet hätte. Ich glaube, ein Vergleich zwischen zwei BTK-Inhibitoren ist ambitioniert und fair.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zu diesem Punkt. Wir hatten in der letzten Empfehlung explizit plus/minus Rituximab geschrieben, weil wir die Option ausdrücklich offengelassen haben. Gerade weil Patienten mit Rituximab intensiv vorbehandelt waren, haben wir die Wiederholung nicht als Standard angesehen.

Der Punkt, warum ich mich eigentlich gemeldet habe, war der Punkt der Unvollständigkeit der Daten. Wir haben öfter moniert, dass es uns nervt, wenn hier Daten präsentiert werden, die wir vorher nicht gesehen haben. Hier sind wir deswegen ein bisschen entspannter, weil die Daten als Full Paper schon vorliegen. Wir haben in der Stellungnahme die Darstellung der Nebenwirkungen aus dem Full Paper übernommen. Insofern stehen uns die Daten in diesem Fall zur Verfügung. Das ändert nichts daran, dass das kein gutes Vorgehen ist. Aber hier glauben wir nicht, dass dadurch eine Lücke entstanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Buske.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Zu den Genotypen ergänzend zu dem, was Herr Dreyling gesagt hat. Das mit den Genotypen ist ein bisschen akademische Sicht. Die Bestimmung der CXCR4-Mutation ist kein Standard, ist nicht harmonisiert und wird vielerorts nicht gemacht. Das ist ein Unterschied zur MYD88-Mutation. Deswegen ist und bleibt Ibrutinib als Monotherapie ohne Rituximab ein ganz klarer Standard in der Rezidivtherapie in der Real-World-Situation und nicht in der hochakademischen Konstellation unserer Universitätskliniken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, ist damit Ihre zVT-Frage beantwortet?

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke!)

Frau Ludwig zur zVT.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine Rückfrage zu dem MYD88-Mutationsstatus. Wenn ich das richtig verstanden habe, ist es so, dass beim MYD88-Wildtyp Ibrutinib als Monotherapie nicht so gut wirksam ist. Gilt das insgesamt für alle BTK-Inhibitoren? Hier haben wir die Patienten mit MYD88-Mutationsstatus. Wäre da auch die Kombination Ibrutinib mit Rituximab besser gewesen, oder ist es beim MYD88-Mutationsstatus egal, ob man das alleine oder in Kombination einsetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gerne demokratisch entscheiden, dass Herr Buske das beantworten muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Buske, Sie sind jetzt demokratisch legitimiert durch die Worterteilung eines einzelnen Hochschullehrers.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Wenn wir eine MYD88-Mutation haben und keine CXCR4-Mutation, gibt es keinen Grund, Ibrutinib in Kombination mit Rituximab einzusetzen. Wir haben nur einen historischen Vergleich, keinen direkten Vergleich wie jetzt hier in einer prospektiv randomisierten Studie. Aber es gibt aus den historischen Vergleichen heraus keinen Grund, bei MYD88-mutierten Patienten Ibrutinib plus Rituximab einzusetzen. Wenn man CXCR4-Mutations-Status macht und diese Zusatzinformation hat, die man häufig nicht hat, wie schon gesagt – es gibt Daten, die allerdings bei einer begrenzten Patientenzahl erhoben worden sind; das darf ich selbstkritisch sagen, weil es meine eigenen Daten sind –, dann ist tatsächlich Ibrutinib plus Rituximab wirksamer. Es sind ganz wenige Patienten, bei denen MYD88 nicht mutiert ist. Das liegt daran, wie sorgfältig man die Diagnostik macht. Was

man in der Literatur liest, sind 92, 93, 94, 95 Prozent MYD88-mutiert. Wenn man tiefer sequenziert, ist dieser Anteil 1, 2 Prozent aller Waldenström-Patienten. Wenn sie echt nicht MYD88-mutiert sind, dann ist es so, dass tatsächlich Ibrutinib nicht gut wirkt und wir das in dieser besonderen Situation nicht als primäre Therapie ansehen. Die ASPEN-Studie zeigt etwas anderes, allerdings in einem Beobachtungsarm, der nicht zu diesem prospektiv randomisierten Vergleich gehört. Da scheint es so zu sein, allerdings auch wieder bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, dass Zanubrutinib wirksamer ist als das Ibrutinib. Ich glaube, so kann man die Situation zusammenfassen. Außerhalb von Studien und all diesen Diskussionen, wenn jemand echt nicht MYD88-mutiert ist, ist nach wie vor Rituximab-Chemo eine gute Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Buske. – Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ganz kurz aus dem täglichen Leben, in zwei Sätzen zusammengefasst. CXCR4 ist ein Prognostikum oder vielleicht auch ein prädiktiver Marker. MYD88 ist mehr ein Diagnostikum. Das heißt, wir setzen es ein, um die Diagnose zu sichern, weil es bei fast allen Waldenström-Patienten mutiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink.

Frau Nink: Ich würde gerne auf das Thema der inhaltlichen Unvollständigkeit zurückkommen. Wir hatten große Schwierigkeiten bei der Arbeit mit dem Dossier, und zwar wegen der inhaltlichen Unvollständigkeit und der Lückenhaftigkeit der Aufbereitung. Die Daten sind allein schon deswegen inhaltlich unvollständig, weil wir mit dem Dossier gar keine Auswertung zum zweiten Datenschnitt bekommen haben. Wir haben jetzt mit der Stellungnahme vorgelegte Auswertungen zu beiden Datenschnitten. Das sind sehr unstrukturierte, umfangreiche Dokumente, einmal ungefähr 500 und einmal ungefähr 600 Seiten. Das entspricht nicht den Vorgaben der Modulvorlage, was die Datenvorlage betrifft.

Ich hätte zwei detailliertere Fragen zu der inhaltlichen Unvollständigkeit. Es wurde im Eingangsstatement deutlich herausgestellt, dass es auch um die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten geht. Wir haben die Situation, dass Lebensqualitätsdaten über die gesamte Behandlung, die sehr lange andauert, immer wieder erhoben wurden. Wir haben uns schon gefragt, warum wir für die patientenberichteten Endpunkte im Dossier für den ersten Datenschnitt nur für einzelne Skalen Auswertungen bekommen haben, beim EORTC 5 von 14 Skalen. Zum EQ-5D hatten wir keine Auswertung. Warum haben Sie bei den Analysen zum zweiten Datenschnitt das, was an zusätzlichen Daten durch die längere Beobachtung dazugekommen ist, gar nicht ausgewertet? In beiden Fällen haben wir MMRM-Analysen zu Zyklus 7 und zu Zyklus 13 bekommen. Die Daten, die dazugekommen sind, sind in späteren Zyklen. Man hat beispielsweise im Zyklus 19 noch genauso gute Rücklaufquoten wie im Zyklus 13. Sie sagen im Prinzip, das, was dazukommt, macht keinen Unterschied. Ja, es mag möglicherweise keinen Unterschied machen, weil Sie gar nicht ausgewertet haben, was an Erhebung noch dazugekommen ist. – Das wären meine konkreten Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wer vom pU möchte antworten? – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz (BeiGene): Wir haben die MMRM-Analysen nachgereicht. Zu den Datenschnitten muss ich sagen: Der zweite Datenschnitt von 2020 war nicht präspezifiziert. Er ist auf Anfrage der EMA entstanden und war erst einmal nicht vollständig. Daher haben wir die Analysen nachfahren müssen. Es tut mir auch leid, wie das Ganze abgelaufen ist. Wir sind zuerst davon ausgegangen, dass es ein Orphan-Dossier wird, und haben im Laufe des Prozesses den

Orphan-Status zurückgegeben. Hier war erheblich Mehrarbeit nötig. Das war in der kurzen Zeit nicht alles möglich.

Zu Ihrer Frage. Ich habe die Auswertung vorliegen. Die Beobachtungszyklen waren wie folgt: Im ersten Jahr haben wir alle drei Monate die Fragebögen ausfüllen lassen. Ab dem ersten Jahr wurde auf einen Zyklus von sechs Monaten gewechselt. Von Zyklus 13 – das sind immer Monate – bis Zyklus 19 haben wir einen sehr hohen Verlust an Compliance im Ausfüllen der Bögen. Wir hatten eine Compliance-Rate mit Zyklus 13 von 80 Prozent. Das fällt auf 60 Prozent im Zyklus 19 herunter. Von daher haben wir uns auf die Auswertung des Zyklus 13 gestürzt und haben das andere erst einmal nicht betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lorenz. – Herr Dr. Stross, Ergänzung.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Ich ergänze gerne noch. Es ist gerade bei der Lebensqualität einer laufenden Studie, die so erhoben wird, wie mein Kollege es gerade dargestellt hat, immer ein Problem, dass die Daten mit der Zeit etwas reifen. Wir haben nachgeliefert, was immer nachgefragt war. Wir haben uns in der Studie insgesamt bemüht, den Zusammenhang zwischen Ansprechen, Senken der Symptomlast und Lebensqualität darzustellen. Man muss im Endeffekt sagen, dass der Zusatznutzen nicht hauptsächlich auf diesem Punkt basiert. Er manifestiert sich hauptsächlich in den signifikanten Unterschieden bei patientenrelevanten Sicherheitsentitäten. Somit komme ich darauf zurück: Wir haben unserer Ansicht nach nachgeliefert, was angefragt wurde, was im Endeffekt aber keinen Unterschied zu der Bewertung dieser Daten oder ihrer Stärke macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stross. – Frau Nink, beantwortet oder Kommentar oder Nachfrage?

Frau Nink: Ich würde gerne schon etwas dazu sagen. Was die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Zyklen betrifft: Das stimmt einfach nicht. Wir haben beispielsweise zu Zyklus 19 ebenfalls eine Rücklaufquote im Bereich von 80 Prozent. Das haben Sie einfach nicht ausgewertet. Beim Zyklus 25 sind es noch relativ hohe Rücklaufquoten. Somit hätte man ein MMRM-Modell noch sehr viel weiter auswerten können. Das haben Sie für den zweiten Datenschnitt einfach nicht getan. Ich glaube, dass die Rücklaufquoten, die Sie gerade zitiert haben, aus dem ersten Datenschnitt sind. Das sind natürlich andere.

Sie haben die Daten zur Lebensqualität erhoben. Sie haben wirklich, wenn die Abstände während des ganzen Verlaufs auch größer waren, immer weiter Lebensqualitätsdaten erhoben. Ich verstehe nicht, warum man die nicht auswerten möchte. Das scheinen mir wichtige Informationen zu sein. Ich habe immer noch nicht verstanden, warum Sie zum ersten Datenschnitt nur einzelne Skalen ausgewertet haben. Dazu haben Sie jetzt gar nichts gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Möchte der pharmazeutische Unternehmer sich noch einmal äußern? – Herr Lorenz.

Herr Lorenz (BeiGene): Gerne. – Wir haben die MMRM-Auswertungen für den ersten Datenschnitt nachgereicht. Die habe ich jetzt im Kopf. Wir haben für alle Zahlen nachgereicht. Eine klinische Relevanz kam dabei, so wie ich das lese, nicht heraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink.

Frau Nink: Entschuldigung, ich darf nachhaken. Das war jetzt nicht meine Frage gewesen. Warum haben Sie für den ersten Datenschnitt nur selektiv einzelne Skalen ausgewertet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Zum einen möchte ich festhalten: Wir werden die Lebensqualitätsdaten weiter sammeln; die Studie läuft noch. Wir werden auch publizieren, was weiter ausgewertet wird. Es war so, wie mein Kollege Herr Lorenz schon dargestellt hat, dass die europäische Arzneimittelbehörde den zweiten, nicht präspezifizierten Datenschnitt verlangt hat. Das wird sicherlich einer der Gründe sein, warum nicht alles vollständig

ausgewertet war. Wir haben im Dossier die Skalen der Lebensqualitätserhebungen berichtet, die wir im Zusammenhang gerade auf die Morbidität für patientenrelevant erachtet haben, mit denen wir versucht haben, einen Zusatznutzen abzuleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink.

Frau Nink: Vielen Dank. – Sie haben die Skalen ausgewertet, die Sie für wichtig gehalten haben, nehme ich mit. Ich wollte noch einmal auf die Dossiervorlage hinweisen, in der steht, dass in der Regel Datenschnitte dargestellt werden sollen, die à priori geplant sind, oder von den Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitte und dass die Auswertungen vollständig sein sollen, auch wenn nur einzelne Endpunkte geplant waren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Kurz an das anknüpfend, was Frau Nink eben ausgeführt hat. Sie sind das erste Mal in der frühen Nutzenbewertung. Die Modulvorlagen sind deutlich. Aber es muss für uns klar sein, dass Sie nicht selektiv einzelne Operationalisierungen, Endpunkte herausgreifen, wo es günstig aussieht, und andere, wo sich vielleicht kein Unterschied zeigt oder wo sich vielleicht ein Nachteil zeigen sollte, gar nicht vorliegen. Das Gleiche trifft auf die unterschiedlichen Datenschnitte zu.

Ich weiß nicht, ob ich das eben richtig verstanden habe. In einem Nebensatz hatten Sie vom pharmazeutischen Unternehmer erwähnt, dass Sie den Orphan-Status zurückgegeben haben. Habe ich das richtig verstanden? Da ging es um den zweiten Datenschnitt und warum Sie nicht darauf vorbereitet waren, alles auszuwerten. Ist das so und wenn, warum in dieser sehr seltenen Indikation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Ich glaube, Sie hatten das gesagt, Herr Lorenz. Es ging holterdiepolter auf der letzten Strecke des Zulassungsverfahrens. – Herr Völkl.

Herr Völkl (BeiGene): Es ist korrekt, Herr Vorsitzender. Auf den letzten Metern haben wir uns entschieden, bei der Zulassung den Orphan-Drug-Status zurückzugeben. Das Zulassungsverfahren hätte sich weiter verzögert. Aus den Diskussionen fühlen wir uns bestätigt, dass wir mit der ASPEN-Studie eine robuste Evidenz zur Verfügung haben, mit der wir uns gut gefühlt haben, in die frühe Nutzenbewertung, in die Vollbewertung zu gehen. Ich nehme die Kritikpunkte, die wir erhalten haben, auf. Das System wird auch für uns besser werden. Wir haben – zugegeben: bei den Nachlieferungen – aus unserer Sicht alles nachgeliefert, um der inhaltlichen Vollständigkeit Genüge zu tun. Sollte trotzdem noch etwas fehlen, lassen Sie uns das bitte wissen. Wir gehen dann weiter rein und schauen, was noch fehlt. Wir gesagt, aus unserer Sicht ist es vollständig. Wie gesagt, es begann mit dem Orphan-Drug-Status. Wir sind davon überzeugt, dass die Substanz die Versorgung von Morbus Waldenström verbessert. Wir wollten entsprechend Zanubrutinib in Deutschland den Patienten und Patientinnen zur Verfügung stellen, und zwar mit einer Studie, die einen aktiven Komparator mit einem Behandlungsstandard hat, mit dem man die Fragen der frühen Nutzenbewertung diskutieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Völkl. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Es ging um eine schnellere Zulassung; das habe ich jetzt verstanden. Ich wollte nur anmerken: Auch für die Nachreichung gilt die Aufbereitung anhand der Anforderungen in den Modulvorlagen. Das wollte ich nur sagen, weil Informationen nachgereicht wurden. Es war nicht das, was angefordert war. Bei Nachreichungen ist das noch einmal katastrophaler.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe mich bislang bewusst einer Wertung enthalten. Faktum ist, dass es das Wesen der Dossierbewertung nach § 35a SGB V ist, dass wir im Vorfeld kein Slicing durch den pharmazeutischen Unternehmer dergestalt dulden, dass man sagt: Es

gibt zwei, drei Endpunkte, daraus möchte man einen Zusatznutzen ableiten, und diese Daten werden aufbereitet, die werden vorgelegt, der Rest ist uninteressant. Nein, der Rest kann sehr interessant sein. Vor diesem Hintergrund ist das gängige Praxis. Es ist relativ egal, ob man das erste Mal oder das zweite oder dritte Mal hier ist. Das entspricht guter wissenschaftlicher Praxis. Vor diesem Hintergrund ist das keine Überraschung. Ich sehe mich im Augenblick noch nicht in der Situation, dass ich mich beim pharmazeutischen Unternehmer dafür entschuldigen muss, dass das vielleicht ein bisschen versteckt in den Dossievorlagen steht. – Gut, wir machen es erst seit zehn Jahren. Es ist relativ neu. Keiner hat noch etwas davon gehört. Nur damit das ganz klar ist. – Herr Völkl, Sie haben sich gemeldet.

Herr Völkl (BeiGene): Das hat sich aufgrund der Äußerungen erledigt. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es noch weitere Fragen? – Keine. Dann sind Sie schon wieder dran, Herr Völkl. Ich nehme an, Sie fassen zusammen. Das darf auch ein anderer machen, es muss auch niemand machen. – Herr Völkl, bitte schön.

Herr Völkl (BeiGene): Vielen Dank für die Möglichkeit zu einem abschließenden Statement. Aus unserer Sicht ist in der Diskussion sehr klar geworden, dass Zanubrutinib einen therapeutischen Bedarf beim Morbus Waldenström deckt, der bisher nicht in diesem Ausmaß von den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen abgedeckt wird. Es wurde aus unserer Sicht anschaulich in der Diskussion mit den anwesenden Experten dargestellt. Ich will kurz die Eignung der Relevanz der ASPEN-Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens und auch die therapeutische Relevanz eines besseren Sicherheitsprofils für die Therapie des Morbus Waldenström nennen.

Zanubrutinib wirkt schnell, das Paraprotein sinkt, und der Hämoglobinwert steigt. Der Patient spürt daher schnell, dass es ihm besser geht und seine Erkrankung wieder unter Kontrolle ist. Das Ansprechen hält lange an, und dies bei einem im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen verbesserten Nebenwirkungsprofil und einer geringeren Rate an Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, Lungenentzündungen, Durchfall und Blutungen. In der Gesamtschau sehen wir deshalb einen Zusatznutzen für Zanubrutinib in der vorliegenden Indikation. – Wir bedanken uns noch einmal für die Diskussion, hoffen, dass wir Sie vom Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Morbus Waldenström überzeugen konnten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Völkl, für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben! Herzlichen Dank selbstverständlich an die anderen Kolleginnen und Kollegen vom pharmazeutischen Unternehmer, die Fragen beantwortet haben! Wir werden uns das jetzt anschauen und zu bewerten haben. Wie gesagt, beim nächsten Mal auf alle Fälle ein bisschen mehr Wert darauf legen, umfassendere Datenpakete vorzulegen, die eine ganzheitliche Betrachtung der vorliegenden Evidenz ermöglichen. Beim nächsten Dossier – Herr Völkl, Sie kennen das aus der Vergangenheit – wird man das ein bisschen optimieren können.

Damit können wir diese Anhörung schließen.

Schluss der Anhörung: 11:49 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-352 Zanubrutinib

Stand: Januar 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Zanubrutinib

als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

- Die aufgeführten Arzneimittel weisen zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf, hierbei sind Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad nicht berücksichtigt worden.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Autologe Stammzelltransplantation
- Allogene Stammzelltransplantation
- Plasmapherese

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ibrutinib (Monotherapie): Beschluss vom 21.07.2016
- Ibrutinib (Kombinationstherapie): Beschluss vom 20.02.2020

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): VI. Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL

- Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label- Indikation):
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Zanubrutinib

als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe „systematische Literaturrecherche“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zanubrutinib N.N. N.N.	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Zanubrutinib als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien- Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.
Bendamustin L01AA09 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. • [...]
Chlorambucil L01AA02 Leukeran	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Waldenström Makroglobulinämie
Cyclophosphamid	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Zanubrutinib

als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

L01AA01 generisch	Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> • Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) • [...]
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica	<ul style="list-style-type: none"> • IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. • IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW.
Dexamethason H02AB02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Palliativtherapie maligner Tumoren • [...]
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> • akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) • [...]
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> • akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) • [...]
Cytarabin L01BC01 generisch	Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung wird eingesetzt zur Hochdosistherapie bei: <ul style="list-style-type: none"> • refraktären (anderweitig therapieresistenten) Non-Hodgkin-Lymphomen • [...]

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Zanubrutinib

als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Doxorubicin L01DB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosamid L01AA07 Ixoten	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none">– maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none">– malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	4
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	14
Referenzen	17

Abkürzungsverzeichnis

AHCT	autologous hematopoietic cell transplantation
allo-HCT	allogeneic hematopoietic cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GvHD	graft-versus-host disease
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MW	Morbus Waldenström
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle–Ottawa scale
NRM	nonrelapse mortality
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression free survival
RCT	Randomised controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Indikation laut Beratungsanforderung: Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Indikation der Synopse: Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Morbus Waldenström durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 24.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, ESMO, G-BA, NCI, NCCN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 145 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [1].

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) vom 20. Februar 2020.

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström.

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
-

G-BA, 2016 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 – Ibrutinib.

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit (...) Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind:

- Eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Zheng YH et al., 2019 [5].

Rituximab-based combination therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of rituximab-based combination therapy for Waldenström macroglobulinemia (WM).

Methodik

Population:

- WM patients including relapsed or refractory, previously untreated patients

Intervention/Komparator:

- therapeutic regimen must contain rituximab

Endpunkte:

- response rates, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, EMBASE, and the Cochrane Library: The latest literature search was updated on May 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle–Ottawa Scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 studies with a total of 806 symptomatic WM patients
- 15 articles were single-arm phase II clinical trials, six articles were retrospective studies, and one article was a phase III RCT

Charakteristika der Population:

- Six of the identified studies focused on previously untreated WM patients, five of the studies enrolled pretreated patients with relapsed or refractory WM, while the rest 11 studies enrolled both.

Qualität der Studien:

- The NOS score ranges from zero to nine stars, with six or more stars considered to be of high quality. With respect to the sole RCT, we merely evaluated the experimental group (rituximab-based group) with reference to the NOS. All the studies in our meta-analysis

obtained at least seven stars, indicating that the quality of the included original studies was fully guaranteed.

Studienergebnisse:

- Rituximab-based combination therapy achieved an overall response rate (ORR) of 84% (95% CI: 81%–87%), a major response rate (MRR) of 71% (95% CI: 66%–75%), and a complete response rate (CRR) of 7% (95% CI: 5%–10%).
- Rituximab plus conventional alkylating agents-containing chemotherapy (subgroup A) yielded an ORR of 86% (95% CI: 81%–89%), an MRR of 74% (95% CI: 69%–79%), and a CRR of 8% (95% CI: 4%–14%).
- Rituximab plus purine analog (subgroup B) resulted in an ORR of 85% (95% CI: 79%–89%), an MRR of 74% (95% CI: 66%–81%), and a CRR of 9% (95% CI: 4%–15%).
- Rituximab plus proteasome inhibitor (subgroup C) resulted in an ORR of 86% (95% CI: 81%–90%), an MRR of 68% (95% CI: 58%–77%), and a CRR of 7% (95% CI: 3%–11%).
- Rituximab plus immunomodulatory drug (subgroup D) attained relatively lower response rates, with an ORR of 67% (95% CI: 51%–81%), an MRR of 56% (95% CI: 27%–83%), and a CRR of 5% (95% CI: 1%–12%).
- Common grade ≥ 3 hematological adverse events consisted of neutropenia (33%, 95% CI: 17%–52%), thrombocytopenia (7%, 95% CI: 3%–11%), and anemia (5%, 95% CI: 3%–9%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our meta-analysis indicated that rituximab-based chemoimmunotherapy is highly effective with tolerable toxicity, serving as the backbone of both the initial and salvage treatment in a relatively economical manner. More importantly, we should choose the most suitable combination regimen in accordance with the individual patient's clinical features and related comorbidities.

Parrondo RD et al., 2020 [4].

Efficacy of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Waldenström Macroglobulinemia: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

a systematic review and meta-analysis that assessed the totality of the evidence pertaining to the efficacy of AHCT and allo-HCT in WM

Methodik

Population:

- Patients with WM

Intervention/Komparator:

- AHCT and allo-HCT

Endpunkte:

- OS, PFS, and ORR and harms (relapse, nonrelapse mortality [NRM], acute and chronic graft-versus-host disease [GVHD])

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline and EMBASE on September 10, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 studies (8 AHCT [n = 278 patients], 7 allo-HCT [n = 311 patients]) were included in this systematic review/meta-analysis

Charakteristika der Population:

- The median age for AHCT recipients ranged from 49 to 60 years and ranged from 43 to 57 years for allo-HCT recipients.
- All patients had relapsed/refractory WM in the allo-HCT studies and all but 2 AHCT studies (Dreger 199918 and Dreger 200750) had patients with relapsed/refractory WM.
- Fifty-eight percent and 41% of AHCT recipients received melphalan and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan) conditioning, respectively. Of the patients who underwent allo-HCT, 48.4% received myeloablative conditioning, 67% received hematopoietic stem cells from a matched sibling donor, and 81% received peripheral blood stem cells.
- Thirty (9.6%) of 311 allo-HCT recipients underwent a prior AHCT.
- The proportion of patients that were chemorefractory at the time of AHCT and allo-HCT were 10% and 33%, respectively. The median follow-up in Allo-HCT studies ranged from 20.5 months to 11.3 years and from 20.5 months to 5.3 years in AHCT studies.

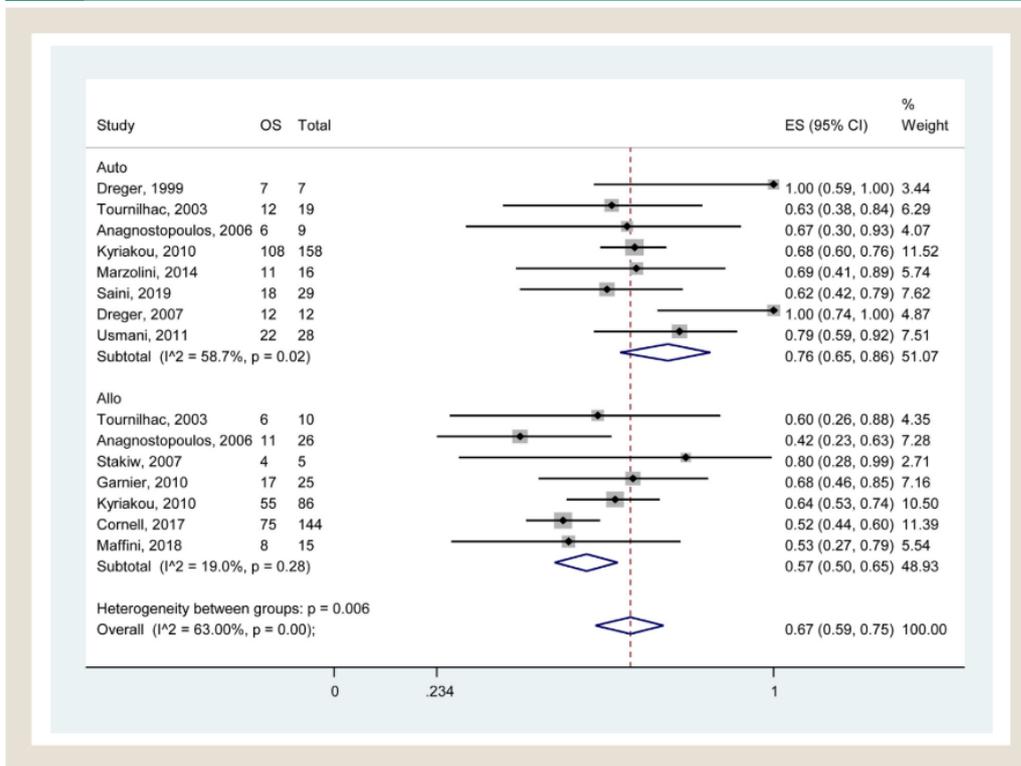
Qualität der Studien:

- All included studies were retrospective cohort studies. Exposure was ascertained from secure records in each study, and adequate measures were taken to ensure that outcomes of interest were not present at the start of each study. All studies had an adequate follow-up time for outcomes of interest (>1 year).

Studienergebnisse:

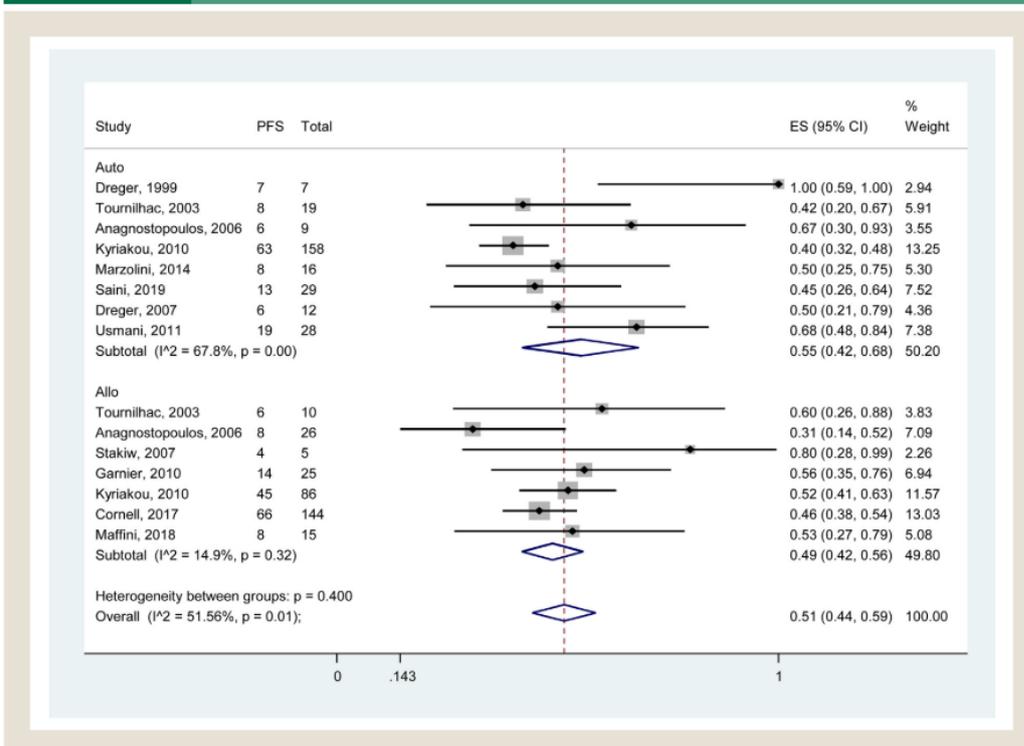
- Pooled OS, progression-free survival (PFS), and nonrelapse mortality (NRM) rates post AHCT were 76% (95% confidence interval [CI], 65%-86%), 55% (95% CI, 42%-68%), and 4% (95% CI, 1%-7%), respectively.
- Pooled OS, PFS, and NRM rates post allografting were 57% (95% CI, 50%-65%), 49% (95% CI, 42%-56%), and 29% (95% CI, 23%-34%), respectively.
- OS and PFS rates were reported at 3 to 5 years, and NRM was reported at 1 year in most studies.

Figure 2 Overall Survival



Abbreviations: Allo = Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Auto = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; OS = overall survival.

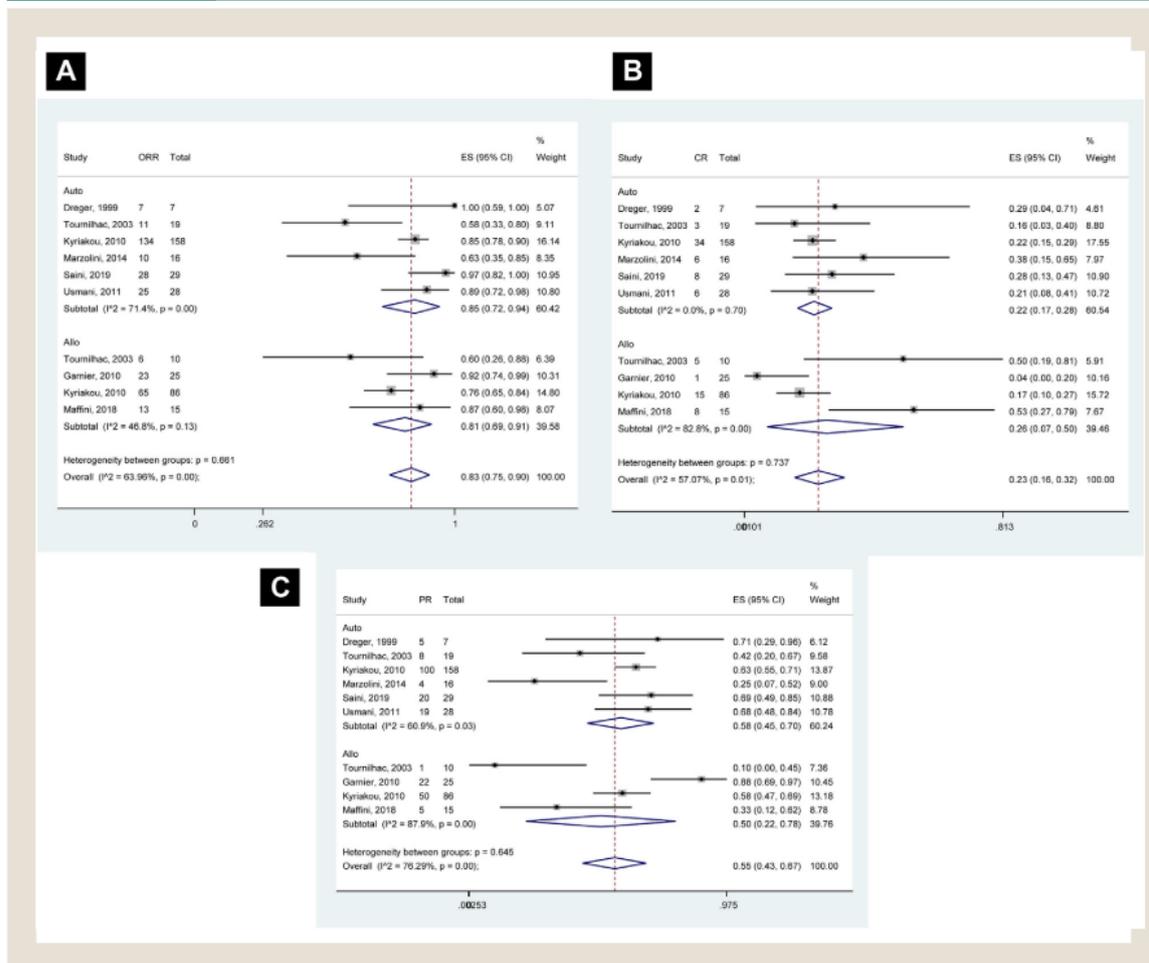
Supplemental Figure 2 Progression-Free Survival



Abbreviations: Allo = Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Auto = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; PFS = progression-free survival

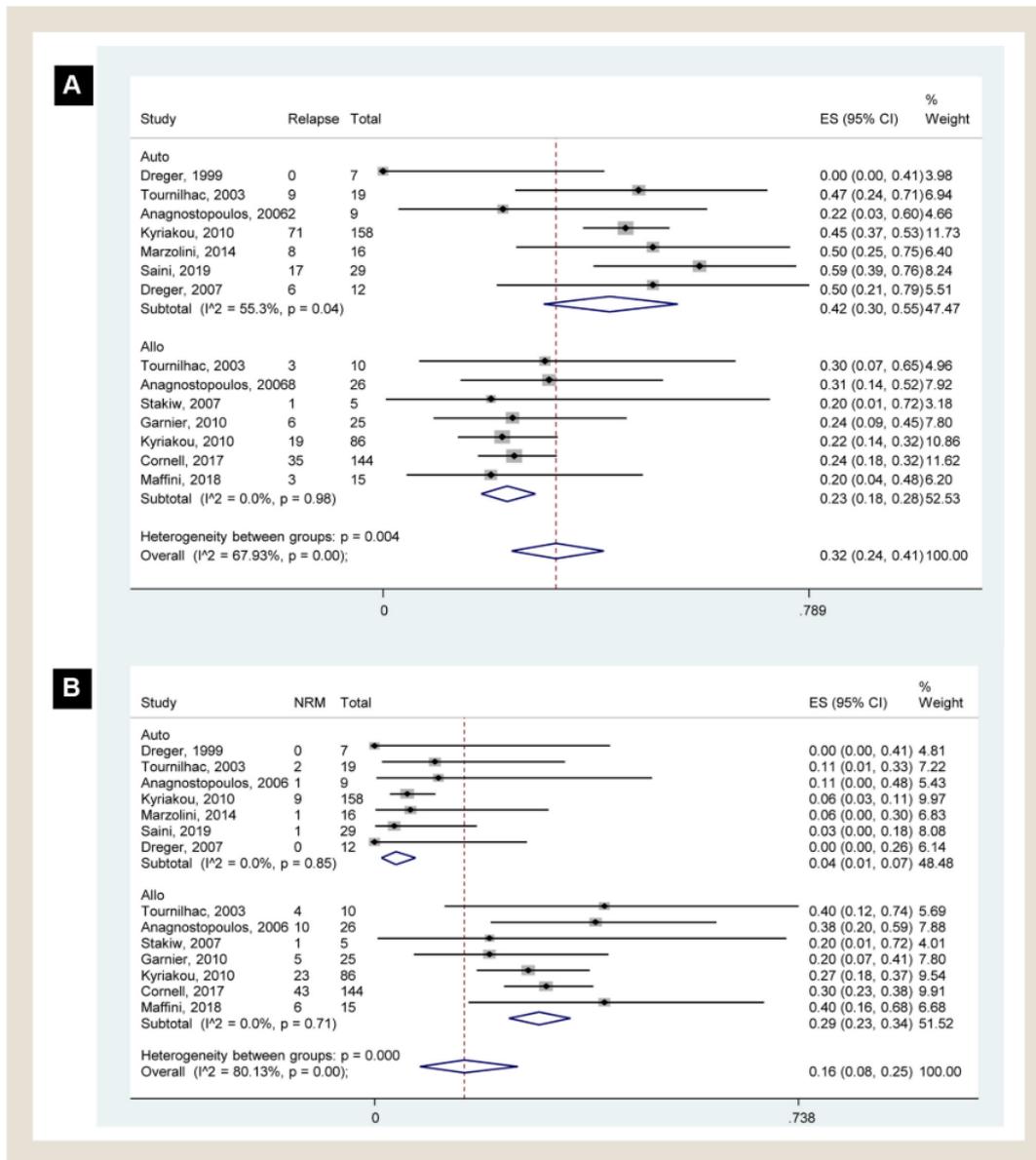
- Pooled ORR (at day 100) post AHCT and allo-HCT were 85% (95% CI, 72%-94%) and 81% (95% CI, 69%-91%), respectively.
- Pooled complete response rates post AHCT and allo-HCT were 22% (95% CI, 17%-28%) and 26% (95% CI, 7%-50%), respectively.
- Relapse rates post AHCT and allo-HCT were 42% (95% CI, 30%-55%) and 23% (95% CI, 18%-28%), respectively.

Supplemental Figure 3 A, Overall Response Rate; B, Complete Response Rate; C, Partial Response Rate



Abbreviations: Allo = Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Auto = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; CR = complete response; ORR = overall response rate; PR = partial response

Supplemental Figure 4 A, Relapse Rate; B, Nonrelapse Mortality



Abbreviations: Allo = Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Auto = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; NRM = nonrelapse mortality

Anmerkung/Fazit der Autoren

AHCT and allo-HCT are effective treatment modalities for WM. Given that the majority of the data analyzed in the study came from patients with relapsed/refractory disease, both AHCT and allo-HCT afford relatively high complete response rates when compared with established chemo-immunotherapy regimens and novel agents. AlloHCT affords a circa 2-fold lower relapse rate, which is offset by a 7 fold higher NRM. Hematopoietic cell transplantation affords a shorter duration of treatment, is more cost-effective, and in the case of allo-HCT, is a potentially curative treatment modality compared with some novel agents, many of which require continuous treatment. Identification of the ideal patient population who should undergo hematopoietic cell transplantation, particularly allo-HCT, is a question that merits further investigation in the era of well tolerated and highly efficacious novel agents.

3.4 Leitlinien

NCCN et al., 2020 [3].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Waldenström Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 1.2021.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Waldenström Macroglobulinemia.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed. K.A. Suchzeitraum

LoE/GoR

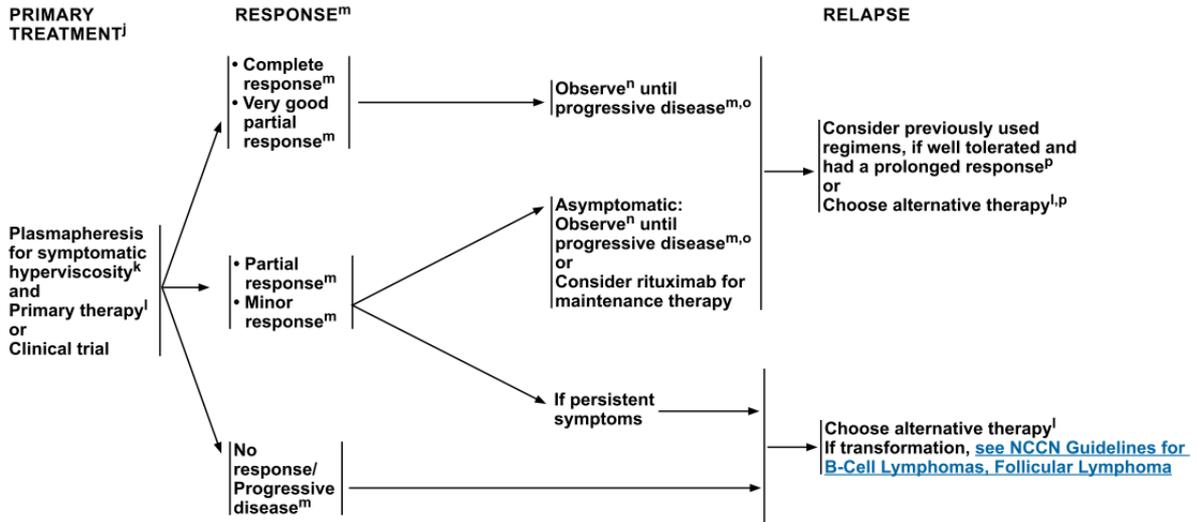
NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Recommendations



^j Intent of therapy should be based on palliation of symptoms, not necessarily levels of IgM unless the patient is exhibiting evidence of symptomatic hyperviscosity.

^k Plasmapheresis should be performed for patients with symptomatic hyperviscosity, and before treatment with rituximab-containing regimen in patients with IgM ≥4000 mg/dL. IgM should be monitored closely in these patients thereafter and plasmapheresis should be considered again if symptomatic hyperviscosity recurs or if IgM is ≥4000 mg/dL while on rituximab-containing therapy. RBC transfusion, if indicated, should be done after plasmapheresis to prevent added hyperviscosity load.

^l See [Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma Therapy \(WM/LPL-B\)](#).

^m See [Response Criteria for WM/LPL \(WM/LPL-C\)](#).

ⁿ See [NCCN Guidelines for Survivorship](#).

^o IgM every 3 months for 2 years, then every 4–6 months for additional 3 years, then every 6–12 months. Progression based on IgM levels alone, without symptoms, should not be reason to retreat.

^p Caution should be used when re-treating with myelosuppressive regimens due to cumulative toxicities.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 09/01/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

WM/LPL-2

WHO CRITERIA FOR LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA AND WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA

- **Lymphoplasmacytic lymphoma:**
 - ▶ Neoplasm of small B lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells
 - ▶ Usually involving bone marrow and sometimes lymph nodes and spleen
 - ▶ Does not fulfill criteria of any other small B-cell lymphoid neoplasm that may also have plasmacytic differentiation

Reproduced with permission from Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. IARC, Lyon 2017.

- **Waldenström macroglobulinemia:**
 - ▶ Lymphoplasmacytic lymphoma with bone marrow involvement and IgM monoclonal gammopathy of any concentration

Adapted with permission. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological Definition of Waldenström's Macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):110-115.

WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA INTERNATIONAL WORKSHOP CRITERIA

Proposed Criteria for the Diagnosis of Waldenström Macroglobulinemia

- IgM monoclonal gammopathy of any concentration
- Bone marrow infiltration by small lymphocytes, plasmacytoid cells, and plasma cells
- Diffuse, interstitial, or nodular pattern of bone marrow infiltration
- CD19+, CD20+, sIgM+; CD5, CD10, CD23 can be expressed in some cases of Waldenström macroglobulinemia and does not exclude diagnosis.

Reprinted with permission from Elsevier. Owen RG. Developing diagnostic criteria in Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:196-200.

REVISED IPSS WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA SCORING SYSTEM

Criteria for the Diagnosis of Waldenström Macroglobulinemia (only at the time of initial treatment prognostication)

Table 1

	Points
Age <65	0
Age 66–75	1
Age >75	2
B2 microglobulin >4 mg/L	1
LDH >250 IU/L	1
Serum albumin <3.5 g/dL	1

Table 2

Score*	Stage
0	Very Low
1	Low
2	Intermediate
3	High
4–5	Very High

*Sum of total points in table 1

Adapted with permission from: Kastritis E, Morel P, Duhamel A, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019;33(11):2654-2661.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 09/01/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

WM/LPL-A



WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA/LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA THERAPY (Order of regimens is alphabetical and does not indicate preference)

Primary Therapy¹

Preferred Regimens

- Bendamustine/rituximab^{2,3,4,10}
- Bortezomib/dexamethasone/rituximab^{3,4,5,6,7,8,10}
- Ibrutinib⁹ ± rituximab^{3,4,10} (category 1)
- Rituximab¹⁰/cyclophosphamide/dexamethasone^{3,4}

Other Recommended Regimens

- Bendamustine⁴
- Bortezomib ± rituximab^{3,4,5,6,7,8,10}
- Bortezomib/dexamethasone^{4,6,7,8}
- Carfilzomib¹¹/rituximab¹⁰/dexamethasone^{3,4,6}
- Cladribine ± rituximab^{3,4,6,10,12,13}
- Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone/rituximab^{3,4,7,10,14}
- Fludarabine ± rituximab^{3,4,6,10,12,13}
- Fludarabine/cyclophosphamide/rituximab^{2,3,4,6,10,12,13}
- Ixazomib/rituximab^{4,6,10}/dexamethasone³
- Rituximab^{3,4,10}
- Rituximab¹⁰/cyclophosphamide/prednisone^{3,4}

¹ See [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

² Pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) prophylaxis should be considered for patients receiving bendamustine/rituximab or fludarabine/cyclophosphamide/rituximab.

³ In patients with symptomatic hyperviscosity, plasmapheresis should first be performed; plasmapheresis should also be considered before treatment with rituximab or ofatumumab for asymptomatic Waldenström macroglobulinemia patients with an IgM $\geq 4,000$ mg/dL or who are symptomatic to avoid aggravation of serum viscosity on the basis of rituximab-related IgM flare. Rituximab or ofatumumab may also be held in patients with elevated serum IgM levels for initial treatment cycles. Blood warmers should be used for apheresis if cryoprecipitate or cryoglobulin are present.

⁴ Serial serum IgA and IgG levels should be carefully monitored as these can be depleted with these therapies. Test for hepatitis B before starting therapy with rituximab, ofatumumab, or carfilzomib.

⁵ Consider for patients presenting with symptomatic hyperviscosity, or in whom rapid IgM reduction is required.

⁶ Herpes zoster prophylaxis should be considered for patients receiving these regimens.

⁷ These regimens are associated with treatment-related neuropathy and should be avoided in patients with disease-related neuropathy. See [Discussion](#).

⁸ Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.

⁹ Lower overall and absence of major responses observed in MYD88 wild-type patients.

¹⁰ Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous administration may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion.

¹¹ Can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.

¹² May be associated with disease transformation and/or development of MDS/AML in Waldenström macroglobulinemia patients.

¹³ Avoid in patients who are potential autologous stem cell transplant candidates.

¹⁴ Vincristine is associated with a high risk of peripheral neuropathy in patients with WM/LPL. Consider alternative regimens without vincristine (eg, cyclophosphamide, dexamethasone, rituximab) if cyclophosphamide-based therapy is being considered.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued
References](#)

WM/LPL-B
1 OF 3

Version 1.2021, 09/01/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA/LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA THERAPY (Order of regimens is alphabetical and does not indicate preference)

Therapy for Previously Treated WM/LPL¹

Preferred Regimens

- Bendamustine/rituximab^{2,3,4,10}
- Bortezomib/dexamethasone/rituximab^{3,4,5,6,7,8,10}
- Ibrutinib⁹ ± rituximab^{3,4,10} (category 1)
- Rituximab¹⁰/cyclophosphamide/dexamethasone^{3,4}

Useful In Certain Circumstances

- Everolimus
- Ofatumumab (for rituximab-intolerant individuals)^{3,4,15}

Stem Cell Transplant

- In selected cases stem cell transplantation may be appropriate with either:
 - ▶ Autologous stem cell transplant
 - ▶ Allogeneic stem cell transplant (ablative or nonablative)¹⁶

Other Recommended Regimens

- Bendamustine⁴
- Bortezomib ± rituximab^{3,4,5,6,7,8,10}
- Bortezomib/dexamethasone^{4,6,7,8}
- Cladribine ± rituximab^{3,4,6,10,12,13}
- Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone/rituximab^{3,4,7,10,14}
- Fludarabine ± rituximab^{3,4,6,10,12,13}
- Fludarabine/cyclophosphamide/rituximab^{2,3,4,6,10,12,13}
- Rituximab^{3,4,10}
- Rituximab¹⁰/cyclophosphamide/prednisone^{3,4}
- Acalabrutinib

¹ See [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

² PJP prophylaxis should be considered for patients receiving bendamustine/rituximab or fludarabine/cyclophosphamide/rituximab.

³ In patients with symptomatic hyperviscosity, plasmapheresis should first be performed; plasmapheresis should also be considered before treatment with rituximab or ofatumumab for asymptomatic Waldenström macroglobulinemia patients with an IgM $\geq 4,000$ mg/dL or who are symptomatic to avoid aggravation of serum viscosity on the basis of rituximab-related IgM flare. Rituximab or ofatumumab may also be held in patients with elevated serum IgM levels for initial treatment cycles. Blood warmers should be used for apheresis if cryoprecipitate or cryoglobulin are present.

⁴ Serial serum IgA and IgG levels should be carefully monitored as these can be depleted with these therapies. Test for hepatitis B before starting therapy with rituximab or ofatumumab.

⁵ Consider for patients presenting with symptomatic hyperviscosity, or in whom rapid IgM reduction is required.

⁶ Herpes zoster prophylaxis should be considered for patients receiving these regimens.

⁷ These regimens are associated with treatment-related neuropathy and should be avoided in patients with disease-related neuropathy. See [Discussion](#).

⁸ Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.

⁹ Lower overall and absence of major responses observed in MYD88 wild-type patients.

¹⁰ Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous administration may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion.

¹¹ May be associated with disease transformation and/or development of MDS/AML in Waldenström macroglobulinemia patients.

¹² Avoid in patients who are potential autologous stem cell transplant candidates.

¹³ Vincristine is associated with a high risk of peripheral neuropathy in patients with WM/LPL. Consider alternative regimens without vincristine (eg, cyclophosphamide, dexamethasone, rituximab) if cyclophosphamide-based therapy is being considered.

¹⁴ Ofatumumab may be used for rituximab-intolerant individuals as a single agent or in combination therapy anywhere that rituximab is given.

¹⁵ Should ideally be undertaken in the context of a clinical trial.

[References](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

WM/LPL-B
2 OF 3

Version 1.2021, 09/01/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 24.11.2020

#	Suchfrage
#1	[mh "Waldenstrom Macroglobulinemia"]
#2	(waldenstrom* OR waldenstroem* OR waldenström* OR macroglobulinemia* OR macroglobulinaemia* OR (macro NEXT globulinemia*) OR (macro NEXT globulinaemia*)):ti,ab,kw
#3	(lymphoplasmacytic OR lymphoplasmocytic OR lymphoplasmacytoid OR lymphoplasmocytoid OR lympho-plasmacytic OR lympho-plasmocytic OR lympho-plasmacytoid OR lympho-plasmocytoid OR lpl):ti,ab,kw
#4	((plasmacytoid OR plasmocytoid) AND lymphocytic):ti,ab,kw
#5	#3 OR #4
#6	(lymphom*):ti,ab,kw
#7	#5 AND #6
#8	[mh ^"non-hodgkin lymphoma"]
#9	[mh "b-cell lymphoma"]
#10	(nonhodgkin* OR non NEXT hodgkin* OR indolent OR "b cell"):ti,ab,kw AND (lymphom*):ti,ab,kw
#11	#1 OR #2 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#11 with Cochrane Library publication date Between Nov 2015 and Nov 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.11.2020

#	Suchfrage
1	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]
2	(waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract] OR macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macro-globulinaemia*[Title/Abstract])
3	(lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract] OR lympho-plasmacytic[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytic[Title/Abstract] OR lympho-plasmacytoid[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytoid[Title/Abstract] OR lpl[Title/Abstract])
4	((plasmacytoid[Title/Abstract] OR plasmocytoid[Title/Abstract])) AND lymphocytic[Title/Abstract]
5	(#3 OR #4)
6	lymphom*[Title/Abstract]
7	(#5 AND #6)
8	(#1 OR #2 OR #7)
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw]

	OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
10	(#9) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.11.2020

#	Suchfrage
1	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]
2	(waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract] OR macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macro-globulinaemia*[Title/Abstract])
3	(lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytoid[Title/Abstract] OR lpl[Title/Abstract])
4	((plasmacytoid[Title/Abstract] OR plasmocytoid[Title/Abstract])) AND lymphocytic[Title/Abstract]
5	(#3 OR #4)
6	lymphom*[Title/Abstract]
7	(#5 AND #6)
8	"Lymphoma, Non-Hodgkin"[mh:noexp]
9	"Lymphoma, B-Cell"[mh:noexp]

10	((nonhodgkin*[Title/Abstract] OR non-hodgkin*[Title/Abstract] OR indolent[Title/Abstract] OR b-cell[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
11	#1 OR #2 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	(#12) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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) vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4173/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-489_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Waldenström Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 1.2021 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2020. [Zugriff: 23.11.2020]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf.
4. **Parrondo RD, Reljic T, Iqbal M, Ayala E, Tun HW, Kharfan-Dabaja MA, et al.** Efficacy of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation in Waldenström Macroglobulinemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20(10):e694-e711.
5. **Zheng YH, Xu L, Cao C, Feng J, Tang HL, Shu MM, et al.** Rituximab-based combination therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther 2019;12:2751-2766.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-352**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei “*erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind*“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patienten mit Morbus Waldenström nur beim Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt. Die systemische Therapie des Morbus Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach eventuell vorhandenen Komorbiditäten des Patienten.

Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit behandlungsbedürftigem Morbus Waldenström ist eine Immunchemotherapie. Bei älteren komorbiden Patienten, die für eine Immunchemotherapie in Standarddosierung nicht geeignet sind, werden eine Immunchemotherapie in reduzierter Dosierung, eine Rituximab-Monotherapie, oder Ibrutinib mit oder ohne Rituximab eingesetzt.

Bei Rezidiv oder Refraktärität werden eine erneute Immunchemotherapie, Ibrutinib, Ibrutinib in Kombination mit Rituximab, Bortezomib oder bei jüngeren Patienten auch die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation empfohlen.

Stand des Wissens

Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung [1, 2]. Sie macht 1-3% aller Non-Hodgkin Lymphome aus. Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen. Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. In den USA wurde die Inzidenz mit 3,4/1.000.000 Einwohner in der männlichen und mit 1,7/1.000.000 Einwohner in der weiblichen Bevölkerung berechnet. In Südengland wurde die Europa-standardisierte Inzidenzrate mit 7,3/1.000.000 Einwohner für Männer und mit 4,2/1.000.000 Einwohner für Frauen berechnet. Das mediane Alter liegt bei 72 bis 75 Jahren.

Die WHO klassifiziert den Morbus Waldenström als lymphoplasmozytisches Lymphom mit obligater Infiltration des Knochenmarks und monoklonaler IgM Gammopathie. Die klinische Symptomatik wird vor allem durch die Folgen der Infiltration des Knochenmarks mit Verdrängung der normalen Hämatopoese

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

und durch die Hypersekretion von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) bestimmt.

Die Prognose von Patienten mit Morbus Waldenström hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert. In einer aktuellen Auswertung der SEER-Datenbank der USA lag die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 1980 und 2010 bei 73%, für den Zeitraum zwischen 2001 und 2010 bei 78% [3]. Auch in Schweden lag die 5-Jahresüberlebensrate von zwischen 2001 und 2005 diagnostizierten Patienten bei 78%.

In den letzten Jahren wurden deutliche Fortschritte im Verständnis der Pathogenese des Morbus Waldenström erzielt. Eine wichtige Rolle spielt die Mutation *MYD88*^{L265P}. Sie wird bei deutlich über 90% der Patienten mit Morbus Waldenström gefunden, auch bei einigen Personen mit IgM MGUS. Die Mutation triggert IRAK (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase) und BTK (Bruton's Tyrosinkinase). Diese beiden Kinasen aktivieren NF- κ B, einen onkogenen Faktor in der Entstehung maligner Lymphome. Eine weitere Rolle spielen Mutationen von CXCR-4 (Chemokine receptor type 4), die bei ca. 30-40% aller Patienten auftreten. Basierend auf den beiden Mutationen treten drei Genotypen auf (*MYD88* mutiert mit oder ohne CXCR4 Mutation; *MYD88* Wildtyp und CXCR4 Wildtyp). Die Genotypen beeinflussen das Ansprechen der Patienten auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib. Insbesondere Patienten mit *MYD88* und CXCR4 Wildtyp weisen niedrigere Ansprechraten auf.

Morbus Waldenström ist eine chronische Erkrankung, für die bisher keine Heilungsmöglichkeit besteht [1, 2]. Es gibt keine Daten, dass eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patienten verbessert. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patienten mit Morbus Waldenström nur beim Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt. Bei IgM über 6g/dl liegt aufgrund des drohenden Hyperviskositätssyndroms in der Regel eine Therapieindikation vor.

Eine Plasmapherese ist die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms.

Die systemische Therapie des Morbus Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach eventuell vorhandenen Komorbiditäten des Patienten. Der Standard der Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt. Er enthält auch die Empfehlungen für Patienten, die nicht für Immunchemotherapie in Standarddosierung geeignet sind.

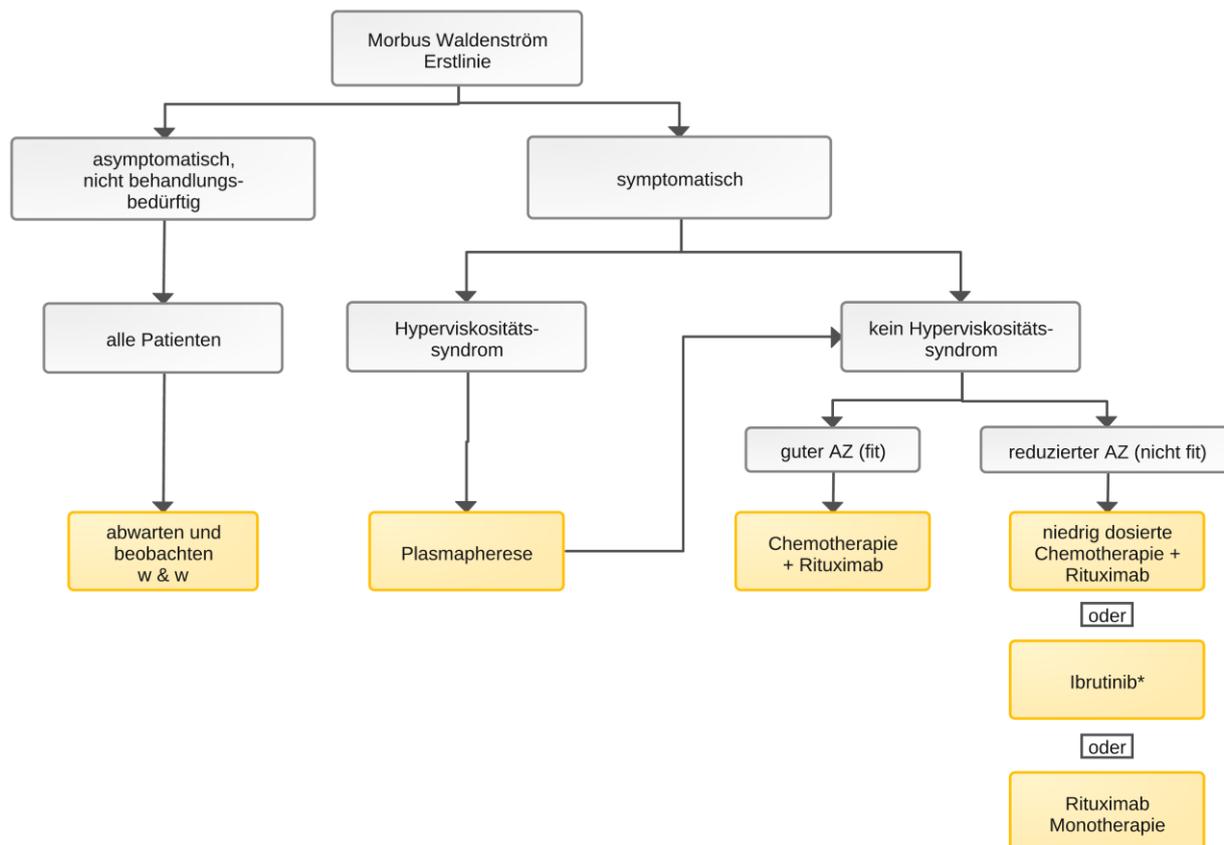
Abbildung 1: Algorithmus für die Erstlinientherapie [1]

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.



Legende: * Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab

Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit behandlungsbedürftigem Morbus Waldenström ist eine Immunchemotherapie. Früher wurde R-CHOP eingesetzt. In der Versorgung haben sich Kombinationen wie Bendamustin / Rituximab (B-R) und Dexamethason / Rituximab / Cyclophosphamid durchgesetzt (DRC) [1, 2, 4]. Vor kurzem wurden auch Daten einer europäischen Phase-II-Studie zur Wirksamkeit der Kombination Bortezomib / Dexamethason / Rituximab / Cyclophosphamid in der Erstlinientherapie vorgestellt [4].

Bei älteren komorbiden Patienten ist eine Rituximab-Monotherapie eine Alternative, allerdings ist die Ansprechrates (20 – 50 %) niedriger und das mediane progressionsfreie Intervall deutlich kürzer als nach einer kombinierten Immunchemotherapie [4 - 6]. Ibrutinib ist eine hochwirksame Einzelsubstanz zur Behandlung des Morbus Waldenström [7, 8]. Die Ibrutinib Monotherapie stellt eine Therapieoption bei Patienten dar, die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht geeignet sind. Ibrutinib/Rituximab ist ebenfalls in der Erstlinie zugelassen, und stellt insbesondere bei Patienten mit CXCR4 Mutation oder nicht

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

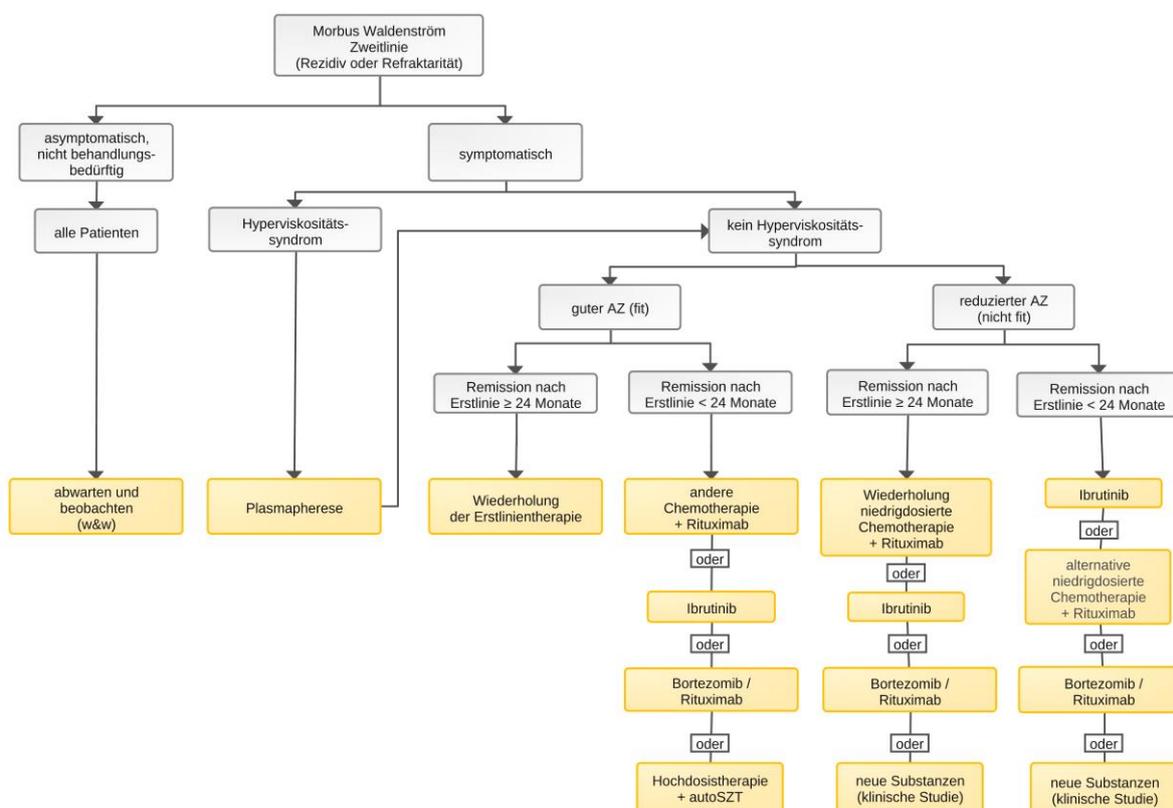
Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

mutiertem MYD88 und CXCR4 eine Alternative dar [9].

Die Therapiestruktur bei Rezidiv oder Refraktärität ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität [1]



Legende:

In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird bei einer Remissionsdauer ≥ 24 Monaten nach initialer Therapie eine Wiederholung mit demselben Schema empfohlen, z. B. R-Bendamustin. Bei einer Remissionsdauer < 24 Monate wird eine alternative Therapie empfohlen, z. B. R-Bendamustin nach initialer Gabe von Dexamethason/ Cyclophosphamid/ Rituximab. Eine hochwirksame Therapieoption ist der orale BTK – Inhibitor Ibrutinib, der als Monotherapie eine Ansprechrate bei rezidivierten/refraktären Patienten von 90% beim Morbus Waldenström erzielt [8, 9]. Die Wirksamkeit von Ibrutinib wird durch den Mutationsstatus des MYD88 Gens und des CXCR4 Gens beeinflusst: bei MYD88 mutierten Patienten mit mutiertem CXCR4 Gen ist die Ansprechrate geringer als bei MYD88 mutierten Patienten ohne CXCR4 Mutation, bei fehlender Mutation des MYD88 Gens (in $< 10\%$ der Patienten) vermag Ibrutinib keine

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

partiellen oder kompletten Remissionen zu erzielen. Speziell in diesen beiden Situationen scheint die Kombination von Ibrutinib und Rituximab den negativen prognostischen Wert des Genotyps zu überkommen [9]. Eine Bestimmung des MYD88 Mutationsstatus bei Planung einer Ibrutinib-Therapie wird deshalb empfohlen.

Die Kombination Bortezomib/Rituximab ist auch im Rezidiv hochwirksam (nur als ‚off label use‘ einsetzbar) [10].

Bei klinisch aggressivem Verlauf ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) im Rezidiv bei jüngeren Patienten eine Therapieoption mit hoher Anti-Lymphomaktivität und akzeptabler Toxizität [11].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in den oben dargestellten Therapieempfehlungen enthalten.

Referenzen

1. Buske C et al.: Morbus Waldenström, 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA et al.: Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 29(Suppl 4):iv41-iv50, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy146](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy146)
3. Castillo JJ, Olszewski AJ, Cronin AM et al.: Survival trends in Waldenstrom macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Blood 123:3999-4000, 2014. DOI: [10.1182/blood-2014-05-574871](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-574871)
4. [Buske C, Dimopoulos MA, Grunenberg A et al.](#): Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First – Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. [ASH Annual Meeting, Abstract 337, 2020. https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper140933.html](#)
5. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A et al.: Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol 20:2327-2333, 2002. DOI:
6. Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis-Gomar F et al.: Response rate to the treatment of

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

- Waldenström macroglobulinemia. A meta-analysis of the results of clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol 105:118-125, 2016. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.004)
7. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med 378:2399-2410, 2018. DOI:[10.1056](https://doi.org/10.1056)
 8. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 372:1430-1440, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1501548](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501548)
 9. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al.: Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:241-250, 2017. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30632-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30632-5)
 10. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S et al.: Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. J Clin Oncol 28:1422-1428, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.25.3237](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3237)
 11. Kyriakou C, Canals C, Sibon D et al.: High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 28: 2227-2232, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.24.4905](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4905)