

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Berlin, den 05. April 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Zanubrutinib (Morbus Waldenström, Erstlinie (Chemo-Immuntherapie ungeeignet) oder nach mind. 1 Vortherapie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1314,

Auftrag: A21-169, Version 1.0, Stand: 10.03.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5358/2012-15-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Zanubrutinib_D-761.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-12-15-D-761:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/772/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	4
Eingeschlossene Studie	5
Ausgewählte Endpunkte	6
Mortalität.....	6
OS	6
Morbidität.....	6
PFS	6
Zeit bis zur nachfolgenden Therapie im Mittel in Monaten	6
Sicherheit (kumulative Inzidenzen)	7
unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamt	7
schwerwiegende UE (SUE)	7
schwere UE („Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) Grad 3+)	7
Therapieabbruch wegen UE	7
UE mit Todesfolge	7
schwere UE von besonderem Interesse	7
Pneumonie	7
Infektion der unteren Atemwege	7
Vorhofflimmern	7
Hypertonie	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
Fazit.....	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

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).

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).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

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

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
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.

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 Lymphomerkkrankung, weshalb es 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).

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.

Eingeschlossene Studie

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.

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).

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).

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.

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.

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 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.).

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.

Zusätzlich kritisiert das IQWiG die unzureichende Qualität der Aufarbeitung der Daten und beurteilt deshalb keinen der Endpunkte inhaltlich.

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.“ [Dossier pU, Modul 4A, S.64]

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 Patienten, die in Nordamerika mit Ibrutinib behandelt wurden, ein besseres Ansprechen zeigten.

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.

Ausgewählte Endpunkte

Mortalität

OS

Die Nachbeobachtungszeit für das OS ist noch zu kurz, daher ist das mediane OS noch nicht erreicht.

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Morbidität

PFS

Die Nachbeobachtungszeit für das PFS ist noch zu kurz, daher ist das mediane PFS noch nicht erreicht.

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Zudem weist der pU auf Seite 104 des Modul 4A auf folgendes Merkmal der für die Zulassung relevanten Studie hin: „Die ASPEN-Studie war nicht dafür ausgelegt einen statistischen Unterschied im PFS zu zeigen“. [Dossier pU, Modul 4A, S. 104]

Zeit bis zur nachfolgenden Therapie im Mittel in Monaten

- Z-Arm (N = 6 Patientinnen und Patienten) 8,07 vs. I-Arm (N = 9 Patientinnen und Patienten) 6,68; p = 0,381

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Sicherheit (kumulative Inzidenzen)

- Z-Arm N = 101, I-Arm N = 98

unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamt

- Z-Arm 97,0 % vs. I-Arm 99,0 %

schwerwiegende UE (SUE)

- Z-Arm 39,6 % vs. I-Arm 40,8 %

schwere UE („Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) Grad 3+)

- Z-Arm 58,4 % vs. I-Arm 63,3 %

Therapieabbruch wegen UE

- Z-Arm 5,0 % vs. I-Arm 15,3 %

UE mit Todesfolge

- Z-Arm 1,0 % vs. I-Arm 4,1 %

schwere UE von besonderem Interesse

- Z-Arm 54,5 % vs. I-Arm 53,1 %

Pneumonie

- Z-Arm 4,0 % vs. I-Arm 15,3 %

Infektion der unteren Atemwege

- Z-Arm 9,9 % vs. I-Arm 10,2 %

Vorhofflimmern

- Z-Arm 5,0 % vs. I-Arm 17,3 %

Hypertonie

- Z-Arm 13,9 % vs. I-Arm 21,3 %

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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.

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.

Das Vorgehen des IQWiG, aufgrund von formalen Mängeln der Unterlagen auf eine Bewertung der Endpunkte vollständig zu verzichten, hält die AkdÄ für nicht sachgerecht.

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.

Fazit

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.

Es kann jedoch **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Zanubrutinib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten ZVT für diese Indikation abgeleitet werden.

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 Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2019; 134: 2022-2035.
4. Castillo JJ, Treon SP: Management of waldenström 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 waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020; 136: 2038-2050.
6. Borchers M: kurz notiert: Morbus Waldenström und MYD88- / CXCR4-Mutationen. *InFo Onkologie* 2018: 16.