

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Zanubrutinib
**Neues Anwendungsgebiet: Chronische
lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie**

Berlin, den 05. April 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Zanubrutinib (nAWG Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1522,

Auftrag: A22-130, Version 1.0, Stand: 10.03.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6290/2022-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Zanubrutinib_D-895.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-12-15-D-895:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/908/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Eingereichte Daten	5
Ergebnisse.....	6
Mortalität.....	6
OS.....	6
Morbidität.....	6
Symptomatik/HRQoL.....	6
UE.....	6
Gesamtrate.....	6
Schwerwiegende UE (SUE)	6
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	6
Abbruch wegen UE	6
Blutungen.....	7
Schwere Herzerkrankungen (CTCAE Grad ≥ 3)	7
Hypertonie	7
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7
Schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen.....	7
COVID-19-Infektion	7
Schwere COVID-19-Infektion.....	7
Schwere COVID-19-Pneumonie	7
Anämie.....	7
Neutropenie	7
Thrombozytopenie.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	9
Literaturverzeichnis	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Zanubrutinib ist ein Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor. Zanubrutinib bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer Hemmung der BTK-Aktivität führt. BTK ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors. 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 ist als Monotherapie zugelassen

- zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.
- zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.
- zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (1).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zanubrutinib in der Indikation CLL bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten bewertet.

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: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ^b	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ^{c, d} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)^{d, e} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ^{d, e}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

c. nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten eine Therapie mit FCR geeignet ist

d. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion/ Tumorprotein-53(TP53)-Mutation oder einer unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

e. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung prinzipiell zu, jedoch fehlt aus heutiger Sicht eine wirksame Therapie in der Auflistung, nämlich die Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab. Diese Kombination ist auch laut aktueller Leitlinien vor der der Kombination Bendamustin und Rituximab (BR) für das genannte Patientenkollektiv zu präferieren (2).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat als ZVT die Kombination BR gewählt. Die Mehrheit der neu diagnostizierten CLL-Patientinnen und Patienten wird somit nicht erfasst. Zielführender wäre ein Vergleich mit Ibrutinib gewesen.

Eingereichte Daten

Das IQWiG hat Daten aus der SEQUOIA-Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es handelt sich um die noch laufende, zulassungsrelevante, multizentrische, multinationale, offene, randomisierte Studie der Phase III, teils zum Vergleich von Zanubrutinib (ZA) mit BR als Erstlinientherapie für CLL (3). In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten wurden einer von vier Kohorten zugewiesen. Der aktiv kontrollierte Teil der Studie umfasst die Kohorten 1 und 1a, in die Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion eingeschlossen wurden. Die Kohorte 1a umfasst dabei ausschließlich Patientinnen und Patienten aus chinesischen Studienzentren.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur eine Teilpopulation der Kohorte 1 relevant, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen. Diese Teilpopulation umfasst 104 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 106 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, das mittlere Alter betrug 70 Jahre in beiden Armen. Die Vorgaben zum Mutationsstatus wurden jedoch nicht konsequent umgesetzt: Laut IQWiG-Dossier (Seite I.32) ist der IGHV-Status bei 3 % der BR-Patienten unmutiert, bei 2 % unbekannt, der TP53-Status ist bei 7 % der BR-Patienten unbekannt. Im ZA-Arm ist der IGHV-Status bei 3 % unmutiert, der TP53-Status bei 2 % unbekannt. Nach Leitlinien und aktueller Versorgungspraxis sind diese Patienten für eine BR-Therapie nicht bzw. erst nach Klärung des Status geeignet. Die Zuordnung dieser Patienten zur Teilpopulation ist unzulässig und bewirkt eine Verzerrung des Gesamtüberlebens (OS) zu Ungunsten des BR-Armes. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.32]

Die Morbidität wurde mit den Instrumenten EQ-5DVAS und EORTC-QLQ-C30 erfasst.

Ein Wechsel aus dem BR- in den ZA-Arm war erlaubt. Insgesamt wechselten 9/106 (8,5 %) der Patientinnen und Patienten aus dem BR-Arm in den ZA-Arm.

Für die gesamte Population der Kohorte 1 geht aus den Studienunterlagen hervor, dass insgesamt 15/104 (6,2 %) Patientinnen und Patienten im ZA-Arm und 34/106 (14,3 %) Patientinnen und Patienten im BR-Arm eine nachfolgende antineoplastische Therapie erhalten haben. Für die hier relevante Teilpopulation macht der pU allerdings keine Angaben.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential (4).

Die mediane Behandlungsdauer unterscheidet sich zwischen den Behandlungsarmen erheblich. Im ZA-Arm betrug diese 36,3 Monate, während sie im BR-Arm 4,8 Monate betrug. Entsprechend besteht auch eine Diskrepanz bei der medianen Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse (UE), da diese nur 30 Tage nach Behandlungsende für den ZA-Arm und 60 Tage nach Behandlungsende für den BR-Arm betrug. Hier war die mediane Beobachtungsdauer also 36,3 Monate für den ZA-Arm und nur 7,8 Monate für den BR-Arm. Der pU legt keine Auswertungen zu UE im Zeitraum bis zur Progression bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie vor. Das IQWiG fordert zu Recht, Auswertungen zu UE ebenso wie die zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) über den gesamten Studienzeitraum zu erstellen. Dies gilt insbesondere bei der guten OS-Prognose in diesem Kollektiv.

Ergebnisse

Mortalität

OS

Medianes OS in Monaten

- ZA-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. BR-Arm n. e. (Hazard Ratio [HR] 0,54; p = 0,113)

Beim OS bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Morbidität

Symptomatik/HRQoL

Bezüglich der Symptomatik bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Bei den Funktionsskalen der HRQoL fand sich nur im Endpunkt „Rollenfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib.

UE

Gesamtrate

- ZA-Arm 97,1 % (101/104) vs. BR-Arm 92,1 % (93/101)

Schwerwiegende UE (SUE)

- ZA-Arm 48,1 % (50/104) vs. BR-Arm 37,6 % (38/101)

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- ZA-Arm 56,7 % (59/104) vs. BR-Arm 72,3 % (93/101)

Abbruch wegen UE

- ZA-Arm 9,6 % (10/104) vs. BR-Arm 13,9 % (14/101)

Blutungen

- ZA-Arm 51,0 % (53/104) vs. BR-Arm 0 % (0/101)

Schwere Herzerkrankungen (CTCAE Grad ≥ 3)

- ZA-Arm 7,7 % (8/104) vs. BR-Arm 2,0 % (2/101)

Hypertonie

- ZA-Arm 17,3 % (18/104) vs. BR-Arm 4,0 % (4/101)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

- ZA-Arm 70,2 % (73/104) vs. BR-Arm 39,6 % (40/101)

Schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen

- ZA-Arm 21,2 % (22/104) vs. BR-Arm 13,9 % (14/101)

COVID-19-Infektion

- ZA-Arm 17,3 % (18/104) vs. BR-Arm 0 % (0/101)

Schwere COVID-19-Infektion

- ZA-Arm 7,7 % (8/104) vs. BR-Arm 0 % (0/101)

Schwere COVID-19-Pneumonie

- ZA-Arm 6,7 % (7/104) vs. BR-Arm 0 % (0/101)

Anämie

- ZA-Arm 5,8 % (6/104) vs. BR-Arm 19,8 % (20/101)

Neutropenie

- ZA-Arm 15,4 % (16/104) vs. BR-Arm 37,6 % (38/101)

Thrombozytopenie

- ZA-Arm 3,8 % (4/104) vs. BR-Arm 10,9 % (11/101)

Aufgrund der ungleichen Therapieansätze (zeitlich limitierte Therapie vs. Dauertherapie), der entsprechend unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und der Heterogenität in den gemeldeten Nebenwirkungsdaten ist die Bewertung des Endpunktes Sicherheit erschwert und es lässt sich aus diesen Daten keine insgesamt niedrigere Toxizität von ZA gegenüber BR zuverlässig ableiten.

Es bestehen höhere Gesamtnebenwirkungsdaten für ZA, sowie höhere Nebenwirkungsdaten für ZA u. a. bei SUE, Blutungen, schweren Herzerkrankungen und Infektionen inklusive COVID-19.

Die Rate gravierender COVID-19-Infektionen unter ZA ist bemerkenswert. Im Vergleich dazu erscheint die Rate von 0 % unter BR überraschend.

Die COVID-19-Impfantwort ist unter Rituximab und sechs Monate danach minimal, allerdings ist sie auch unter BTK-Inhibitoren deutlich reduziert (5;6). Gleichzeitig scheint die zelluläre Impfantwort aber relativ intakt zu sein (7;8), so dass die deutlich höhere Rate an COVID-19-Infektionen insgesamt, sowie an COVID-19-Pneumonien, unter ZA Fragen aufwirft.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aufgrund mehrerer methodischen Schwächen der vorgelegten Daten (z. B. Teilpopulation mit unklarer statistischer Power, offenes Studiendesign, ungleiche Beobachtungsdauern für UE, Cross-over, unklare Nachfolgetherapien), ist lediglich ein Anhaltspunkt als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens möglich.

Daten aus einer randomisierten Studie stehen nur für eine kleine Untergruppe aller behandlungsbedürftigen CLL-Patientinnen und -Patienten zur Verfügung (> 65 Jahre, TP53 unmutiert, IGHV mutiert). Nur für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten wird man nach aktuellen Leitlinien (2;9) die gewählte Vergleichstherapie in Betracht ziehen.

Die Beobachtungszeit für die OS-Analysen war mit im Median 36,3 Monaten im ZA-Arm und 35,7 Monaten im BR-Arm zu kurz, um einen Unterschied zwischen den zwei Behandlungsarmen darzustellen.

Die verhalten positive Beurteilung des IQWiG wird allein mit den erhobenen Nebenwirkungsdaten begründet. Das IQWiG kritisiert jedoch die hierfür angewandte Methodik und fordert auch die Endpunkte zu UE über den gesamten Zeitraum zu erheben, um verlässliche Aussagen zu treffen. Dies ist nicht erfolgt.

Das IQWiG leitet den größeren Zusatznutzen für ZA aus dem besseren Nebenwirkungsprofil ab, wobei ein Teil der Nebenwirkungen (z. B. Blutungen) unter ZA häufiger waren. Dieser Zusatznutzen wird insbesondere aus einem erhöhten Risiko unter BR in den ersten acht Monaten abgeleitet, obwohl das IQWiG die mangelnde Vergleichbarkeit selber kritisiert.

Für Patientinnen und Patienten mit CLL mit günstigem Risiko spricht viel gegen eine Dauertherapie. Auch nach BR braucht ein großer Teil dieser Patientinnen und Patienten viele Jahre keine weitere Therapie. Wenn der Nutzen einer zeitlich befristeten Therapie in die Gesamtbeurteilung mit einbezogen wird, ergibt sich für ältere Patientinnen und Patienten mit günstigem Risiko kein eindeutiger Zusatznutzen von ZA gegenüber BR. Der Zusatznutzen von ZA ist erst Recht in Frage zu stellen, da inzwischen eine zeitlich limitierte „Chemotherapie-freie“ Therapieoption zugelassen ist.

Für die Patienten mit höherem Risiko ist die Frage nach einem Zusatznutzen am relevantesten und eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor am ehesten etabliert. In der Zweitlinien-Therapie wurde ein Vorteil von ZA gegenüber Ibrutinib gezeigt. Leider gibt es für die Erstlinien-Situation dazu keine Daten.

Insgesamt muss konstatiert werden, dass die für diese Nutzenbewertung verfügbaren Daten keinen eindeutigen Vorteil für ZA gegenüber BR belegen können.

Aus Sicht der AkdÄ besteht für ZA in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit CLL somit kein nachweisbarer Zusatznutzen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Zanubrutinib in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit CLL **kein Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. BeiGene Germany GmbH: Fachinformation "Brukinsa® 80 mg Hartkapseln". Stand: November 2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 24. März 2023). Stand: Januar 2023.
3. Tam CS, Brown JR, Kahl BS et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1031-1043.
4. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
5. Rotterdam J, Thiaucourt M, Weiss C et al.: Definition of factors associated with negative antibody response after COVID-19 vaccination in patients with hematological diseases. *Ann Hematol* 2022; 101: 1825-1834.
6. Gagelmann N, Passamonti F, Wolschke C et al.: Antibody response after vaccination against SARS-CoV-2 in adults with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2022; 107: 1840-1849.
7. Keppler-Hafkemeyer A, Greil C, Wratil PR et al.: Potent high-avidity neutralizing antibodies and T cell responses after COVID-19 vaccination in individuals with B cell lymphoma and multiple myeloma. *Nat Cancer* 2023; 4: 81-95.
8. Bacova B, Kohutova Z, Zubata I et al.: Cellular and humoral immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients treated with either Ibrutinib or Rituximab. *Clin Exp Med* 2022: 1-9.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478> (letzter Zugriff: 24. März 2023). Version 2.2023, Stand: 25. Januar 2023.