

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. April 2024

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

**Zanubrutinib
(follikuläres Lymphom)**

**veröffentlicht am 15. März 2024
Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1002
IQWiG Bericht Nr. 1747**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Lebensqualität
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Burkinsa®) wird bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit follikulärem Lymphom durchgeführt. Zanubrutinib ist zugelassen in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem, follikulärem Lymphom (r/r FL) nach Vortherapie mit mindestens zwei vorherigen, systemischen Therapien. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab- Erhaltungstherapie - Lenalidomid + Rituximab, - Rituximab Monotherapie, - Mosunetuzumab, - Tisagenlecleucel 	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die ZVT in Form einer patientenindividuellen Therapie entspricht weitgehend der Versorgung. Die Rituximab Monotherapie wird bei Pat. in gutem Allgemeinzustand in dieser Therapiesituation nicht empfohlen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ROSEWOOD, eine randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Zanubrutinib / Obinutuzumab versus Obinutuzumab Monotherapie. Zanubrutinib wurde als Dauertherapie, die Gabe von Obinutuzumab über maximal 20 Infusionen durchgeführt.
- Zanubrutinib / Obinutuzumab führte gegenüber der Obinutuzumab Monotherapie zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war statistisch nicht signifikant. Parameter der Lebensqualität wurden nicht verbessert.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Zanubrutinib / Obinutuzumab erhöht, häufiger traten schwere Thrombozytopenien und Pneumonien auf. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war nicht erhöht.
- Zanubrutinib wird in Kombination mit Obinutuzumab eingesetzt.

Zanubrutinib / Obinutuzumab ist eine weitere, wirksame Option bei Pat. mit r/r FL nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichs mit zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich.

2. Einleitung

Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden:

- klassisches follikuläres Lymphom (cFL), ca. 85%,

- folliculäres großzelliges Lymphom (FLBL) und
- folliculäres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL).

Die früher übliche Graduierung wird nicht mehr empfohlen. Das folliculäre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Folliculäre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr.

3. Stand des Wissens

Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie [2-4].

Die zugrunde liegende Evidenz und die Umsetzung in die Therapieempfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie ein möglicher Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach Therapieende kann erneut ein präferentiell alternatives Chemotherapie-Regime erwogen werden. Tritt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe auf, führt die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, gegenüber Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,55; Median 14,9 Monate) und zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,62; Median nicht erreicht) [5]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann.
- Wenn Lenalidomid nicht im ersten Rezidiv eingesetzt wurde, ist es eine Option in einer späteren Therapielinie. Bei Pat. mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Ein möglicher, positiver Einfluss von Lenalidomid/Rituximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht abschließend beurteilbar [6].
- Bei FL-Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist zudem seit kurzem der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen, der in einer einarmigen Phase II Studie ein Gesamtansprechen von 80% und eine Rate kompletter Remissionen von 60% erreichte [7]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in dieser Studie 17,9 Monate.
- In derselben Indikation ist das CAR-T Zellprodukt Tisagenlecleucel zugelassen worden. Es erzielte eine CR Rate von 69% bei einem Gesamtansprechen von 86%, das mediane PFS betrug zum Zeitpunkt der Publikation 29,5 Monate [8], in einer aktuellen Auswertung 37 Monate (ASH 2023). Auch das CAR-T Zellprodukt Axicabtagen Ciloleucel ist beim folliculären Lymphom zugelassen, aber erst nach 3 Vortherapien [9].
- Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Phosphoinositid-3-kinase (PI3K) - Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen [10]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird Idelalisib erst in einer späteren Therapielinie empfohlen.

Eine allogene Transplantation spielt beim rezidierten follikulären Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option [11].

Zanubrutinib ist ein oraler niedermolekularer BTK-Inhibitor der nächsten Generation. Er bindet spezifisch, kovalent und irreversibel an die Kinase. Zanubrutinib hat eine hohe Bioverfügbarkeit mit einer Halbwertszeit von 2-4 Stunden. Es wird oral appliziert. Daten zu Zanubrutinib beim FL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Zanubrutinib beim rezidierten / refraktären follikulären Lymphom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
ROSEWOOD [12]	FL ⁵ , ≥2 Vortherapien	Obinutuzumab	Obinutuzumab + Zanubrutinib	217	45,8 vs 69,0 ⁶ p = 0,0012	10,4 vs 28,0 0,50 ⁷ (0,33-0,75) p = 0,0007	34,6 vs n.e. ⁸ 0,62 (0,35-1,07) p = 0,0845

¹ N – Anzahl Patienten; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ FL – follikuläres Lymphom; ⁶ Ergebnis für neue Therapie, Ergebnis für Kontrolle; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie versus Kontrolle, mit 95% Konfidenzintervall (KI); ⁸ n. e. – nicht erreicht;

Zanubrutinib wurde im März 2024 von der FDA und im November 2023 von der EMA für Pat. mit r/r follikulärem Lymphom zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und Daten aus Registern. und wird eindrucksvoll in der Registerstudie SCHOLAR-5 belegt. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. Regelhaft eingesetzte Arzneimittel- und Arzneimittelkombinationen sind in der ZVT abgebildet. Die dort aufgeführte Rituximab Monotherapie gehört aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit und des regelhaften Einsatzes im Rahmen von Vortherapien nicht zum Therapiestandard.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die randomisierte Phase-II-Studie ROSEWOOD zum Vergleich von Zanubrutinib / Obinutuzumab vs Obinutuzumab. Die Studie wurde an 83 Zentren in 17 Ländern, einschl. Deutschland, durchgeführt. Eingeschlossen wurden Pat. mit rezidiertem / refraktärem, follikulärem Lymphom, nach zwei oder mehr Therapien. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Zanubrutinib-Arms.

Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 64 Jahren. Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug 3.

Der zweite Datenschnitt erfolgt am 25. Juni 2022. Diese Daten sind Grundlage des Dossiers.

Die Daten wurden in einem Peer Review Journal publiziert [12].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

In ROSEWOOD lag die mediane Gesamtüberlebenszeit im Kontrollarm bei 34,6 Monaten, der Median war im Zanubrutinib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (Hazard Ratio: 0,62; 95%-Konfidenzintervall: 0,35-1,07). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,0845$).

Eine detaillierte Aufstellung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ansprechrate / progressionsfreies Überleben

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von ROSEWOOD. Die Gesamtansprechrate unter Zanubrutinib / Obinutuzumab lag bei 69%, 39% erreichten eine komplette Remission. Im Obinutuzumab-Kontrollarm lag die Gesamtansprechrate statistisch signifikant höher bei 46% ($p=0.0012$), die Rate kompletter Remissionen bei 19%. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,8 Monate in beiden Studienarmen [11].

Das mittlere progressionsfreie Überleben wurde von 10,4 auf 28,0 Monate statistisch signifikant verlängert (HR 0,50, 95% Konfidenzintervall: 0.33-0.75); $p=0,0007$).

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

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in ROSEWOOD mittels EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 erhoben. In beiden Instrumenten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 3. 3. Nebenwirkungen

Eine zusammenstellende Übersicht der unerwünschten Ereignisse ist Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse [12]

TABLE 3. Any Grade (>10% of patients) and Grade ≥ 3 (>5% of patients) TEAEs in the Safety Population

Adverse Event	ZO (n = 143)		O (n = 71)	
	Any Grade, No. (%)	Grade ≥ 3 , No. (%)	Any Grade, No. (%)	Grade ≥ 3 , No. (%)
≥ 1 TEAE	135 (94)	90 (63)	64 (90)	34 (48)
Thrombocytopenia ^a	51 (36)	22 (15)	17 (24)	5 (7)
Neutropenia ^b	42 (29)	35 (24)	20 (28)	16 (23)
Diarrhea	26 (18)	4 (3)	12 (17)	1 (1)
Fatigue	22 (15)	0 (0)	10 (14)	1 (1)
Constipation	19 (13)	0 (0)	6 (8)	0 (0)
Pyrexia	19 (13)	0 (0)	14 (20)	0 (0)
Cough	18 (13)	0 (0)	9 (13)	0 (0)
Pneumonia	17 (12)	14 (10)	5 (7)	3 (4)
Asthenia	17 (12)	1 (1)	6 (8)	0 (0)
Dyspnea	16 (11)	3 (2)	7 (10)	0 (0)
Back pain	15 (10)	1 (1)	4 (6)	1 (1)
Anemia	16 (11)	7 (5)	7 (10)	4 (6)
COVID-19	14 (10)	8 (6)	7 (10)	2 (3)

Abbreviations: O, obinutuzumab; TEAE, treatment-emergent adverse event; ZO, zanubrutinib plus obinutuzumab.

^aIncludes thrombocytopenia and platelet count decreased.

^bIncludes neutropenia and neutrophil count decrease.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Zanubrutinib / Obinutuzumab höher als unter Obinutuzumab (63 vs 48%). Häufiger in der Kombination traten schwere Thrombozytopenien und Pneumonien auf.

4. 4 Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Wesentlicher Inhalt ist, dass die ZVT nicht adäquat umgesetzt wurde, weil die Kontrolltherapie (Monotherapie mit Obinutuzumab) nicht zu den ZVT zählt.

5. Kombinationstherapie

Zanubrutinib wird entsprechend der Zulassung regelhaft in Kombination mit Obinutuzumab eingesetzt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Pat. mit folliculärem Lymphom haben eine Lebenserwartung, die nahe an der Normalbevölkerung liegt. Das trifft allerdings nicht auf Pat. mit frühen und wiederholten Rezidiven zu. Für diese Pat. bestand in den letzten Jahrzehnten ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf.

Erfreulicherweise gab es in den letzten Jahren mehrere Neuzulassungen. Dazu gehören auch die Substanzklasse der CAR-T-Zellen mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen Ciloleucel sowie die bispezifischen Antikörper mit Mosunetuzumab.

Vergleichstherapie

Erfreulicherweise wurde Zanubrutinib in einer randomisierten Studie getestet. Schwer nachvollziehbar ist die Wahl von Obinutuzumab Monotherapie als Kontrollarm. In einer früheren Studie hatte Obinutuzumab als Monotherapie Remissionsraten von 45% beim rezidierten/refraktären FL erzielt, ist allerdings in dieser Indikation nicht zugelassen [13]. Das mediane Alter in ROSEWOOD lag bei 64 Jahren, relativ jung für Pat. mit r/r FL. Relevant für die Positionierung von Zanubrutinib im Therapiealgorithmus wären Vergleiche mit anderen, hochwirksamen Therapieoptionen.

Toxizität

Die Nebenwirkungsraten werden durch Zanubrutinib gesteigert. Nebenwirkungen wie Thrombozytopenie sind in der Regel nicht behandlungspflichtig. Die Rate an schweren Pneumonien wird durch Zanubrutinib mehr als verdoppelt. Die mit dem BTK-Inhibitor assoziierte, erhöhte Kardiotoxizität wurde in ROSEWOOD nicht beobachtet.

Zanubrutinib / Obinutuzumab ist eine weitere, wirksame und insgesamt gut verträgliche Option bei Pat. mit r/r FL nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichs mit zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich.

7. Literatur

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2023. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/folikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Folikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021 Mar;32(3):298-308.
5. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)
6. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23:1055-1065, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
8. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 38:325-332, 2022. DOI: [10.1038/s41591-021-01622-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0)
9. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
10. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)
11. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 124:1733-1742, 2018. DOI: [10.1002/cncr.31264](https://doi.org/10.1002/cncr.31264)

12. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al.: ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. J Clin Oncol 41: 5107-5117, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775)
13. Sehn LH, Goy A, Offner FC, et al: Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Final analysis of the GAUSS study. J Clin Oncol 33:3467-3474, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.59.2139](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.2139)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, Erfurt), Prof. Dr. Georg Heß (Johannes Gutenberg Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz), Prof. Dr. Eva Hoster (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), Prof. Dr. Kai Hübel (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Christian W. Scholz (Vivantes Klinikum Am Urban Hämatologie und Onkologie und Prof. Dr. A. Viardot (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm) erarbeitet.