



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 15. Juni 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren.....	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	41

5.2	Stellungnahme des vfa	54
5.3	Stellungnahme der DGHO.....	59
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	71
D.	Anlagen	76
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	76
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91

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 die 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

Der Wirkstoff Zanubrutinib (Brukinsa) wurde am 15. Dezember 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Zanubrutinib in dem Anwendungsgebiet „Marginalzonenlymphom“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben. Die Nutzenbewertung von Zanubrutinib in dem Anwendungsgebiet Marginalzonenlymphom beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Zanubrutinib in dem Anwendungsgebiet chronische lymphatische Leukämie, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes Marginalzonenlymphom gemäß 5. Kapitel § 8 Abs 2 Verfahrensordnung (VerfO), spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt (4 Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes chronische lymphatische Leukämie).

Am 15. November 2022 hat Zanubrutinib die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet chronische lymphatische Leukämie erhalten. Die Zulassungserweiterung

für das Anwendungsgebiet Marginalzonenlymphom erfolgte am 28. Oktober 2022. Beide Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. Dezember 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO des G-BA zum Wirkstoff Zanubrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet Marginalzonenlymphom eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2023 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 zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.06.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin
- CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)

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

- CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)
- FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron) + Rituximab (bei Personen mit Resistenz auf CHOP)
- Chlorambucil
- Cyclophosphamid

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes

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 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. Es liegt kein Arzneimittel vor, welches eine explizite Zulassung für die Behandlung des Marginalzonenlymphoms aufweist. Marginalzonenlymphome werden den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Zulassung Bendamustin, Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Prednisolon, Prednison, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin zur Verfügung. Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome sind dabei nicht berücksichtigt
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie, die chirurgische Resektion (z. B. Splenektomie) sowie die allogene und autologe Stammzelltransplantation in Betracht.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss des G-BA Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28.10.2022) vor:
 - Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch,

lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

- zu 4. Der allgemeine 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.

Unter den unter Ziffer 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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z.B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht und zudem eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib nicht angezeigt ist.

Eine adäquate Vortherapie der Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, wird in Abhängigkeit von der jeweiligen Entität vorausgesetzt, z.B. Helicobacter pylori-Eradikation beim extranodalen Marginalzonenlymphom des Magens, Strahlentherapie beim nodalen Marginalzonenlymphom oder Splenektomie beim splenischen Marginalzonenlymphom.

Laut vorliegender Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) werden Patientinnen und Patienten mit einem vorbehandelten Marginalzonenlymphom weitgehend entsprechend den Empfehlungen zur Behandlung des folliculären Lymphoms (Grad 1-3A) behandelt. Demzufolge stellt eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie den Therapiestandard dar. In den vorliegenden Leitlinien werden

verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung des rezidierten Marginalzonenlymphoms genannt.^{2,3,4,5,6,7}

Die Therapieentscheidung erfolgt regelhaft unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Faktoren, dabei richtet sich diese insbesondere nach der Vortherapie, dem Krankheitsverlauf (u.a. Dauer der vorherigen Remission seit vorheriger Therapie) und dem Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten. Auch der schriftlichen Äußerung der DGHO ist zu entnehmen, dass die Wahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Primärtherapie, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und den Komorbiditäten erfolgt.

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin Monotherapie, CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison), FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron) + Rituximab (bei Personen mit Resistenz auf CHOP), Chlorambucil Monotherapie und Cyclophosphamid Monotherapie, unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes bestimmt.

In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des Marginalzonenlymphoms sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt.

Folgende Bestandteile der in den Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V empfohlenen Kombinationschemotherapien sind für die vorliegende Indikation des Marginalzonenlymphoms jedoch nicht zugelassen: Fludarabin, Idelalisib, Ibrutinib, Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab. Wie zu Kriterium 3. ausgeführt liegt ein Beschluss des G-BA über die Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL vor (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des

² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management, 2016

³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell Lymphomas, 2021

⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Primary Cutaneous Lymphomas, 2021

⁵ Alberta Health Services (AHS). Lymphoma, 2019

⁶ Prica A et al. Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Practice Guideline, 2017

⁷ British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018

Bundessozialgerichts (BSG) zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Es ist eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln festzustellen.

Im vorliegenden Fall kommen die voranstehend genannten, in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht und sollen demzufolge nach den Ausführungen des BSG (Urteil vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R) nicht als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurden zusätzlich zu den oben aufgeführten Therapieoptionen auch die folgenden Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungssituation als geeignete Komparatoren erachtet:

- Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab
- CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison) + Rituximab
- CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) + Rituximab
- Chlorambucil + Rituximab
- Cyclophosphamid + Rituximab
- Lenalidomid + Rituximab
- Rituximab Monotherapie
- Idelalisib
- Ibrutinib

Mit dem vorliegenden Beschluss werden diese im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Therapieoptionen aus der Auswahl patientenindividueller Therapieoptionen entfernt.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023, Az.: D 3 KR 14/21 R, geboten, da dieses die Benennung von Arzneimitteln im Off-Label-Use als zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich für unzulässig erachtet, wenn diese nicht im engeren Sinne den Zweckmäßigkeitserfordernissen im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V entspricht.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Zanubrutinib für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem Marginalzonenlymphom.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zanubrutinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Zanubrutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, legte der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Phase II-Studie MAGNOLIA sowie die einarmige Phase I/II-Studie BGB-3111-AU-003 vor.

Studie MAGNOLIA

In der Studie MAGNOLIA wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib bei Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Behandlung, einschließlich mindestens einer CD20-gerichteten Therapie, erhalten haben, untersucht.

Die Studie wurde von Februar 2019 bis Mai 2022 in insgesamt 31 Studienzentren in Asien, Europa, Nordamerika sowie Neuseeland und Australien durchgeführt. Insgesamt wurden 68 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem histologisch bestätigten splenischen, nodalen und extranodalen MZL, die kein mindestens partielles Ansprechen erreicht haben oder eine dokumentierte Krankheitsprogression nach der letzten systemischen Therapie hatten. Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste ≤ 2 betragen.

Zanubrutinib wurde in einer Dosierung von 160 mg in 28-Tage-Zyklen zweimal täglich bis zu einer Progression der Erkrankung oder bis zum Eintritt nicht akzeptabler Toxizität oral verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates gemäß unabhängigem Review Komitee. Sekundäre Endpunkte beinhalten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Es wurden die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte von zwei Datenschnitten (vom 18.01.2021 und vom 04.05.2022) vorgelegt.

Studie BGB-3111-AU-003

Die nicht kontrollierte Phase I/II-Studie BGB-3111-AU-003 untersuchte Zanubrutinib bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Es wurden 20 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Marginalzonenlymphom in die Studie BGB-3111-AU-003 eingeschlossen.

Die Studie wurde von September 2014 bis März 2021 in insgesamt 24 Studienzentren in Asien, Europa Nordamerika, Australien und Neuseeland durchgeführt.

In Teil 1 der Studie (Dosisescalationsphase) erfolgte die Bestimmung der empfohlenen Zanubrutinib-Dosis für die Phase II. In Teil 2 (Dosisexpansionsphase) erfolgte die Bewertung

von Zanubrutinib in der empfohlenen Phase-II-Dosis bei verschiedenen histologischen Subtypen von B-Zell-Neoplasien.

Es wurden Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigem rezidiviertem oder refraktärem Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten, in die Studie BGB-3111-AU-003 eingeschlossen. 19 (95 %) der Patientinnen und Patienten hatten eine vorangegangene Rituximab-basierte Chemotherapie erhalten. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mindestens einen für eine Biopsie geeigneten Lymphknoten und einen ECOG-PS ≤ 2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Therapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten hatten sowie Patientinnen und Patienten, die eine andauernde Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor oder –Induktor erhielten.

Zanubrutinib wurde in Behandlungszyklen von 28 Tagen in einer Dosierung von 160 mg zweimal täglich oder 320 mg einmal täglich, oral in Kapselform bis zu einer Progression der Erkrankung oder bis zum Eintritt nicht akzeptabler Toxizität verabreicht.

Primärer Endpunkt des Teils 2 der Studie BGB-3111-AU-003 waren Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie für die Patientinnen und Patienten mit MZL die Gesamtansprechrate. Sekundäre Endpunkte waren die Mortalität sowie Endpunkte der Kategorie Morbidität.

Es wurden Auswertungen zum Datenschnitt vom 31.03.2021 vorgelegt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib bei Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, liegen Ergebnisse der einarmigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 vor.

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, 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 von Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, ist daher nicht belegt.

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 als potenziell unterschätzt erachtet werden.

Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers basiert auf Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Non-Hodgkin-Lymphomen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut (RKI). Ausgehend von einem Anteil von Marginalzonenlymphomen an allen Non-Hodgkin-Lymphomen von 5% - 15 % prognostiziert der pharmazeutische Unternehmer eine untere und eine obere Grenze der Fallzahl für das Jahr 2023. Zur Ermittlung des Anteils an Patientinnen und Patienten, für die eine Therapieindikation besteht, bezieht er sich auf Daten des MZL-Registers des Universitätsklinikums Ulm und geht davon aus, dass für 22% der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine „watch and wait“-Strategie angezeigt ist und im Umkehrschluss bei 78% der Patientinnen und Patienten ein behandlungsbedürftiges Marginalzonenlymphom vorliegt. Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben und eine weitere Therapie benötigen, stellt der pharmazeutische Unternehmer auf den Anteil der Personen mit Folgetherapie nach einer Anti-CD20-Vortherapie, basierend auf Daten des MZL-Registers, ab.

Die resultierende Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation wird als potenziell unterschätzt erachtet, da zum einen Patientinnen und Patienten, die vor dem betrachteten Zeitraum diagnostiziert wurden, nicht berücksichtigt wurden. Weiterhin wird der Anteilswert für die Patientinnen und Patienten, für die eine „watch and wait“-Strategie nicht infrage kommt, als potenziell unterschätzt erachtet, da er sich lediglich auf den initialen Zeitpunkt bezieht und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapieindikation mit der Zeit zunimmt. Weiterhin wurde die Therapiebedürftigkeit über den Beginn der Folgetherapie definiert. Das Anwendungsgebiet umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten, die trotz Therapiebedürftigkeit bisher keine Folgetherapie erhalten haben. Diese Patientinnen und Patienten wären für die Berechnung der oberen Grenze zu berücksichtigen gewesen.

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: 1. März 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom 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: 15. Mai 2023).

Behandlungsdauer:

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. Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg und sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich oder kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1,0	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes				
<i>Monotherapien</i>				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 21-Tage- Zyklus	17,4	2,0	34,8
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	17,4	1,0	17,4
	oder Tag 1 eines 28- Tage-Zyklus	13,0	1,0	13,0
Chlorambucil ¹	Tag 1 - 5 eines 28-Tages-Zyklus	13,0	5,0	65,0

1 Nickenig et al. (2006): German Low-Grade Lymphoma Study Group. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>				
Fludarabin	Tag 1-3 eines 28-Tage-Zyklus	4,0 – 8,0	3,0	12,0 – 24,0
Cyclophosphamid	Tag 1-3 eines 28-Tage-Zyklus	4,0 – 8,0	3,0	12,0 – 24,0
Mitoxantron	Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4,0 – 8,0	1,0	4,0 – 8,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4,0 – 8,0	1,0	4,0 – 8,0
<i>CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison) ²</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6,0	1,0	6,0
Doxorubicin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6,0	1,0	6,0
Vincristin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6,0	1,0	6,0
Prednisolon ³	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	6,0	5,0	30,0
<i>CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) ⁴</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8,0	1,0	8,0
Vincristin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8,0	1,0	8,0
Prednisolon ³	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	8,0	5,0	40,0

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Cancer. 2006 Sep 1;107(5):1014-22

² Flinn IW et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014 May 8;123(19):2944-52.

³ Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.

⁴ Sarkozy et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. J Clin Oncol. 2016 Aug 1;34(22):2575-82.

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

Für die Anwendung des R-FCM-Regimes bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab in der Off-Label-Indikation „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)“ werden in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie folgende Dosierungen angegeben: Fludarabin 25 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1-3, Cyclophosphamid 200 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1-3, Mitoxantron 8 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1 und Rituximab 375 mg/m² Körperoberfläche i.v. Tag 0. Dabei wird für das R-FCM-Regime eine Zyklusdauer von 28 Tagen mit einer Wiederholung von 4 -8 Zyklen zugrunde gelegt.

Bei Kombination von Rituximab und zytostatischer Chemotherapie wurde bei CLL-Patienten während des ersten Zyklus häufig ein - teilweise auch klinisch kritisches - Tumorlysesyndrom beobachtet. Deshalb wird auch bei Patienten mit anderen Formen des niedrig malignen NHL, insbesondere wenn Patienten eine hohe Tumormasse aufweisen, empfohlen, beim ersten Zyklus Rituximab am Tag 0 mindestens 24 Stunden vor Beginn der zytostatischen Chemotherapie zu verabreichen, um ein kritisches Tumorlysesyndrom rechtzeitig zu erkennen und nicht durch sofort anschließende Gabe zytostatischer Chemotherapie zu verstärken. Erst wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren, kann das Intervall zwischen Rituximab und zytostatischer Chemotherapie verkürzt werden und Rituximab an Tag 1 verabreicht werden. Beim R-FCM-Regime wird bei Patienten mit hoher Tumormasse empfohlen, beim ersten Zyklus kein Mitoxantron zu verabreichen, sondern Mitoxantron erst zu verabreichen, wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren.

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.

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	320 mg oder 160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapien</i>					
Bendamustin	120 mg /m ² = 228 mg	228 mg	2 x 25 mg	34,8	69,9 x 100 mg
			2 x 100 mg	34,8	69,9 x 25 mg

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cyclophosphamid	600 – 900 mg/m ² = 1140 - 1710 mg	1140 - 1710 mg	1 x 1000 mg + 1 x 200 mg – 1 x 1000 mg + 4 x 200 mg	17,4	17,4 x 1000 mg + 17,4 x 200 mg – 17,4 x 1000 mg + 69,9 x 200 mg
				13,0	13 x 1000 mg + 13 x 200 mg – 13 x 1000 mg + 52 x 200 mg
Chlorambucil ¹	3 x 3 mg/m ² = 3 x 5,7 mg = 17,1 mg	17,1 mg	9 x 2 mg	65,0	585 x 2 mg
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>					
Fludarabin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	12,0 – 24,0	12 x 50 mg – 24 x 50 mg
Cyclophosphamid	200 mg/m ² = 380 mg	380 mg	2 x 200 mg	12,0 – 24,0	24 x 200 mg – 48 x 200 mg
Mitoxantron	8 mg/m ² = 15,2 mg	15,2 mg	1 x 20 mg	4,0 – 8,0	4 x 20 mg – 8 x 20 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg 3 x 100 mg	4,0 – 8,0	4 x 500 mg + 12 x 100 mg – 8 x 500 mg + 24 x 100 mg
<i>CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)</i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1425 mg	1 425 mg	1 x 1000 mg + 1 x 500 mg	6,0	6 x 1000 mg + 6 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	6,0	6 x 100 mg
Vincristin	1,4 mg/m ² , max. 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	6,0	6 x 2 mg
Prednisolon ³	100 mg	100 mg	5 x 20 mg	30,0	150 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
<i>CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)</i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1425 mg	1 425 mg	1 x 1000 mg + 1 x 500 mg	6,0	6 x 1000 mg + 6 x 500 mg
Vincristin	1,4 mg/m ² , maximal 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	8,0	8 x 2 mg
Prednisolon ³	100 mg	100 mg	5 x 20 mg	40,0	200 x 20 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschri- ebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib 80 mg	120 HKP	5 995,07 €	2,00 €	581,30 €	5 411,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapien</i>					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	374,78 €	2,00 €	17,25 €	355,53 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 465,25 €	2,00 €	69,00 €	1 394,25 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	62,76 €	2,00 €	4,89 €	55,87 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	127,41 €	2,00 €	11,02 €	114,39 €
Chlorambucil 2 mg (+ Prednison)	50 FTA	37,73 €	2,00 €	2,51 €	33,22 €
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>					
Fludarabin 25 mg/ml	5 KII	550,82 €	2,00 €	25,60 €	523,22 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	62,76 €	2,00 €	4,89 €	55,87 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufschlagpreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Mitoxantron 20 mg/10 ml	1 IFK	235,54 €	2,00 €	10,64 €	222,90 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,07 €	2,00 €	69,93 €	676,14 €
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,48 €	2,00 €	350,68 €	3 286,80 €
<i>CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison) / CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)</i>					
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	127,41 €	2,00 €	11,02 €	114,39 €
Doxorubicin 100 mg	1 IFK	285,75 €	2,00 €	21,71 €	262,04 €
Vincristin 1 mg/ml	1 ILO	37,63 €	2,00 €	1,25 €	34,38 €
Prednisolon 20 mg	100 TAB	21,59 €	2,00 €	0,82 €	18,77 €
Prednisolon 20 mg	50 TAB	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2023

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. regelmäßige 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 Rituximab eingeleitet wird. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Hepatitis B im Beschluss dargestellt.

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 der Kombinationstherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>R-FCM vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>							
HBV-Diagnostik für Rituximab							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)		-			5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)		-			5,90 €	1,0	5,90 €
Prämedikation für Rituximab							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	4,0 – 8,0	31,72 € – 63,44 €
Paracetamol (500 mg – 1000 mg, p.o.)	10 TAB à 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0 – 8,0	2,68 € - 3,01 €
	10 TAB	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
	à 1000 mg						
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023

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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 25. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 2022 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 13. März 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2023 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 6. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. April 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	2. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	9. Mai 2023 30. Mai 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juni 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juni 2023

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 (neues Anwendungsgebiet:

Marginalzonenlymphom (MZL), nach mind. 1 Vortherapie mit Anti-CD20-Antikörper)

Vom 15. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 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 23. Mai 2023 (BAnz AT 03.07.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib gemäß dem Beschluss vom 15. Juni 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Zanubrutinib

Beschluss vom: 15. Juni 2023

In Kraft getreten am: 15. Juni 2023

BAnz AT 14.07.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Oktober 2022):

Eine Brukinsa-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023)

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin
- CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)
- CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)
- FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron) + Rituximab (bei Personen mit Resistenz auf CHOP)
- Chlorambucil
- Cyclophosphamid

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

ca. 590 – 1760 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: 1. März 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) mit mindestens einer vorherigen Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zanubrutinib	65 843,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes ¹ .	
<i>Monotherapien</i>	
Cyclophosphamid	320,48 € – 720,59 €
Chlorambucil	388,67 €
Bendamustin	24 356,94 €
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>	
Fludarabin	1 569,66 € - 2 616,10 €
Cyclophosphamid	111,74 € - 167,61 €
Mitoxantron	891,60 € - 1 783,20 €
Rituximab	10 630,44 € - 21 260,88 €
gesamt	13 203,44 € - 25 827,79 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45,80 € - 77,85 €
<i>CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)</i>	
Cyclophosphamid	187,55 €
Doxorubicin	1 572,24 €
Vincristin	206,28 €
Prednisolon	33,22 €
gesamt	1 999,29 €
<i>CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)</i>	
Cyclophosphamid	187,55 €

¹ Es wurden nur das für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoptionen dargestellt, wobei die Jahrestherapiekosten aufgrund individueller Therapieregime nicht konkret bezifferbar sind.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Vincristin	275,04 €
Prednisolon	37,54 €
gesamt	500,13 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Monotherapien</i>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	35	3500 €
Cyclophosphamid		100 €	1	13 - 18	1300€ – 1800 €
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	12 – 24	1200 € – 2400 €
Cyclophosphamid		100 €	3	12 – 24	1200 € – 2400 €
Mitoxantron		100 €	1	4 – 8	400 € – 800 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4 – 8	400 € – 800 €
<i>CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Doxorubicin		100 €	1	6	600 €
Vincristin		100 €	1	6	600 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8	800 €
Vincristin		100 €	1	8	800 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib zur Behandlung des Marginalzonenlymphoms eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juni 2023

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 Freitag, 14. Juli 2023
BAnz AT 14.07.2023 B3
Seite 1 von 4

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
(neues Anwendungsgebiet:
Marginalzonenlymphom (MZL), nach mind. 1 Vortherapie mit Anti-CD20-Antikörper)**

Vom 15. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 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 23. Mai 2023 (BAnz AT 03.07.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib gemäß dem Beschluss vom 15. Juni 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Zanubrutinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Oktober 2022):

Eine Brukinsa-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023)

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin
- CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)
- CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)
- FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron) + Rituximab (bei Personen mit Resistenz auf CHOP)
- Chlorambucil
- Cyclophosphamid

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (unter anderem Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

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 beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

ca. 590 bis 1 760 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: 1. März 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) mit mindestens einer vorherigen Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
--------------------------	--

Zu bewertendes Arzneimittel:

Zanubrutinib	65 843,20 €
--------------	-------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (unter anderem Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes¹.

Monotherapien

Cyclophosphamid	320,48 € – 720,59 €
Chlorambucil	388,67 €
Bendamustin	24 356,94 €

R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab), vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

Fludarabin	1 569,66 € – 2 616,10 €
Cyclophosphamid	111,74 € – 167,61 €

¹ Es wurden nur für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoptionen dargestellt, wobei die Jahrestherapiekosten aufgrund individueller Therapieregime nicht konkret bezifferbar sind.



Mitoxantron	891,60 € – 1 783,20 €
Rituximab	10 630,44 € – 21 260,88 €
gesamt	13 203,44 € – 25 827,79 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45,80 € – 77,85 €

CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)

Cyclophosphamid	187,55 €
Doxorubicin	1 572,24 €
Vincristin	206,28 €
Prednisolon	33,22 €
gesamt	1 999,29 €

CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)

Cyclophosphamid	187,55 €
Vincristin	275,04 €
Prednisolon	37,54 €
gesamt	500,13 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Monotherapien					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	35	3 500 €
Cyclophosphamid		100 €	1	13 – 18	1 300 € – 1 800 €
R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab), vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	12 – 24	1 200 € – 2 400 €
Cyclophosphamid		100 €	3	12 – 24	1 200 € – 2 400 €
Mitoxantron		100 €	1	4 – 8	400 € – 800 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4 – 8	400 € – 800 €
CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Doxorubicin		100 €	1	6	600 €
Vincristin		100 €	1	6	600 €
CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8	800 €
Vincristin		100 €	1	8	800 €



5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib zur Behandlung des Marginalzonenlymphoms eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 2022 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 2023 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Marginalzonenlymphom (MZL), na



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Marginalzonenlymphom (MZL), nach mind. 1 Vortherapie mit Anti-CD20-Antikörper)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-12-15-D-896)

Modul 1

(PDF 588,66 kB)

Modul 2

(PDF 449,10 kB)

Modul 3C

(PDF 2,25 MB)

Modul 4C

(PDF 2,45 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4C

(PDF 20,18 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,19 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Marginalzonenlymphom (MZL), na Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Zanubrutinib (Brukinsa):

Eine Brukinsa-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes

Stand der Information: Januar 2022

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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 494,00 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2023
 - Mündliche Anhörung: 02.05.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 **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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 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 **05.04.2023** 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 - 2022-12-15-D-896*). 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 am 02.05.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Marginalzonenlymphom (MZL), na
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.12.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 15.12.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 2. Mai 2023 um 11:59 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	05.04.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2023
DGHO	05.04.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.04.2023

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						
Herr Dr. Stross	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Rost	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Hülsmans	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Stolskij	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Buske	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Bluhmki	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	05.04.2023
Stellungnahme zu	Zanubrutinib/Brukinsa® IQWiG-Bericht - Nr. 1523 Projekt: A22-131 Version: 1.0 Stand: 13.03.2023 Veröffentlichung: 15.03.2023
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>Vorwort zur Stellungnahme</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die BeiGene Germany GmbH als örtlicher Vertreter der BeiGene Netherlands B.V. nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib für das Marginalzonenlymphom (MZL) nach mindestens einer Vortherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (IQWiG-Bericht - Nr. 1523), die am 15.03.2023 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde.</p> <p>Parallel wurden die Anwendungsgebiete der nicht vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) (IQWiG-Bericht - Nr. 1522) sowie der rezidierten und/oder refraktären (r/r) CLL (IQWiG-Bericht - Nr. 1521) bewertet.</p> <p>Die Zulassung für Zanubrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit MZL nach mindestens einer Vortherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper wurde am 28.10.2022 durch die Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) erteilt (1). Die BeiGene Germany GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel Zanubrutinib auf Grundlage einer für BeiGene Ireland Limited erteilten Zulassung.</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundlage der Zulassung von Zanubrutinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, bildeten die Daten der einarmigen, nicht-randomisierten, multizentrischen Phase II-Studie MAGNOLIA und Phase I/II-Studie BGB-3111-AU-003.</p> <p>Gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 15.02.2022 (Vorgangsnummer 2021-B-421) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt (2).</p> <p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet des MZL nach mindestens einer Vortherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper, wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 04.05.2022 der Studie MAGNOLIA sowie die Ergebnisse des Datenschnitts vom 31.03.2021 der Studie BGB-3111-AU-003 herangezogen.</p> <p>In der Studie MAGNOLIA wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem, behandlungsbedürftigem MZL mit mindestens einer vorangegangenen Anti-CD20-gerichteten Therapie eingeschlossen. Ziel der Studie MAGNOLIA war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Zanubrutinib bei Patienten mit r/r MZL zu untersuchen.</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Studie BGB-3111-AU-003 wurden erwachsene Patienten mit B-Zell-Malignitäten (u. a. mit behandlungsbedürftigem r/r MZL), mit mindestens einer vorangegangenen Therapielinie eingeschlossen. Die Studie BGB-3111-AU-003 besteht aus einer Dosis-Eskalationsphase zur Bestimmung der empfohlenen Phase II-Dosis sowie einer Dosis-Erweiterungsphase zur Bewertung der Phase II-Dosis von Zanubrutinib. Für das der Nutzenbewertung zugrunde liegende Dossier wurden ausschließlich bewertungsrelevante Ergebnisse der Dosis-Erweiterungsphase der BGB-3111-AU-003-Studie, in dem Patienten mit MZL eingeschlossen wurden, dargestellt.</p> <p>Insgesamt zeigten die Ergebnisse der Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit, dass Zanubrutinib ein langanhaltendes und tiefes Ansprechen bei guter Verträglichkeit gewährleistet. Aus methodischen Gründen lässt sich aufgrund der vorliegenden Evidenz formal kein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie ableiten. Jedoch zeigte ein deskriptiver Vergleich von Zanubrutinib gegenüber publizierten Studienergebnissen zu Ibrutinib und Acalabrutinib, dass Patienten die Zanubrutinib erhalten, besser auf die Therapie ansprechen. Das Gesamtansprechen unter Zanubrutinib (MAGNOLIA: 66,2 %; BGB-3111-AU-003: 85,0 %) war höher als unter Ibrutinib (58 %) oder Acalabrutinib (52,5 %) (3-5). Zudem zeigte sich im deskriptiven Vergleich gegenüber publizierten Daten zu Ibrutinib eine bessere Verträglichkeit von Zanubrutinib.</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unter Ibrutinib traten im Rahmen der einarmigen Phase II-Studie PCYC-1121, die Patienten mit r/r MZL einschloss, bei 8 % der Patienten ein Vorhofflimmern und bei 68 % der Patienten ein Blutungsereignis auf (3). Unter Zanubrutinib traten Unerwünschte Ereignisse (UE) des Vorhofflimmerns oder -flatterns (MAGNOLIA: 2,9 %; BGB-3111-AU-003: 0,0 %) oder Blutungsereignisse (MAGNOLIA: 41,2 %; BGB-3111-AU-003: 60,0 %) seltener bzw. gar nicht auf (5).</p> <p>Die begrenzte Auswahl an Therapieoptionen für das MZL und das Auftreten unerwünschter, teils schwerer Nebenwirkungen unter den derzeitigen Therapien, stellt eine große Herausforderung für den behandelten Arzt und eine hohe psychische und körperliche Belastung für den Patienten dar. Eine für das MZL spezifisch zugelassene, verträgliche und anhaltend wirksame Therapieoption mit der Chance einer langanhaltenden Remission bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität ist das Ziel für Patienten mit MZL. Die Behandlung mit Zanubrutinib kann diese Ziele realisieren und damit Patienten mit MZL, unabhängig vom Allgemeinzustand, bestehenden Komorbiditäten und dem bisherigen Krankheitsverlauf, bei guter Verträglichkeit eine wirksame Therapie bieten.</p> <p>Die BeiGene Germany GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und geht dabei insbesondere auf die folgenden Aspekte ein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Patientenrelevanter Nutzen von Zanubrutinib2. Datengrundlage der GKV-Zielpopulation	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

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. 1.13 Z.12ff S.1.14 Z.5ff	<p><u>1. Patientenrelevanter Nutzen von Zanubrutinib</u></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>Vorgelegte Daten für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet</i></p> <p><i>„In Übereinstimmung mit dem pU sind die Daten der beiden 1-armigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.“</i></p> <p><i>[...] „Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p> <p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p>	

Stellungnehmer: BeiGene

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>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung von Zanubrutinib zum Schluss, dass die vorgelegten Daten für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet sind.</p> <p>Die Zulassung für Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, basierte auf zwei einarmigen Phase II-Studien, die von der EMA aufgrund fehlender Therapieoptionen für einen möglichen Vergleichsarm als ausreichend für eine Zulassung angesehen wurden. Zudem wurde der bisher ungedeckte, hohe therapeutische Bedarf für das MZL und die Deckung durch Zanubrutinib von der EMA aufgrund eines signifikanten klinischen Nutzens im Vergleich zu bestehenden Therapien durch eine Verlängerung des Unterlagenschutzes um ein Jahr gewürdigt (6).</p> <p>In der Vergangenheit bestand ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf in der Behandlung des MZL, aufgrund von fehlenden, speziell für die Therapie des MZL zugelassenen Arzneimitteln in Deutschland. Die BeiGene Germany GmbH ist überzeugt, dass Zanubrutinib diese therapeutische Lücke für erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, schließt. Dies lässt sich wie folgt begründen:</p>	

Stellungnehmer: BeiGene

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>Zanubrutinib ist das einzig zugelassene Arzneimittel in Deutschland für Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20 Antikörper erhalten haben.</p> <p>In den zulassungsrelevanten Studien MAGNOLIA und BGB-311-AU-003 zeigte Zanubrutinib ein langanhaltendes und tiefes Ansprechen bei guter Verträglichkeit. Somit steht Zanubrutinib Patienten mit MZL unabhängig vom Allgemeinzustand, bestehenden Komorbiditäten und dem bisherigen Krankheitsverlauf, sowie für alle MZL-Subentitäten als eine wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung.</p> <p>Mit der Zulassung von Zanubrutinib für das MZL steht behandelnden Ärzten erstmalig eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, was eine erhebliche Entlastung in der Versorgung dieses Patientenkollektivs darstellt. In der Vergangenheit war die Behandlung von Patienten mit MZL aufgrund der geringen Anzahl an Therapiemöglichkeiten und der teils schweren Nebenwirkungen unter den derzeitigen Therapien mit großen Herausforderungen verbunden.</p>	<p>Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht</p>

Stellungnehmer: BeiGene

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>In der Gesamtschau ist durch die Zulassung, gepaart mit einem langanhaltenden und tiefen Ansprechen bei guter Verträglichkeit von einem hohen patientenrelevanten medizinischen Nutzen von Zanubrutinib auszugehen. Ein Zusatznutzen, im Sinne der Evidenzanforderungen des G-BA, kann jedoch aufgrund der vorliegenden Evidenz nicht belegt werden.</p>	<p>geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, nicht belegt ist.</p>
<p>S.II.8 Z.22ff; S.II.10 Tab. 2 Z.6ff</p>	<p><u>2. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</u></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p>[...] „Es liegen Unterschätzungen und Unsicherheiten vor, durch die die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau potenziell unterschätzt ist.“</p> <p>Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die vor dem vom pU betrachteten Zeitraum diagnostiziert wurden, 	

Stellungnehmer: BeiGene

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ein potenziell unterschätzter Anteilswert für „keine Watch-and-Wait-Strategie“ und</i> • <i>die generelle Einschränkung – statt nur für die untere Grenze – auf Patientinnen und Patienten, die nach einer Anti-CD20-Vortherapie eine Folgetherapie begonnen haben.“</i> <p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p> <p>Das IQWiG bewertet die Angaben der GKV-Zielpopulation in der Indikation MZL als rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, jedoch in dessen Größenordnung als potentiell unterschätzt.</p> <p>Im Allgemeinen ist die verfügbare Datenlage für die Darstellung der Inzidenz und Prävalenz des MZL stark limitiert. Insgesamt stehen nur vereinzelt Publikationen zur Verfügung, die für den deutschen Versorgungsmarkt herangezogen werden können. Aufgrund fehlender spezifischer epidemiologischer Daten zum MZL in Deutschland kann somit die Abbildung der MZL-Zielpopulation mit gewissen Unsicherheiten verbunden sein, die sowohl eine Über- als auch Unterschätzung der Patientenzahlen nach sich zieht.</p> <p>Über die öffentlich zugängliche Datenbank auf der Homepage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert-Koch Institutes (RKI) können Daten zu inzidenten Krebserkrankungen in Deutschland sowie Erkrankungs-, Sterbe- und Überlebensraten</p>	

Stellungnehmer: BeiGene

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>abgefragt werden. Grundsätzlich stehen Angaben zu Altersgruppen und Geschlecht zur Verfügung, die mittels ICD-10-<i>German Modification</i> (GM) Kodierung dokumentiert sind. Eine genaue Abfrage anhand der ICD-10-GM Kodierung für Patienten mit MZL ist über die Online-Datenbankabfrage des ZfKD oder mittels einer Krankenkassendatenanalyse jedoch nicht möglich. Aufgrund der verschiedenen MZL-Subentitäten wird das MZL durch mehrere ICD-10 Kodierungen beschrieben. ICD-10 C88.4 beschreibt die MZL-Subentität extranodales MZL des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom). Die Subentitäten des nodalen MZL (nMZL) und des splenischen MZL (sMZL) werden durch die ICD-10-GM Kodierung der kleinzelligen B-Zell-Lymphome C83.0 definiert, die jedoch auch das lymphoplasmazytische Lymphom und die nicht leukämische Variante der B-CLL einschließt (7).</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Zanubrutinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit MZL wurde auf verfügbare Quellen aus dem deutschen Versorgungsmarkt zurückgegriffen. Hierzu wurden Daten aus der Publikation von Knauf et al. sowie Daten des MZL-Registers des Universitätsklinikums Ulm herangezogen (8, 9), um die Zielpopulation bestmöglich abzubilden. Zur stetigen Verbesserung der Therapie der heterogenen Gruppe des MZL, sammelt das MZL-Register des Universitätsklinikums Ulm seit 2015 Patientendaten. Ziel dieser Registerstudie ist es, alle Patienten mit MZL in allen teilnehmenden Zentren in Deutschland (Stand Mai</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch als potenziell unterschätzt erachtet werden.</p> <p>Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers basiert auf Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Non-Hodgkin-Lymphomen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut (RKI). Ausgehend von einem Anteil von Marginalzonenlymphomen an allen Non-Hodgkin-Lymphomen von 5% - 15 % prognostiziert der pharmazeutische Unternehmer eine untere und eine obere Grenze der Fallzahl für das Jahr 2023. Zur Ermittlung des Anteils an Patientinnen und Patienten, für die eine Therapieindikation besteht, bezieht er sich auf Daten des MZL-Registers des Universitätsklinikums Ulm und geht davon aus, dass für 22% der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine „watch and wait“-Strategie angezeigt ist und im Umkehrschluss bei 78% der Patientinnen und Patienten ein behandlungsbedürftiges Marginalzonenlymphom vorliegt. Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben und eine weitere Therapie benötigen, stellt der pharmazeutische Unternehmer auf den Anteil der Personen mit Folgetherapie nach einer Anti-CD20-Vortherapie, basierend auf Daten des MZL-Registers, ab.</p>

Stellungnehmer: BeiGene

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>2020: 93 Zentren) prospektiv hinsichtlich der epidemiologischen Verteilung und der Behandlung zu dokumentieren (10). Die histologische Diagnose der eingeschlossenen Patienten mit MZL muss, gemäß Einschlusskriterien, durch einen spezialisierten Hämatopathologen gestellt bzw. referenzpathologisch bestätigt sein (11).</p> <p>Im Vergleich zu einer Abfrage der Datenbank des ZfKD basierend auf der ICD-10-GM Kodierung, welche keine genaue Zuordnung des MZL zulässt, liefert das MZL-Register des Universitätsklinikums Ulm spezifische Daten zur epidemiologischen Verteilung und Behandlung von Patienten mit MZL in Deutschland.</p> <p>Die BeiGene Germany GmbH vertritt daher die Meinung, dass die Datengrundlage in Form des MZL-Registers des Universitätsklinikums Ulm als valide Quelle anzusehen ist und es nach den Kenntnissen der BeiGene Germany GmbH zum aktuellen Zeitpunkt keine sachgerechten Alternativen zur Abbildung der GKV-Zielpopulation für die Indikation MZL gibt.</p> <p>Daher ist die Herleitung der GKV-Zielpopulation und deren Größenordnung als plausibel anzusehen.</p>	<p>Die resultierende Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation wird als potenziell unterschätzt erachtet, da zum einen Patientinnen und Patienten, die vor dem betrachteten Zeitraum diagnostiziert wurden, nicht berücksichtigt wurden. Weiterhin wird der Anteilswert für die Patientinnen und Patienten, für die eine „watch and wait“-Strategie nicht infrage kommt, als potenziell unterschätzt erachtet, da er sich lediglich auf den initialen Zeitpunkt bezieht und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapieindikation mit der Zeit zunimmt. Weiterhin wurde die Therapiebedürftigkeit über den Beginn der Folgetherapie definiert. Das Anwendungsgebiet umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten, die trotz Therapiebedürftigkeit bisher keine Folgetherapie erhalten haben. Diese Patientinnen und Patienten wären für die Berechnung der oberen Grenze zu berücksichtigen gewesen.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Commission (EC). COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 28.10.2022 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021)8595(final) for “Brukinsa - zanubrutinib”, a medicinal product for human use. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-421. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL). 2022.
3. Noy A, de Vos S, Coleman M, Martin P, Flowers CR, Thieblemont C, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv.* 2020;4(22):5773-84. Epub 2020/11/24.
4. Strati P, Coleman M, Champion R, Ma S, Patti C, Levy MY, et al. A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *British Journal of Haematology.* 2022;199(1):76-85.
5. BeiGene Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Zanubrutinib (Brukinsa®) Modul 4 C Behandlung erwachsener Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben. 2022 [Aufgerufen am: 22.03.2023]; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/909/>.
6. European Medicines agency (EMA). EMA/CHMP/765134/2022 Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation on the terms of the marketing authorisation. 2022.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2022 - Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet. 2022 [Aufgerufen am: 30.03.2023]; Abrufbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c81-c96.htm#C91>.
8. Knauf W, Abenhardt W, Koenigsmann M, Maintz C, Sandner R, Zahn MO, et al. Rare lymphomas in routine practice - Treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematological oncology.* 2021;39(3):313-25. Epub 2021/05/05.
9. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das MZL in Deutschland. 2022.
10. Universitätsklinikum Ulm. Klinische Forschung, Nationales MZoL-Register: Deutsches marginalzonen-Lymphom Register der GLA e.V.: 2023 [Aufgerufen am: 22.03.2023]; Abrufbar unter: <https://www.uniklinik-ulm.de/experimentelle-tumorforschung/klinische-forschung.html>.
11. German Lymphoma Alliance (GLA). Nationales Register für Marginalzonenlymphome. 2023 [Aufgerufen am: 22.03.2023]; Abrufbar unter: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/box.php?action=box.boilerplate.detail&site=register&boilerplatePk=EE5CBED1-9D86-514E-89E6-B1D768F0B4F8>.

5.2 Stellungnahme des vfa

Datum	05.04.2023
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 2023 eine Nutzenbewertung zu Zanubrutinib (Brukinsa) von BeiGene Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Zanubrutinib ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20- Antikörper erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patient:innenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes fest. Das IQWiG sieht auf Basis der zwei eingereichten einarmigen Studien einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da die Studien für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet seien. Dies deckt sich mit der Einschätzung des Herstellers, der daher keinen Zusatznutzen beansprucht hat.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</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</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im 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 allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:	

Literatur:

5.3 Stellungnahme der DGHO

Datum	5. April 2023
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist das vierte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®), diesmal zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem/refraktärem Marginalzonen-Lymphom (MZL). Zanubrutinib wird als Monotherapie bei Pat. angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie, darunter einem Anti-CD20-Antikörper, erhalten haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Zanubrutinib bei der CLL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Krankheitsverlaufs</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>						Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Krankheitsverlaufs	nicht belegt	-	nicht belegt	-
Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG																	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
-	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Krankheitsverlaufs	nicht belegt	-	nicht belegt	-																

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte ZVT beinhaltet den aktuellen Therapiestandard. • Basis von Zulassung und Nutzenbewertung sind zwei internationale, einarmige Studien. • Zanubrutinib führte zu Remissionsraten von 66 bzw. 85%. Der Median des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit war beim finalen Datenschnitt nicht erreicht. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 entsprach den Erfahrungen mit größeren Patientenkollektiven bei der chronischen lymphatischen Leukämie. <p>Bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem MZL besteht ein ungedeckter, medizinischer, aber vor allem ein ungedeckter „administrativer“ Bedarf: Eine relevante Anzahl von Arzneimitteln aus der Therapie indolenter B-Zell-Lymphome ist auch beim MZL wirksam, es liegen aber nur wenige Zulassungen vor. Das führt zu zeitaufwändigen Anträgen zur Kostenübernahme bei Off-Label-Use. Umso höher ist die Zulassung von Zanubrutinib in dieser Indikation einzuschätzen.</p> <p>Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels vergleichender Daten nicht möglich.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Marginalzonen-Lymphome gehören zu den reifzelligigen indolenten Non-Hodgkin Lymphomen. Nach der aktuellen Version der WHO-Klassifikation 2022 werden folgende Subgruppen unterschieden [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - extranodales Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (,mucosa-associated lymphatic tissue‘, MALT) - splenisches Marginalzonen-Lymphom - nodales Marginalzonen-Lymphom - neu: primär kutane lymphoproliferative Erkrankung der Marginalzone <p>Die Therapiekonzepte der Marginalzonen-Lymphome unterscheiden sich in der Primärtherapie z. B. vom follikulären Lymphom dadurch, dass insbesondere beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom lokale</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Maßnahmen wie die Strahlentherapie oder eine antibiotische Eradikationstherapie eine wichtige Rolle spielen [2-4].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>In fortgeschrittenen Stadien und im Rezidiv bildet die systemische Therapie den Standard. Wie beim folliculären Lymphom wird auch das fortgeschrittene Marginalzonen-Lymphom nur bei krankheitsassoziierten Symptomen behandelt [2-4]. Die Therapie erfolgt patientenindividuell nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen in Abhängigkeit von der Primärtherapie, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten. Die Rezidivtherapie folgt zumeist den Empfehlungen des folliculären Lymphoms.</p> <p>Diese sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erneute Rituximab/Chemotherapie im Rezidiv nach längerer (>2 Jahre) vorheriger Ansprechdauer [2-4] - Lenalidomid / Rituximab [10] im Off-Label-Use, zugelassen von der FDA. - Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Frührezidiv bei geeigneten Pat. [5-7] - Ibrutinib [8] im Off-Label-Use, zugelassen von der FDA - Idelalisib [9] im Off-Label-Use <p>Eine allogene Transplantation spielt beim rezidivierten Marginalzonen-Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option.</p> <p>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. Die empfohlene Dosis beträgt 320 mg täglich und ist entweder auf</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>einmal oder aufgeteilt in zwei Dosen (160 mg zweimal täglich) einzunehmen. Daten zu Zanubrutinib beim MZL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Zanubrutinib beim rezidierten/refraktären Marginalzonenlymphom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BGB-3111-AU-003, Dossier [11]</td> <td>r/r MZL, keine Vortherapie mit BTKi</td> <td>-</td> <td>Zanubrutinib</td> <td>20</td> <td>85,0</td> <td>n. e.</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>MAGNOLIA, Shadman et al. [12], Dossier</td> <td>r/r MZL, nach Vortherapie mit Anti-CD20 AK</td> <td>-</td> <td>Zanubrutinib</td> <td>68</td> <td>66,2⁶</td> <td>n. e.⁷</td> <td>n. e.</td> </tr> </tbody> </table>		Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵	BGB-3111-AU-003, Dossier [11]	r/r MZL, keine Vortherapie mit BTKi	-	Zanubrutinib	20	85,0	n. e.	n. e.	MAGNOLIA, Shadman et al. [12], Dossier	r/r MZL, nach Vortherapie mit Anti-CD20 AK	-	Zanubrutinib	68	66,2 ⁶	n. e. ⁷	n. e.	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵																				
BGB-3111-AU-003, Dossier [11]	r/r MZL, keine Vortherapie mit BTKi	-	Zanubrutinib	20	85,0	n. e.	n. e.																				
MAGNOLIA, Shadman et al. [12], Dossier	r/r MZL, nach Vortherapie mit Anti-CD20 AK	-	Zanubrutinib	68	66,2 ⁶	n. e. ⁷	n. e.																				
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Todesfallrate in %, beim Datenschnitt; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. e. – Median nicht erreicht;</p>																											

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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 (ZVT)</p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Therapieempfehlungen.</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis von Zulassung und Nutzenbewertung sind die internationale, einarmige Phase-I/II-Studie BGB-3111-AU-003 und die internationale, einarmige Phase-II-Studie MAGNOLIA zur Sicherheit und Wirksamkeit von Zanubrutinib. Deutsche Zentren waren nicht an den Studien beteiligt.</p> <p>Basis des Dossiers sind BGB-3111-AU-003 mit dem finalen Datenschnitt vom 31.März 2021 und von MAGNOLIA mit dem finalen Datenschnitt vom 4. Mai 2022.</p> <p>Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [11, 12].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studien nach 30 bzw. 60 Monaten nicht erreicht.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war in beiden Studien zum Zeitpunkt des medianen Datenschnitts nicht erreicht.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Sie lagen unter Zanubrutinib bei 66,2 bzw. 85,0.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurde in MAGNOLIA mittels der EQ-5D-VAS und des EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurde in der EQ-5D-VAS eine Verbesserung des Gesundheitszustands im intraindividuellen Vergleich zum Ausgangsbefund erreicht. Im EORTC QLQ-C30 zeigten sich in Zyklus 30 eine Verbesserung bei den Symptomskalen zu Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit sowie zu finanzieller Belastung. Bei Schmerz und Obstipation zeigte sich eine Verschlechterung.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	In BGB-3111-AU-003 wurden keine Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Report-Outcome erfasst.	
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug 39,7%. Häufigste schwere unerwünschte Ereignisse waren Neutropenie (10,3%), Thrombozytopenie (4,4%), COVID-19 Pneumonie (4,4%), Diarrhoe (2,9%), Fieber (2,9%) und Pneumonie (2,9%). Häufigste Nebenwirkung aller Schweregrad war Diarrhoe (22,1%).</p> <p>Vorhofflimmern trat bei 2 Patienten, eine arterielle Hypertonie im Grad 3 bei einem Patienten auf. 4 Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	<p>5. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist kurz und deskriptiv. Er wurde ohne Patientenbeteiligung und ohne fachärztliche Expertise erstellt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem MZL besteht ein großer, ungedeckter medizinischer wie auch „administrativer“ Bedarf. Das soll ausdrücken, dass eine relevante Zahl von Arzneimitteln aus der Therapie indolenter B-Zell-Lymphome auch beim MZL wirksam ist, es aber nur wenige zugelassene Arzneimittel gibt. Umso höher ist die Zulassung von Zanubrutinib in dieser Indikation einzuschätzen.</p> <p>Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p>Leider wurde die Studie ohne Kontrollarm durchgeführt. Das ist bedauerlich, insbesondere weil viele der betroffenen Pat. symptomatisch sind. Die Rückbildung belastender Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität wären geeignete Endpunkte, die auch in einem überschaubaren Zeitraum erfasst und ausgewertet werden könnten.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im Vordergrund der Nebenwirkungen steht die Diarrhoe, analog zu den Erfahrungen mit anderen BTK-Inhibitoren. Hier besteht inzwischen viel Erfahrung in der Versorgung, so dass Schweregrade 3/4 (fast) nicht mehr auftreten.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Das vereinzelte Auftreten von Vorhofflimmern und arterieller Hypertonie ist in einem Patientenkollektiv mit einem Altersmedian von 70 Jahren nicht ungewöhnlich. Da hier aber die Frage eines Substanzklassen-Effektes im Raum steht, müssen diese Pat. langfristig beobachtet werden.</p> <p>Bei der Therapie mit Zanubrutinib sind klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen über CYP3A and CYP2C19 zu beachten.</p> <p>Zanubrutinib ist eine hochwirksame Therapie bei Pat. mit r/r MZL.</p>	<p>Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022 DOI: 10.1182/blood.2022015851.
2. Buske C et al.: Nodales Marginalzonen-Lymphom, November 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nodales-marginalzonen-lymphom/@@guideline/html/index.html>
3. Raderer M et al.: Extranodales Marginalzonen-Lymphom, Januar 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/extranodales-marginalzonen-lymphom-malt-lymphom/@@guideline/html/index.html>
4. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2022; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>
5. 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)
6. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica 98: 1014-1021, 2013. DOI: [10.3324/haematol.2013.084723](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.084723)
7. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al.: Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant 24:1172-1179, 2018. DOI: [10.1016/j.bbmt.2018.03.022](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.022)
8. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW et al.: Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. Biol Blood Marrow Transplant 24:1163-1171, 2018. DOI: [10.1016/j.bbmt.2017.12.771](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.771)
9. Noy A, de Vos S, Coleman M, et al.: Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. Blood Adv 4:5773-5784, 2020. DOI:[10.1182/bloodadvances.2020003121](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003121)
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. Opat S, Tedeschi A, Linton K et al.: The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. Clin Cancer Res 27:6323-6332, 2021. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-21-1704](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1704)

12. Shatman M, Flinn IW, Levy MY et al.: Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. *Lancet Haematol* 10:e35-e45, 2023. DOI: [10.1016/S2352-3026\(22\)00320-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00320-9)

5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	5. April 2023
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa); Marginalzonenlymphom (MZL) nach mind. 1 Vortherapie mit Anti-CD20-Antikörper Vorgangsnummer: 2022-12-15-D-896
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Behandlung des MZL besteht ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf. Vor der Zulassung von Zanubrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet gab es in Deutschland keine speziell für die Behandlung des MZL zugelassenen Therapieoptionen. Die Auswahl in Therapieoptionen für Patient:innen mit MZL ist entsprechend begrenzt und es existieren keine standardisierten Therapieempfehlungen [1;2].</p> <p>Derzeit verstirbt ca. ein Drittel der Patient:innen mit MZL innerhalb von fünf Jahren nach Beginn der Therapie. Zudem ist die Lebensqualität der Patient:innen stark eingeschränkt und die teils schweren Nebenwirkungen der derzeitigen Therapien sind für die Patient:innen sehr belastend [3; 4; 5].</p> <p>Mit Zanubrutinib steht Patient:innen mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, eine für alle MZL-Subtypen zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die dazu beitragen kann den therapeutischen Bedarf für diese Patient:innen zu decken [6].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
IQWiG Seite I.6	<p>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA bestimmt für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab; CHOP + Rituximab; CVP + Rituximab; FCM + Rituximab; Chlorambucil ± Rituximab; Cyclophosphamid ± Rituximab; Lenalidomid + Rituximab; Rituximab-Monotherapie; Idelalisib; Ibrutinib.</p> <p>BMS weist darauf hin, dass die autologe sowie allogene Stammzelltransplantation ebenfalls eine mögliche Therapiealternative für Patient:innen im Anwendungsgebiet darstellen können. In der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V bei Zanubrutinib weist auch die Deutsche Gesellschaft für</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) explizit darauf hin, dass für geeignete Patient:innen mit Frührezidiven eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine Therapieoption darstellt und die allogene Stammzelltransplantation, zwar eine nachgeordnete Rolle spielt, aber dennoch eine Option darstellt [7].	Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht und zudem eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib nicht angezeigt ist.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Extranodales Marginalzonen- Lymphom (MALT LYMPHOM), 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/extranodales-marginalzonen-lymphom-malt-lymphom/@@guideline/html/index.html>, Zugriff am 03.04.2023
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Nodales Marginalzonen Lymphom, 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nodales-marginalzonen-lymphom/@@guideline/html/index.html>, Zugriff am 03.04.2023
3. Knauf et al. Rare lymphomas in routine practice - Treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms, 2021. Hematological oncology. 2021;39(3):313-25
4. Zucca et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy, 2017. J Clin Oncol. 2017;35(17):1905- 12.
5. Brown et al. A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas, 2009. Br J Haematol. 2009;145(6):741-8
6. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib), 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_de.pdf, Zugriff am 03.04.2023
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vorgang: 2021-B-421 Zanubrutinib, 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6298/2022-12-15_Informationen-zVT_Zanubrutinib_D-896.pdf, Zugriff am 03.04.2023

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Zanubrutinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 2. Mai 2023

von 11:59 Uhr bis 12:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (BeiGene)**:

Herr Dr. Stross

Frau Rost

Frau Dr. Hülsmans

Herr Stolskij

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly)**:

Frau Dr. Khageh Hosseini

Frau Dr. Bocuk

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Herr Dr. Groten

Frau Dr. Pfitzer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Herr Dr. Bluhmki

Frau Pedretti

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH (Janssen-Cilag)**:

Frau Nejad-Asgari

Frau Theisen

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)**:

Herr PD Dr. Fetscher

Herr Dr. Spehn

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

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu unserer Anhörung zu Zanubrutinib. Es geht um drei Anwendungsgebiete, die wir jetzt gemeinsam erörtern. Das sind zum einen das Dossier 895, Anwendungsgebiet A, die Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, zum anderen das Anwendungsgebiet B – das ist das Dossier 903, die Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer CLL – und schließlich das Anwendungsgebiet C, das Dossier 896, die Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Als Basis haben wir zwei Dossierbewertungen des IQWiG vom 10. März dieses Jahres und zudem eine vom 13. März. Zu den einzelnen Dossiers haben beim Anwendungsgebiet A natürlich der pharmazeutische Unternehmer BeiGene Germany GmbH, dann MSD Sharp & Dohme, Lilly, Janssen-Cilag und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Stellung genommen. Beim Anwendungsgebiet B haben neben dem pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Stellung genommen Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, MSD Sharp & Dohme und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Beim Anwendungsgebiet C haben neben BeiGene Germany als pharmazeutischer Unternehmer die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie als Fachgesellschaft, Bristol-Myers Squibb als pharmazeutischer Unternehmer und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich rufe jetzt alle gemeldeten Teilnehmer auf und würde dann dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen – Sie können das entweder getrennt oder gesammelt machen –, und danach würden wir die drei Anwendungsgebiete in Fragenkomplexen auseinanderzufieseln versuchen, damit es nicht zu sehr durcheinandergeht.

Für den pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany sind Herr Dr. Stross, Frau Rost, Frau Dr. Hülsmans und Herr Stolskij zugeschaltet, für die DGHO Herr Professor Wörmann, während Herr Professor Buske und auch Herr Professor Schetelig nicht zugeschaltet sind. Zugeschaltet ist weiter Herr Professor Wendtner. Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist Herr Privatdozent Dr. Fetscher nicht zugeschaltet, während Herr Dr. Spehn zugeschaltet ist.

(Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Herr Fetscher wollte teilnehmen!
Ich weiß nicht, was ihn aufgehalten hat! Er wird dazustoßen!)

– Okay, alles klar. – Für Lilly Deutschland GmbH sind Frau Dr. Khageh Hosseini und Frau Dr. Bocuk zugeschaltet, für MSD Herr Dr. Groten und Frau Dr. Pfitzer, für Bristol Herr Dr. Bluhmki und Frau Pedretti, für Janssen Frau Nejad-Asgari und Frau Theisen und für den vfa Herr Bussilliat. – Ich frage noch einmal: Herr Professor Buske, DGHO?

(Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ja, ich bin jetzt da! Jetzt hat es geklappt!)

– Wunderbar. – Und Herr Professor Schetelig fehlt immer noch?

(Herr Prof. Dr. Schetelig: Ich bin mittlerweile auch da!)

– Wunderbar. Dann fragen wir noch mal nach Herrn Fetscher. – Herr Fetscher ist auch da; dann sind wir ja alle versammelt.

Jetzt gebe ich dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Sie können sich aussuchen, ob Sie es getrennt nach Anwendungsgebieten machen oder ob Sie die komplette Tour de raison machen. Wir werden dann auf alle Fälle die einzelnen Anwendungsgebiete aufrufen. – Bitte schön, Herr Stolskij, Sie haben das Wort.

Herr Stolskij (BeiGene): Sehr geehrter Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich werde das Eingangsstatement für alle Indikationen in einem Rutsch machen. Bevor ich das tue, bitte ich mein Team, sich kurz vorzustellen.

Frau Dr. Hülsmans (BeiGene): Mein Name ist Angelika Hülsmans. Ich arbeite in der Abteilung Medical Affairs, und ich bin für den medizinischen Inhalt des Dossiers zuständig gewesen.

Frau Rost (BeiGene): Mein Name ist Monika Rost, Firma BeiGene. Ich werde Ihnen für die Fragen zur statistischen Methodik zur Verfügung stehen.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Guten Tag! Mein Name ist Leonhard Stross. Ich bin Director Customer Agent bei BeiGene und freue mich auf den heutigen Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Stolskij, bitte schön.

Herr Stolskij: Mein Name ist Alexander Stolskij, und ich leite seit einigen Monaten den Bereich Market Access bei BeiGene Deutschland.

Wir haben im Dezember drei Nutzendossiers eingereicht, einmal Zanubrutinib beim MZL. Die bewertete Studie heißt MAGNOLIA; das war eine einarmige offene Phase-II-Studie mit 68 Patienten. Zwei weitere Dossiers haben wir für Zanubrutinib in der Erst- und der Zweitlinie bei der CLL eingereicht. Hierzu haben wir zwei Studien vorgelegt. In der Erstlinie war das die SEQUOIA-Studie, eine randomisierte Phase-III-Studie mit 740 Patienten, und für die Zweitlinie war es die ALPINE-Studie, eine ebenfalls randomisierte Phase-III-Studie mit 652 Patienten.

Ich werde nun auf zwei Fragen eingehen, zum einen auf die Frage: „Wie ist der therapeutische Bedarf?“, und zum anderen auf die Frage: „Kann Zanubrutinib diesen Bedarf decken?“

Zum ersten Punkt, dem therapeutischen Bedarf. Zanubrutinib ist die einzig spezifisch zugelassene Therapieoption für Patienten mit MZL in der zweiten Linie. Dementsprechend ist der Bedarf per definitionem sehr hoch. Für die CLL gibt es in der Erst- wie auch der Zweitlinie verschiedene Therapieoptionen. Laut Onkopedia ist die CLL-Therapie zurzeit in einem Wandel. Anstelle des früheren Standards der Chemoimmuntherapie werden zunehmend gezielte Inhibitoren eingesetzt. Die optimalen Kombinationen und Sequenzen der verschiedenen aktuell zur Verfügung stehenden CLL-Therapeutika sind noch nicht etabliert. Gleichwohl ist Zanubrutinib bereits kurz nach Zulassung in der Leitlinie enthalten und auch empfohlen.

Beiden Erkrankungen ist gemein, dass sie nach wie vor nicht heilbar sind. Es geht heute primär darum, die Krankheiten zu kontrollieren. Das heißt, das Ziel ist die Linderung der Symptome und die Vermeidung neuer Symptome, und dies bei möglichst hoher Lebensqualität.

Neben mangelnder Wirksamkeit spielt bei den indolenten Erkrankungen häufig auch die Verträglichkeit eine große Rolle. Wir sehen bei allen therapeutischen Optionen ein breites Spektrum an Nebenwirkungen. Besonders hervorzuheben sind hier sicherlich kardiale Nebenwirkungen, die häufig zum Abbruch der Therapie führen bzw. die in seltenen Fällen leider auch zum Tod führen können. Aus Sicht von Arzt und Patient ist daher die Aussage angemessen, dass bei beiden Erkrankungen nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf besteht.

Und damit kommen wir zu meiner zweiten Frage: Kann Zanubrutinib diesen ungedeckten Bedarf decken? Bei der Indikation MZL ist das Evidenzlevel aufgrund der Seltenheit der Erkrankung insgesamt sehr niedrig. Spezifische Zulassungen und positive Evidenz existierten bisher für die Zweitlinie nicht. Die MAGNOLIA-Studie setzt genau hier an und zeigt zum ersten Mal die Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffs in dieser Indikation. Dementsprechend hat die EMA die Zulassung erteilt und den Unterlagenschutz zusätzlich um ein Jahr verlängert. Die EMA begründet dies mit dem signifikanten Nutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu den existierenden Therapien. Zanubrutinib wirkt, es ist sicher und dementsprechend eine wichtige Therapieoption für MZL-Patienten in der zweiten Linie, denen bisher keine evidenzbasierten Alternativen zur Verfügung standen.

Und abschließend: Kann Zanubrutinib den bisher ungedeckten Bedarf bei der CLL decken? Lassen Sie mich an dieser Stelle das IQWiG zitieren:

Mit Zanubrutinib wird die Behandlung einer der häufigsten Formen der Leukämie deutlich verbessert.

Dem stimmen wir vollumfänglich zu.

Warum? Wir haben ein sehr umfangreiches Datenpaket vorgelegt, und die beiden pivotalen Studien ALPINE und SEQUOIA bestätigen die Wirksamkeit und auch die Verträglichkeit von Zanubrutinib, unabhängig vom jeweiligen Therapiesetting. Bei vielen anderen Therapien muss eine bessere Wirksamkeit durch eine höhere Toxizität erkaufte werden, was hier gerade nicht der Fall ist. Wir sehen bei allen Nutzendimensionen – der Mortalität, der Morbidität, der Lebensqualität und auch den Nebenwirkungen – gleich gerichtete positive Effekte gegenüber beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien. Diese Effekte sehen wir auch schon zu einem frühen Zeitpunkt in den Studien, was gerade bei indolenten Erkrankungen eine hohe Aussagekraft hat.

Das Ziel der Entwicklung von Zanubrutinib war eine echte Innovation, die die Therapie wieder einen Schritt nach vorne bringt. Wir bei BeiGene sind der festen Überzeugung, dass uns das gelungen ist. – Ich hoffe, Ihnen mit meinen Ausführungen einen guten Überblick gegeben zu haben, und freue mich nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Stolskij. – Meine ersten Fragen beziehen sich zunächst einmal im allgemeinen Teil auf die Dossiers 895 und 903 – das sind die beiden Anwendungsgebiete A und B – und geht hier an die Kliniker: Wir sehen mit Zanubrutinib neben Ibrutinib und Acalabrutinib einen weiteren BTK-Inhibitor, den wir jetzt für die Behandlung von CLL-Patienten zur Verfügung haben. Wie schätzen Sie den Stellenwert von Zanubrutinib im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen ein? Gibt es irgendwie Kriterien, wonach hier eine Auswahl getroffen werden kann? Welchen Stellenwert hat die Immunchemotherapie bei der Behandlung der CLL? Welche Patientengruppen benötigen in der Therapiekaskade weiterhin die Option einer Immunchemotherapie? Das ist eine geläufige Fragestellung für die allgemeinen CLL-Bewertungen.

Dann zur Erstlinie. Bezogen auf die Studie, die wir hier bei der nicht vorbehandelten CLL gesehen haben, kritisieren Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen insbesondere den gewählten Komparator Bendamustin in Kombination mit Rituximab. Welchen Stellenwert haben die Chemoimmuntherapien aktuell noch für die Behandlung der CLL – das hatten wir auch oben schon im allgemeinen Teil –, und wie sind aus Ihrer Sicht die Ergebnisse der Studie vor diesem Hintergrund einzuordnen? Das ist, glaube ich, die entscheidende Frage.

Wer kann dazu etwas sagen? DGHO, AkdÄ, wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin ganz kurz: Von den Aufteilungen bei uns sind Herr Wendtner und Herr Schetelig die beiden CLL-Cracks, und Herr Buske ist für das Marginalzonenlymphom der Erstautor der Leitlinie. Deswegen wollte ich Herrn Wendtner eigentlich anschubsen; aber da hat er sich schon gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann kommt einer der CLL-Cracks. – Bitte schön, Herr Wendtner. Jetzt geben Sie aber auch alles.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Jetzt muss ich alles geben; so ist es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wenn Sie schon als Crack angekündigt werden.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich versuche es mal. – Die wesentliche Frage, die Sie stellten, Herr Professor Hecken, betraf zum einen den Stellenwert der Chemoimmuntherapie bei der CLL. Wir haben uns in der Onkopedia-Leitlinie in der Neuauflage von Januar 2023 im Konsens dafür entschieden, die Chemoimmuntherapie aus dem Flow-Schema

herauszunehmen, sowohl in der Erstlinie als auch im Rezidiv. Das heißt, sie spielt nur noch eine vernachlässigbare Rolle. Die Chemoimmuntherapie würde nur auf Individualbasis noch zum Zuge kommen; ansonsten besteht die Therapie aus den neuen Substanzen.

Die Frage, die Sie dann weiter stellen, lautet: Was ist die Indikation für Zanubrutinib? Lassen Sie mich kurz erwähnen: Zanubrutinib als BTK-Inhibitor würden wir auch entsprechend dem Flussschema in der Erstlinientherapie – darauf möchte ich mich zunächst beschränken – primär bei intermediären als auch Hochrisikopatienten als bevorzugte Therapieoption führen. Das heißt, bei Patienten mit unmutiertem IGHV-Status würden wir in der Mehrheit für eine kontinuierliche Therapie mit einem BTK-Inhibitor votieren, und unstrittig würden bei Höchstisiko – sprich: bei TP53-Aberration, also 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation – BTK-Inhibitoren auch favorisiert empfohlen werden.

Was ist nun der Stellenwert von Zanubrutinib im Vergleich zu den bereits im Markt befindlichen BTK-Inhibitoren? Sie hatten es erwähnt: Acalabrutinib und Ibrutinib sind die beiden in Deutschland verfügbaren BTK-Inhibitoren. Wir sagen, dass Zanubrutinib im Prinzip mit Acalabrutinib primär sozusagen als Zweitgenerations-BTK-Inhibitor favorisiert wird.

Ibrutinib haben wir noch nicht wie die Amerikaner aus der Empfehlung herausgenommen, aber ein wenig nachgeordnet gelistet, auch in der deutschen Onkopedia-Leitlinie. Warum? Weil es zumindest im Rezidiv sowohl in der ALPINE-Studie als auch, was Acalabrutinib angeht, in der ELEVATE-RR-Studie ein höheres kardiotoxisches Profil für Ibrutinib gab, was signifikant war. Insofern ist Zanubrutinib mit Acalabrutinib als primäre Option in der Erstlinie für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status und TP53-Aberration zu sehen. – Das wäre mein Statement zur CLL, zur Erstlinie, zu Zanubrutinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Spehn, AkdÄ.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): In der AKdÄ-Gruppe sehen wir die Indikation für Brutonkinase-Inhibitoren und für BCL-Inhibitoren bei Patienten mit Rezidiv genauso. Da ist eine Chemoimmuntherapie auch nach unserer Meinung nicht mehr indiziert, Ausnahmen mal außen vor.

Bei der hier in der 895er-Studie angesprochenen Gruppe handelt es sich aber um Patienten mit einem guten Risiko, Patienten ohne auch nur einen der genetischen Hochrisikofaktoren. Bei dieser Patientengruppe besteht eine schon von vornherein bessere Prognose als bei den Mittelrisikofaktoren – das ist klar –, und eine Chemoimmuntherapie schnitt bis jetzt in den Vergleichen mit Brutonkinase-Inhibitor nicht schlechter ab. Also, es gibt keine uns bekannte Studie, die bei Niedrigrisikopatienten einen Überlebensvorteil oder einen Morbiditätsvorteil gegenüber einer Chemoimmuntherapie nachgewiesen hat.

In der jetzt vorliegenden Studie fällt sogar auf, dass selbst das progressionsfreie Überleben bei diesen Niedrigrisikopatienten unter dem Brutonkinase-Inhibitor Zanubrutinib nicht signifikant besser ist als das unter Bendamustin/Rituximab. Von daher sehen wir die Beschränkung der Chemoimmuntherapie und den Umstand, dass sie eben aus den Leitlinien praktisch herausgenommen worden ist, kritisch. Ich darf auch darauf hinweisen, dass sie in den amerikanischen NCCN-Leitlinien durchaus stehen, wenn auch mit einer 2a- anstatt einer 1-Empfehlung, und dass sie auch bei der ESMO drinstehen und nicht mehr herausgenommen werden. Wir sind da mehr auf Seiten von NCCN und ESMO.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich darf Herrn Spehn direkt antworten. Es gibt einen direkten Vergleich in der E1912-Studie zwischen einem sehr viel stärkeren Chemoimmuntherapieregime, nämlich Fludara-Cyclo-Rituximab, das FCR-Schema, gegen Ibrutinib, in diesem Fall mit Rituximab, und selbst bei der Niedrigrisikogruppe, auf die Sie ja anspielen, also Patienten mit einem mutierten IGHV-Status, konnte jetzt nach einer längeren Beobachtungsphase zumindest ein PFS-Vorteil belegt werden; das progressionsfreie Überleben war also für diese Patienten besser.

Wenn wir jetzt den Analogieschluss ziehen, dass Ibrutinib auf keinen Fall dem Zanubrutinib überlegen ist – denn wir könnten aus der ALPINE-Studie den Schluss ziehen, dass Zanubrutinib sogar ein besseres PFS nach sich zieht –, dann würde man in der Logik natürlich auch davon ausgehen, dass Zanubrutinib sogar besser sein könnte als FCR, auch wenn das formal so nicht belegt ist. Aber was ich sagen möchte: BTK-Inhibitoren sind selbst bei Bestrisiko, nämlich mutiertem IGHV-Status, der aggressivsten Chemoimmuntherapie, die wir kennen, nämlich FCR, bezüglich PFS überlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, Sie haben sich noch mal gemeldet, oder ist das noch die alte Hand? – Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, das ist noch die alte Hand. – Nach PFS ja, aber nicht nach Gesamtüberleben, und das ist entscheidend, ebenso die Morbidität und die Lebensqualität. Da ist dieser Vorteil eben nicht nachgewiesen. PFS ja; über das andere können wir vielleicht nachher reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wendtner, bitte. Jetzt haben wir hier die Competition.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Kurze Response zu Herrn Spehn: Ein Overall Survival Benefit wurde für die Gesamtstudie E1912 gerade publiziert. Wir gehen davon aus – das bleibt spekulativ –, dass wir mit längerer Beobachtung auch für mutierte Patienten natürlich irgendwann einen Überlebensvorteil erreichen werden. Natürlich werden wir dafür noch mehrere Jahre warten. Aber für die Gesamtstudie ist ein OS-Vorteil bereits gezeigt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es geht hier meines Wissens um die mutierten IGHV-Patienten. Also, das ist für das Verfahren, was wir jetzt hier besprechen, eigentlich nicht wirklich wertvoll. Wir reden von dieser Gruppe mit gutem Risiko, und für die ist nichts an Überlebensvorteil nachgewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich habe ich zu dem von Herrn Wendtner Gesagten nichts hinzuzufügen.

Ein kurzer Punkt für uns ist noch Folgendes: Bendamustin/Rituximab, obwohl es die schwächere Immunchemokombination ist, hat signifikant mehr schwere Nebenwirkungen als Zanubrutinib, zumindest in der Studie, die wir hier diskutieren. Das ist nicht der Hauptpunkt, ist aber schon relevant bei dieser Gruppe von Patienten, mit dem kleinen Addendum noch, dass wir Rituximab gerade in den letzten drei Jahren etwas zurückhaltend eingesetzt haben, weil das Non-Impfresponder waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Dr. Stross vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Damit die Cracks einmal kurz durchschnaufen können, würde ich das Gesagte gern noch mit zwei Punkten ergänzen.

Der eine Punkt ist, dass wir natürlich in der SEQUOIA-Studie auch patientenrelevante Vorteile bei der Sicherheit zeigen, insbesondere weil wir zwei Analysen vorgelegt haben, zum einen die behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse und zum anderen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg bis zum Progress. Wir sehen in beiden Auswertungen eben doch deutliche Vorteile in der Sicherheit, auch gegenüber Bendamustin/Rituximab.

Der zweite unseres Erachtens ebenfalls erwähnenswerte Punkt ist, dass die europäische Zulassungsbehörde in ihrem öffentlichen Bewertungsbericht festgestellt hat, dass sie die ALPINE-Studie auch als auf die First Line oder auf die Erstlinie übertragbar ansieht. Wir neigen natürlich immer dazu, das Ganze in Linien zu zergliedern. Die EMA hat festgestellt, dadurch, dass ja auch Ibrutinib in der Erstlinie eine wichtige Rolle spiele, könne man die Ergebnisse von

ALPINE und die dort gezeigten Vorteile von Zanubrutinib eben auch für die Erstlinie annehmen.

Wir haben noch eine supportive Studie, die AU-003, die auch zeigt, dass der Effekt von Zanubrutinib in der Erstlinie eher noch stärker wird. Das Ganze sage ich nur, um den Punkt, den Herr Professor Wendtner eben gemacht hat, nochmals zu unterstreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Da Sie die nachgereichten Analysen zu den Nebenwirkungen in der Studie SEQUOIA gerade schon angesprochen haben, Herr Stross, hätten wir dazu noch eine Nachfrage, und ich würde es gern kurz erläutern.

Wir sind im Anwendungsgebiet A, Erstlinie, Studie SEQUOIA, Zanubrutinib vs. Bendamustin/Rituximab, und wir haben hier die Situation einer Dauertherapie mit Zanubrutinib vs. einer zeitlich begrenzten Therapie mit Bendamustin/Rituximab, das über sechs Zyklen gegeben wird. Im Dossier lagen uns Auswertungen zu den UEs vor, die jeweils bis Ende der Behandlung plus 30 bzw. 90 Tage gingen.

Das hatte zur Folge, dass wir hier deutlich unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den beiden Armen hatten, wir mussten Ereigniszeitanalysen heranziehen, und wir haben ab circa Monat 8 im Vergleichsarm überhaupt keine Beobachtungen mehr gehabt, sodass wir im Prinzip, wie wir es auch beschrieben haben, keine Aussagen über den Zeitraum treffen konnten, der über 8 Monate hinausgeht. Unsere Zusatznutzenaussage hat sich aber maßgeblich darauf gestützt, dass Zanubrutinib Vorteile bei den Nebenwirkungen hat.

Dann ist aus den Studienunterlagen aber deutlich geworden, dass die Nebenwirkungen weiter beobachtet wurden, was ja genau das ist, was uns hier in dieser Situation interessiert, und zwar wurden sie gemäß Protokoll bis Ende der Behandlung oder bis zum Progress beobachtet, je nachdem, was später auftrat. Das heißt, hier wurden auch Beobachtungen gemacht, die deutlich über das Behandlungsende hinausgegangen sind. Diese Auswertungen lagen im Dossier nicht vor, aber Sie haben jetzt mit der Stellungnahme neue Auswertungen hierzu nachgereicht.

Da setzt jetzt meine Frage an, denn diese Auswertungen haben bei uns einige Fragezeichen in den Köpfen ausgelöst bzw. passen aus unserer Sicht nicht richtig zusammen. Wir haben einmal neue Angaben zu den Beobachtungszeiten für die Nebenwirkungen bekommen – die sind jetzt in beiden Studienarmen sehr vergleichbar, ungefähr bei 36 Monaten im Median, sehr ähnlich sowohl im Zanubrutinib- als auch im Bendamustin/Rituximab-Arm –, aber wir haben Auswertungen zu den Ereigniszeitanalysen mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven bekommen, die gar nicht dazu passen.

Also, ich sage mal ein Beispiel: Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist es so, dass zu Monat 6 noch 63 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm unter Behandlung und unter Beobachtung waren; zu Monat 9 sind es auf einmal nur noch 12. Die übrigen wurden zensiert – also, von 63 in Monat 6 auf 12 im Monat 9 –, und wir können uns diese Zensierungen, die alle so um den Monat 8 herum passiert sind, tatsächlich gar nicht erklären, weder aus den Progressionsereignissen noch aus den eingesetzten Folgetherapien. Außerdem passen diese Kaplan-Meier-Kurven überhaupt nicht zu den Beobachtungszeiten, die Sie nachgeliefert haben.

Daher habe ich hier folgende konkrete Frage: Sind die übermittelten neuen Beobachtungszeiten richtig? Wenn ja, wie kommen dann diese Zensierungen in den Kaplan-Meier-Kurven zustande, und wie sind sie zu erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. Das ist in der Tat sehr merkwürdig. – Herr Stross, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Stross (BeiGene): Ja, ich kann Ihnen dazu sagen, dass die gemeldeten Beobachtungszeiträume die richtigen sind und wir dann in der Analyse vor dem Dilemma

standen, genau wie Frau Nink es gerade ausgeführt hat: Nimmt man den Behandlungszeitraum plus 30 bzw. plus 90 Tage, was ja den Bezug der unerwünschten Ereignisse zur Behandlung klarmacht, oder eben den Zeitraum danach, wo wir dann quasi eine kontinuierliche Therapie mit Patienten vergleichen, die überwiegend in einem progressionsfreien und behandlungsfreien Zeitraum sind? Also, so oder so hat man natürlich eine Verzerrung.

Wir haben uns im Dossier dafür entschieden, uns auf den etwas konservativeren behandlungsbezogenen Ansatz zu fokussieren, weil wir glauben, dass dies einfach, auch wenn das zuungunsten von Zanubrutinib ein bisschen verzerrt ist, den klareren Vergleich zwischen einer zeitbegrenzten Therapie mit Bendamustin/Rituximab und Zanubrutinib erlaubt. Wir haben dann die anderen Analysen nachgereicht, die auch zeigen, dass dies eben Verbesserungen entweder in der Zahl der Ereignisse oder in der medianen Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse betrifft.

Die einzelnen Gründe für die Zensurierung kann ich Ihnen jetzt ad hoc, ehrlich gesagt, nicht sagen; das müsste ich nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn für die AkdÄ und dann noch mal Frau Nink. Also, ich habe es jetzt nicht verstanden, wo dieser Riesen-Gap herkommt. Aber gut, sei's drum. – Bitte, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Der Zusatznutzen, den das IQWiG hier erkennt oder zuerkennt, ist nur – das schreibt das IQWiG auch – durch Vorteile bei den Nebenwirkungen begründet. Bei der Lebensqualität ist nichts Relevantes zu sehen und bei der Morbidität eben auch nicht; also die Nebenwirkungen. Das grundsätzliche Problem ist, dass eine kurze Therapie, die Chemoimmuntherapie, mit einer Dauertherapie, die läuft, bis der Patient das nicht mehr verträgt oder bis er verstirbt, die also jedenfalls über Jahre oder viele Jahre läuft.

Die Toxizität bei den BTK-Inhibitoren läuft ja kontinuierlich über den ganzen Behandlungszeitraum und ist natürlich niedriger als diejenige bei einer Chemoimmuntherapie, die man über etwa 6 Monate macht. Bei ihr erreichen die Nebenwirkungen zu einem guten Teil, vor allem die schweren Nebenwirkungen wie die Blutbildveränderungen, selbst wenn sie keine Beschwerden bewirken, dann eben UE Grad 3 oder höher. Sie kommen sehr früh, in den ersten zwei bis drei Wochen. Da kommen vielleicht später Infekte dazu. Aber nach 6 Monaten ist diese Behandlung durch.

Zudem fehlt uns erheblich eine Nachbeobachtung auch der unerwünschten Ereignisse in den folgenden Jahren. Wenn alle drei Monate eine Erhebung von Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten erfolgen kann, dann hätte sie doch unserer Ansicht nach auch zumindest für die schweren unerwünschten Ereignisse und für die schweren UEs erfolgen müssen. Die Daten, die jetzt für die Toxizität mit Ereigniszeitanalysen erhoben werden, werden dem Thema nicht gerecht. Also, wir können da nicht sagen, ja, das beweise eine niedrigere Toxizität, zumal es auch noch einige Bereiche gibt, Infektionen zum Beispiel, die bei Zanubrutinib schlechter ablaufen, Blutungen ebenfalls. Also, wir sehen keinen Vorteil in den Nebenwirkungen, jedenfalls keinen, der einen Zusatznutzen begründen könnte. Da gab es in unserer Gruppe eigentlich Konsens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, Sie waren zwischenzeitlich mal raus. Hatten Sie sich mit der Antwort von Herrn Stross zufriedengegeben? Ich nicht so richtig.

Frau Nink: Ehrlich gesagt nicht. Ich hatte zwischendurch ein kleines technisches Problem. Aber Sie können mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

Frau Nink: Wunderbar. – Das eine ist: Das, was ich von dem, was Herr Stross gesagt hatte, und auch von dem von Herrn Spehn gerade Gesagten mitbekommen habe, ist nicht konservativ, Herr Stross. Vielmehr sehen wir tatsächlich nur die ersten 8 Monate, und das ist genau das,

was Herr Spehn beschrieben hat, dass natürlich die Nebenwirkungen unter der Dauertherapie dann im Laufe der Zeit auftreten. Sie sind in der Analyse, die Sie mit dem Dossier vorgelegt haben, überhaupt nicht zum Tragen gekommen, weil die Dinge nach Monat 8 nicht in die Analyse eingeflossen sind, weil es einfach im Vergleichsarm keine Beobachtung mehr gab. Das nur noch mal vorab.

Das andere ist: Diese Auswertungen passen überhaupt nicht zusammen. Fast alle Patienten werden zu Monat 8 zensiert. Das ist überhaupt nicht plausibel; so sind sie auch aus unserer Sicht nicht interpretierbar. Folgende Frage: Wenn Sie sagen, dass die medianen Beobachtungszeiten und die angegebenen Ereigniszahlen korrekt sind, wenn Sie sich da sicher sind, dann muss man die Ereigniszeitanalysen möglicherweise gar nicht heranziehen. Aber wir verstehen das, was Sie da geliefert haben, nicht, insbesondere was diese Zensierungen in den Kaplan-Meier-Kurven betrifft. Also, das sieht mir eher so aus, als wenn da ein Problem im Auswertungsalgorithmus bestehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross noch mal.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Für die ursprünglich im Dossier angegebene Analyse würde ich durchaus dabei bleiben, dass wir hier sozusagen konservativ bewertet haben, weil sich ja gerade bei Zanubrutinib der Beobachtungszeitraum über die Therapie erstreckte, während sie eben bei Bendamustin/Rituximab für die verkürzte Zeit erfolgt ist.

Wie gesagt, zu dem Thema der Zensierungsgründe werde ich gerne einmal nachschauen und mich gegebenenfalls, wenn ich diese Gründe finde, nachher noch einmal dazu melden. Das kann ich jetzt gerade nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, oder Sie versuchen, es diese Woche noch nachzubessern. Also, mir fällt das jedenfalls auch auf. Das kann nicht sein, dass im Prinzip zu einem Stichtag vier Fünftel der Patienten dann herauszensiert werden. Also, da muss irgendetwas passiert sein. Vor diesem Hintergrund: Wenn Sie das jetzt während dieser Anhörung nicht rausfieseln können, wäre es gut, wenn man das bis Anfang der kommenden Woche hätte, weil sonst so ein Geschmäcke bleibt – einfach, um das mal zu sagen, egal, was wir mit dem Geschmäcke anfangen; das ist jetzt eine ganz andere Frage. – Herr Stolskij.

Herr Stolskij (BeiGene): Jetzt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden die Daten nachgereicht. Wir versuchen gerne, das noch bis Anfang kommender Woche klarstellend zu übermitteln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Okay. – Dann gucke ich mal: Gibt es zum Anwendungsgebiet A noch Fragen? – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; hierbei geht es um den Zuschnitt der Patientenpopulation. Sie hatten für das Anwendungsgebiet der First Line aus der SEQUOIA-Studie die Patientenpopulation zurechtgeschnitten. Aber trotzdem befinden sich auch jetzt noch einige Patienten mit Risikofaktoren, also entweder mit TP53-Mutation oder auch solche, bei denen der IGHV-Status unbekannt ist oder unmutiert ist, in der Studienpopulation. Wir haben uns gefragt, warum sich sowohl Patienten mit unbekanntem Status als auch solche mit bekanntem, aber eben unmutiertem oder mit Risikostatus noch in der Studienpopulation befinden, warum Sie sie nicht herausgeschnitten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hülsmans.

Frau Dr. Hülsmans (BeiGene): Ich weiß nur von drei Patienten mit dem IGHV-Status, die in beiden Armen der Studie verblieben sind. Warum sie nicht herausgeschnitten werden konnten, kann ich Ihnen tatsächlich jetzt gerade nicht sagen. Der Effekt, der dadurch ausgelöst werden könnte, wäre aber gleichverteilt, weil es eben, wie gesagt, drei Patienten in beiden Armen betrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Noch einmal direkt dazu: Bei der TP53-Mutation ist es laut IQWiG bei 7 Prozent der Patienten im Bendamustin/Rituximab-Arm unbekannter Status, und nur bei 2 Prozent im Interventionsarm ist er unbekannt; das wären ja auch Patienten, die nicht zugeordnet werden müssen. Auch beim IGHV-Status ist es leicht unterschiedlich zuungunsten des Vergleichsarms. Weil Sie die Population ja sowieso zurechtgeschnitten haben, hatten wir uns gewundert, warum sie sich noch darin befinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hülsmans noch mal zur Ergänzung.

Frau Dr. Hülsmans (BeiGene): Das schauen wir dann natürlich auch noch einmal nach und geben Ihnen dazu auch bis spätestens Anfang der Woche eine Rückmeldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Spehn zur Anmerkung, wobei ich dann zum Anwendungsgebiet B gehen wollte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich habe nur die Anmerkung, dass diese Patienten mit unbekanntem TP53-Status und mit mutiertem Gen eigentlich in die Studie, in diese Auswertung überhaupt nicht hineingehört hätten, und das sind dann doch insgesamt 10 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gehen wir zum Anwendungsgebiet B. Da wäre meine erste Frage an die Kliniker: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die Effektmodifikation auf den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Alter – ich sage das jetzt mal in Anführungszeichen – mit Vorsicht zu interpretieren sei. Könnten Sie uns das an dieser Stelle auch noch einmal etwas ausführlicher erläutern? Und dann die ganz praktische Frage: Hat das Alter der Patientin bzw. des Patienten einen Einfluss auf die durch Sie zu treffenden Therapieentscheidungen? – Herr Wörmann, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erste Anmerkung: Wir freuen uns über die Studie. Es ist genau das, was wir in der Anhörung zuvor bei Abemaciclib diskutiert haben. Das ist genau das, was wir wünschen, nämlich dass Erst- und Zweitgenerationspräparate gegeneinander verglichen werden und nicht indirekte Vergleiche im Grunde mit verschiedenen alten Standards wie Bendamustin/Rituximab angestellt werden. Insofern ist es für uns eine hochpositive Entwicklung, wenn es so ist.

Ganz wichtig: Natürlich geht es bei diesen Patienten nicht um ein kalendarisches Alter. Das ist eine Gruppe mit einem Median zwischen 70 und 75 bei Erstdiagnose, und da geht es um den Allgemeinzustand. Und gerade das, was Herr Wendtner schon diskutierte, nämlich die kardiovaskulären Komplikationen, sind nicht kalendarisch, sondern nach Allgemeinzustand und Komorbidität zu orientieren. Insofern ist Alter, grundsätzlich auf den Punkt fixiert, ein Problem.

Ich verstehe, dass das so präspezifiziert war in der Studie: 65 Jahre, 65 bis 75 und darüber. Trotzdem ist es schwierig, es an einem Punkt festzumachen. Ganz praktisch hatten wir hier das Thema: Wenn wir das richtig gelesen haben, sind im Ibrutinib-Arm 12 Patienten mehr verstorben als im Zanubrutinib-Arm; 12 von 650, das sind etwa 2 Prozent der Patienten. Es ist wirklich schwierig, auf dieser Basis dann eine für den Zusatznutzen entscheidende Effektmodifikation festzustellen. Wir finden das schwierig und glauben, dass die Anzahl der Ereignisse nicht belastbar genug ist, um eine so gravierende Unterscheidung zu treffen. Wir nehmen das wahr, und man muss auch beobachten, ob das so ist; aber die Anzahl der Ereignisse als Unterschied, als Differenz, finden wir dünn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Buske, Sie hatten eben die Hand gehoben, und Herr Professor Wendtner hatte den Kopf bewegt. Beides gilt als Wortmeldung. – Fangen wir mit Herrn Buske an; dann kommt Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Jetzt sind wir ja noch bei der CLL. Vielleicht sagt Herr Professor Wendtner erst etwas dazu. Ich dachte, es würde jetzt mit MZL weitergehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Die ALPINE-Studie, die sozusagen die Rationale für die Bewertung von Zanubrutinib im Rezidiv der CLL darstellt, hat überraschenderweise nicht nur einen Unterschied, was die Nebenwirkungen angeht, gezeigt – auch Response war unterschiedlich –; vielmehr gab es überraschenderweise eben auch hinsichtlich des PFS eine 35-prozentige Risikoreduktion für die Gesamtpopulation und eine 48-prozentige Risikoreduktion für die Hochstrisikopopulation, nämlich die TP53-Patienten.

Natürlich ist in der Bewertung für uns wichtig, dass Zanubrutinib im Rezidiv der CLL einen festen Wert hat. Es ist nämlich neben Acalabrutinib und Ibrutinib durchaus eine präferierte Substanz. Was die Nebenwirkungen angeht, ist auch hier klar, dass weniger Vorhofflimmerereignisse, Vorhofflatterereignisse unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib gezeigt wurden. Natürlich haben wir in dieser Studie keine Evidenz gegenüber Acalabrutinib. Aber insofern ist Zanubrutinib neben Acalabrutinib eine präferierte Therapieoption im Rezidiv der CLL.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen? – Herr Stross für den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Ich würde zum Thema Gesamtüberleben auch noch eine kurze Anmerkung machen. Wir haben uns ja im Dossier auf die Gesamtpopulation fokussiert, wo man zwar eine Risikoreduktion für die Mortalität sieht, sie aber eben nicht signifikant ist. Wir sind der Meinung, dass die Gruppe der Patienten unter 65 Jahren jetzt eben diejenige ist, bei der dieser Überlebensvorteil möglicherweise zuerst Signifikanz erreicht hat.

Wir sehen Mortalitätseffekte auch sozusagen in anderen Endpunkten versteckt; es ist ja auch eine Komponente des progressionsfreien Überlebens, wobei wir über alle Subgruppen hinweg einen deutlichen Vorteil sehen. Wir sehen aber eben auch – darauf möchte ich noch einmal besonders hinweisen –, dass auch weniger Patienten an unerwünschten Ereignissen unter Zanubrutinib versterben, insbesondere an Infektionen und kardialen Ereignissen. Also, es verstarb kein einziger Patient unter Zanubrutinib an einem kardialen Ereignis, während das im Vergleichsarm durchaus der Fall war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu Anmerkungen, Fragen? Sonst würde ich auf das Anwendungsgebiet C übergehen. – Ich sehe niemanden mehr; das können wir dann gleich auch noch machen.

Dann sind wir bei C und damit bei Ihnen, Herr Professor Buske: Wie ist das zu bewerten? In Ihrer schriftlichen Stellungnahme sagen Sie, dass die vom G-BA festgelegte zVT den aktuellen Therapiestand beinhaltet; das ist schon mal erfreulich. Aber wie schätzen Sie den Stellenwert von Chemoimmuntherapien – also CHOP, CVP, Chlorambucil, jeweils in Kombination mit Rituximab – im Verhältnis zu den Chemotherapien ohne Rituximab ein? – Vielleicht, Herr Buske oder Herr Wörmann, können Sie uns dazu ein paar Takte sagen.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Beim Marginalzonenlymphom ist die Situation so, dass wir für diese Gruppe meist älterer Patienten, die aus unseren Erfahrungen deutlich fragiler ist als zum Beispiel die Gruppe der Patienten mit follikulärem Lymphom, bislang nur Chemo bzw. Rituximab/Chemo oder in einzelnen Fällen Rituximab-Monotherapie haben. Das ist die Situation, in der wir momentan stecken.

Das Problem ist, dass die wiederholte Gabe von Chemotherapie oder auch Rituximab/Chemotherapie bei diesen Patienten mit einer erheblichen Toxizität verbunden ist. Das ist der eine Punkt, wenn ich jetzt einfach mal die Situation beschreiben darf.

Der andere Punkt ist, dass wir bei den Marginalzonenlymphomen bei 20 Prozent, also einer erheblichen Subgruppe, bei jedem fünften Patienten, ein frühes Rezidiv innerhalb von zwei Jahren haben; dazu gibt es sehr gute Daten. Für diese Frührezidive haben wir eigentlich keine Empfehlung – das kann man auch gut in den Therapierichtlinien nachweisen –, weil wir da

explizit sagen, dass bei diesen Frührezidiven eine erneute Gabe einer Rituximab-/Chemotherapie eigentlich nicht indiziert ist. Wir haben also eine Situation, in der Sie in den Therapierichtlinien nichts richtig gut empfehlen können.

Deshalb: Ja, die R-/Chemotherapie oder auch Chemotherapie ist nach wie vor sehr wichtig. Aber sie ist vor allen Dingen deswegen im Rezidiv wichtig, weil wir bislang kaum Alternativen hatten. Das würde sich natürlich jetzt durch Zanubrutinib deutlich ändern, weil wir erstmals ein Medikament haben, das einen komplett anderen Wirkmechanismus hat und das auch – ich meine, das ist vorhin auch bei der CLL angeklungen – vom Toxizitätsprofil her einer klassischen Immunchemotherapie deutlich überlegen ist. Wir sprechen ja immer von der Situation im Rezidiv; das heißt, Patienten haben zum Teil schon Rituximab-/Chemotherapie gesehen. So würde ich die Gesamtsituation erst einmal beschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. – Fragen? – Anmerkungen? – Ich bin heute ein bisschen unzufrieden mit der Mitarbeit. – Frau Groß, bitte schön.

Frau Groß: Sie sagten, dass Rituximab in der Zweitlinie auch problematisch sein kann. Wie sehen Sie es, dass für diese Monotherapie keine mit Zanubrutinib vergleichende Studie aufgesetzt ist, dass es eine solche nicht gibt? Eine Studie läuft schon für die Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Lenalidomid plus Rituximab. Werden dann durch diese Studie, die noch läuft, auch die Antworten gegeben, die Sie erwarten, oder wäre es nicht günstiger gewesen, auch die Monotherapie als Vergleich zu haben?

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ja, zumal beim Marginalzonenlymphom. Bei diesen Entitäten, auch bei Morbus Waldenström, ist es natürlich zum Teil extrem schwer, große, prospektiv randomisierte Studien zu machen, die speziell für das Marginalzonenlymphom zugeschnitten sind. Es gibt Studien wie diese R²-, die Rituximab-Lenalidomid-Studie, die das schon versuchen; das ist vollkommen richtig. Aber letztendlich, so glaube ich, beleuchtet diese Studie mit Rituximab/Lenalidomid vs. zum Beispiel Rituximab/Placebo ein ganz anderes Therapieprinzip. Rituximab/Lenalidomid ist nicht verfügbar, ist nicht zugelassen für das rezidierte Marginalzonenlymphom, sodass uns das letztendlich im klinischen Alltag erst einmal nicht weiterhilft. Ansonsten sind diese prospektiv randomisierten Studien vom Ansatz her sicherlich richtig.

Der Vergleichsarm der Studie mit Rituximab als Monotherapie, den Sie ansprechen, ist sicherlich auch sehr mild, denn noch einmal: Die Situation ist so, dass im Rezidiv die allermeisten Patienten Rituximab oder Rituximab/Chemotherapie bereits gesehen haben. Dann im Rezidiv etwas zu testen, was die Patienten primär schon hatten – vor allem für die, die früh rezidiert sind –, das ist schwierig. Deswegen halte ich es für legitim, wie in der MAGNOLIA-Studie eben auch berücksichtigend, dass das Marginalzonenlymphom eine seltenere Erkrankung als zum Beispiel die CLL darstellt, dass man gute einarmige Phase-II-Studien macht, die uns sehr viele wertvolle Informationen über Toxizität und Effektivität geben.

Wenn Sie eine prospektiv randomisierte Studie mit Zanubrutinib machen, was ist dann Ihr Vergleichsarm? Wäre das eher Chemotherapie, dann würden Sie die Frührezidive eigentlich kaum in solch eine Studie einschließen können, weil Sie quasi gegen die Leitlinien verstoßen. Das ist nicht so einfach. Das liegt einfach daran, wie anfangs gesagt, dass die Therapieoptionen beim Marginalzonenlymphom N = 2,5 sind; mehr haben Sie gar nicht. Deswegen ist der Vergleichsarm eben auch nicht einfach, eine ganz andere Situation als bei der CLL, und insofern, glaube ich, ist diese MAGNOLIA-Studie für uns sehr informativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. – Jetzt noch Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Groß, ich kann Ihre Zurückhaltung gut nachvollziehen. Ich glaube, es ist für uns im Moment schwierig, einen wirklichen Standard in der BSC-Therapie

festzusetzen. Ganz konkret: Wenn Sie bei Zanubrutinib die aktuellen Daten angucken, 65 bis 85 Prozent Remission, dann ist das schon ziemlich deutlich.

Wichtig ist hier: Wir behandeln beim Marginalzonenlymphom nicht bei Diagnosestellung, sondern bei Symptomatik, weil die Krankheit bei einigen Patienten so langsam verläuft, und die Vorgabe ist – auch in den Leitlinien – wie beim folliculären Lymphom: Bei vielen kann man beobachten und behandelt bei Symptomatik. Wenn man dann mit der Monotherapie so gute Ergebnisse hat, dann ist das schon ziemlich beeindruckend für uns.

Ich glaube, man kann es machen, wie es international inzwischen häufig geschieht, dass bei der CLL mit CD20 kombiniert wird; BTK-Inhibitoren haben wir vorhin schon diskutiert. Wir neigen aber eher zu einer sauberen Studie. Ich möchte noch nicht wissen, was Sie in ein paar Jahren machen, wenn die Studie vorliegt und Lenalidomid als Vergleichsarm da ist, nicht zugelassen. Dann können wir uns jetzt schon auf eine Diskussion vorbereiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Frage beantwortet, Nachfrage?

Frau Groß: Ja. – Ich glaube, dahin ging gerade meine Frage, weil Sie gesagt haben, dass in der Monotherapie, in der einarmigen Studie die Daten anscheinend gut waren, dass man aber dann keine weiteren vergleichenden Daten bekommen wird, sondern eben nur wiederum für die Kombination aus Zanubrutinib plus Rituximab im Vergleich zu Lenalidomid plus Rituximab und dass man dann letztlich auch den Stellenwert nicht vergleichen kann. Also, das ist genau das, was Sie auch gesagt haben. Man kann dann aber einfach den Stellenwert letztendlich nicht einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, noch mal zur Replik?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube auch, wir werden dann einerseits indirekte Vergleiche machen müssen; vielleicht bekommen wir dann ein bisschen was heraus. – Andererseits ist eine dreiarmlige Studie, wie Herr Buske gesagt hat, kaum durchführbar, kaum zu rekrutieren. Vielleicht noch mal deutlich: Es geht um Marginalzonenlymphom. Das in sich ist auch ein relativ heterogenes Krankheitsbild. Ich verstehe die ganzen Bedenken; aber ich glaube, es wird in der Praxis schwierig umzusetzen sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Nachfrage, oder erledigt?

Frau Groß: Vielen Dank; ja, es ist erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, Ergänzungen, Anmerkungen? – Keine mehr. Haben wir hier noch etwas? Ich habe auch alles. – Okay. – Herr Wörmann, die Hand ist noch alt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, es war meine Hoffnung, dass Sie noch etwas hätten. Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich Herrn Stolskij noch einmal das Wort. – Herr Stolskij, wenn Sie möchten, dann können Sie noch ein kurzes Fazit ziehen.

Herr Stolskij (BeiGene): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die wirklich sehr gute Diskussion rund um unsere vorgelegte Evidenz. Wir haben jetzt viel zum Nutzen, zu den Daten im Detail und auch zur Versorgungsrealität gehört. Daran möchte ich gerne anknüpfen und nur noch auf zwei Punkte eingehen.

Der erste Punkt: Sind unsere Daten geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten? Wir haben es heute gehört: Die CLL-Therapie befindet sich in einem Wandel, und dieser Wandel wurde auch durch die Evidenz vorangetrieben, die wir heute präsentiert und auch diskutiert haben. Bendamustin plus Rituximab wird nach wie vor eine Rolle spielen – das sagt auch die Leitlinie – , auch wenn das Schema selbst nicht mehr im Flow enthalten ist.

Der zweite Punkt: Der Vergleich in der zweiten Linie war nur mit Ibrutinib möglich. Der Vergleich zeigt die Überlegenheit, und die Studie bietet Evidenz für die zweite Linie, ist aber laut EMA auch auf die erste Linie übertragbar.

Wir sind daher der Meinung – Professor Wörmann hat das vorhin zumindest teilweise auch so bestätigt –, dass wir mit unserem umfassenden pivotalen Studienprogramm in der CLL mit circa 1.400 Patienten eine Evidenz vorgelegt haben, die dem Arzt eine vernünftige Therapieentscheidung ermöglicht.

Lassen Sie mich abschließend noch etwas zur Akzeptanz von Zanubrutinib im Allgemeinen sagen. Wir sehen eine hohe Akzeptanz seitens der Behandler und in der Wissenschaft, wir sehen eine hohe Akzeptanz bei den Zulassungsbehörden – die EMA erteilte die bisherigen Zulassungen in der Minimalzeit –, und wir sehen europaweit für Zanubrutinib die Aufnahme in die Erstattungskodizes, in manchen Ländern in Rekordzeit. Zanubrutinib überzeugt also in der Breite mit besserer Wirksamkeit und Sicherheit, und dementsprechend halten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für angemessen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, Herr Stolskij, herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben und uns an ihrem Wissen haben teilhaben lassen. Wir werden das, was heute hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen lassen.

Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 14 Uhr.

Schluss der Anhörung: 12:59 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**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: 2021-B-421 Zanubrutinib

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

Zanubrutinib

[zur Behandlung des Marginalzonenlymphoms (MZL), nach mindestens einer vorherigen anti-CD20-basierte Therapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i> Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">- Strahlentherapie- Chirurgische Resektion (z. B. Splenektomie)- Allogene und autologe Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 01.04.2020): <ul style="list-style-type: none">- Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Brukinsa® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) indiziert, die mindestens eine vorherige anti-CD20-basierte Therapie erhalten haben. Non-Hodgkin-Lymphom
Bendamustin L01AA09 generisch	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.
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Chlorambucil L01AA02 generisch	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Das Arzneimittel ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Dexamethason H02AB02 generisch	Behandlung von symptomatischen multiplem Myelom, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 generisch	— Non-Hodgkin-Lymphom
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Methylprednisolon H02AB04 generisch	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
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: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01CA02
generisch

- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Arzneimittel mit explizierter Zulassung für das Marginalzonenlymphom:

Keine Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das Marginalzonenlymphom vorhanden

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-421 (Zanubrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. Januar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 Cochrane Reviews.....	7
3.2 Systematische Reviews	7
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	46
Referenzen	49

Abkürzungsverzeichnis

AHS	Alberta Health Services
BCCA	British Columbia Cancer Agency
AMED	Allied and Complementary Medicine Database
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATG	Antithymozytenglobulin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CCO	Cancer Care Ontario
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CNS	Zentrales Nervensystem
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DSG	Disease Site Group
Embase	Excerpta Medica Database
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Guideline Committee
GI	gastrointestinal
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluati
Gy	Gray
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie

HDT	Hochdosistherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IPI	International Prognostic Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRT	Involved Site-Strahlentherapie
LDH	Lactatdehydrogenase
LoE	Level of Evidence
LPL	Lymphoplasmozytisches Lymphom
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MCL	Mantelzelllymphom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MF	Mycosis fungoides
MIPI	International Prognostic Index, modifiziert
MZL	Marginalzonenlymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMZL	Nodales Marginalzonenlymphom
NR	Non-Response
PAC	Lansoprazol, Clarithromycin, Amoxicillin
PCBCL	Primär kutanes B-Zell-Lymphom
PCDLBCL	Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom
PCFCL	Primär kutanes folliculäres B-Zell-Lymphom
PCMZL	Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
PCTLD	Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankung
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PR	Partielle Remission
PTCL	Peripheres T-Zell-Lymphom
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
R-FCM	Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
RT	Radiotherapie
R-TBM	Rituximab, Thiotepa, Busulfan, Melphalan
SAGE	Standards and Guidelines Evidence
SCI-Expanded	Science Citation Index Expanded

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
SMZL	Splenisches Marginalzonenlymphom
SS	Sézary-Syndrom
SSCI	Social Sciences Citation Index
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Zeit bis zur Progression
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonen-Lymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Marginalzonenlymphom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.12.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 178 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [5].

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapy, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

Methodik

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:

- The following databases were included in the literature search: Cochrane Library, Medline and Premedline, Excerpta Medica (Embase), Web of Science, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO, Allied and Complementary Medicine (AMED).
- In accordance with the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012) searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation [...]. Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE

Tabelle 1: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. Some recommendations were made with more certainty than others. Recommendations were based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence.

For all recommendations, it is expected that a discussion will take place with the patients about the risks and benefits of the interventions, and their values and preferences [...].

Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, and intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Empfehlungen

4 Management

4.2 Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma

4.2.1 First line treatment

Clinical question: What is the most effective first-line treatment for people with MALT lymphoma?

Gastric MALT lymphoma: localised disease

Offer 1 or more lines of Helicobacter pylori eradication therapy, without any concurrent therapy, to people with H. pylori-positive gastric MALT lymphoma.

Consider H. pylori eradication therapy for people with H. pylori-negative gastric MALT lymphoma.

Consider 'watch and wait' (observation without therapy) for people with gastric MALT lymphoma that responds clinically and endoscopically to H. pylori eradication therapy but

who have residual disease shown by surveillance biopsies of the stomach, unless high-risk features are present.

For people with residual MALT lymphoma after *H. pylori* eradication therapy who are at high risk of progression [*H. pylori*-negative at initial presentation or t(11:18) translocation], consider a choice of the following, in discussion with the person:

- chemotherapy (for example, chlorambucil or CVP) in combination with rituximab^b or
- gastric radiotherapy

For people with progressive gastric MALT lymphoma, offer a choice of:

- chemotherapy (for example, chlorambucil or CVP) in combination with rituximab^c or
- gastric radiotherapy.

^b At the time of publication (July 2016) rituximab did not have a UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented [...].

^c At the time of publication (July 2016) rituximab did not have a UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented [...].

Quality of the evidence

The quality of the evidence ranged from very low to high quality for individual outcomes as assessed using GRADE. Evidence was downgraded for imprecision, indirectness and for study limitations.

Specific issues with the evidence included:

- Underpowered randomised control trials
- Non-randomised comparative studies
- Non-comparative study designs
- Variation in measurement of outcomes (e.g. lymphoma regression, complete response)
- Variation in the diagnostic tests for helicobacter pyloridetection
- [...]

Trade-off between clinical benefits and harms

Patients with Gastric MALT lymphoma

The GC made a strong recommendation for helicobacter pylori antibiotic eradication therapy in all patients with gastric MALT lymphoma because they thought it was important to reduce the use of toxic systemic therapies in some of these patients. There was evidence for the use of helicobacter eradication therapy in patients with gastric MALT lymphoma positive for helicobacter pylori. However, the evidence base for the use of helicobacter eradication therapy in patients with gastric MALT lymphoma negative for helicobacter pylori was limited but suggested that in these patients around 15% will not require further treatment with systemic therapies. In addition, the GC considered that the detection of helicobacter pylori can vary depending on the diagnostic test used.

Therefore, the GC used their clinical judgement to make a recommendation to use helicobacter eradication therapy in patients with gastric MALT lymphoma negative for helicobacter eradication therapy (in case this indicates a false negative).

In patients with gastric MALT lymphoma who received antibiotic therapy, the GC considered that the recommendation for these patients needed to include assessment of response to antibiotic therapy in order to inform further treatment in these patients [...].

The use of toxic systemic therapies is associated with treatment related morbidity and toxic side effects, and while the GC acknowledged that for some patients this is unavoidable due to the requirement for toxic systemic therapies, they considered that

the recommendations for patients with gastric MALT lymphoma will reduce the number of patients needing to receive toxic systemic treatment overall [...].

The GC considered that in patients with gastric MALT lymphoma who receive helicobacter eradication therapy but do not respond or have progression in their lymphoma resulting in a need for systemic therapies, there was no evidence to suggest that the delay in starting intensive systemic therapies as a result of undergoing helicobacter eradication therapy first, is unlikely to impact on overall survival rates.

Clinical evidence

4.2.1.1.6 What is the most effective management strategy for patients with Gastric MALT lymphoma after treatment for helicobacter pylori infection eradication?

No response to antibiotic therapy

One systematic review (Zullo et al. 2010) provided evidence from 29 studies of low quality evidence assessing treatment of low-grade Gastric MALT lymphoma (stage IE1-IE28 or IIE1 according to Ann Arbor classification as modified by Musshof) unresponsive to helicobacter pylori eradication therapy. The 29 studies (21 prospective, 8 retrospective) provided evaluable data from 329 patients, of which 315 underwent oncologic therapy due to lymphoma persistence (successful eradicated patients n=233, infection persistence despite one or more antibiotic therapy n=45, lymphoma relapse at follow-up n=37). A total of 68 (21.6%) received chemotherapy, 112 (35.6%) received radiotherapy, 27 received rituximab (11.6%) and 80 underwent surgery (25.4%). Radiotherapy achieved a significantly higher remission rate (97.3%) compared to chemotherapy (85.3%, p=0.007). Remission rates for surgery (92.5%) were comparable to radiotherapy (p=0.2) and chemotherapy (p=0.2). Following monotherapy, lymphoma remission rate (59.3%) was significantly lower as compared with radiotherapy (p<0.001), surgery (p=0.004) and chemotherapy (p=0.006). When comparing the lymphoma remission rates achieved by a single therapy (overall considered: 287 patients) with that of combined treatments no statistically significant differences emerged (89.6% versus 96.4%, p=0.6). Zullo et al. (2010) reported that radiotherapy alone was both the most frequently chosen therapy and the most effective in patients with low grade gastric MALT lymphoma unresponsive to anti-helicobacter therapy. However, Zullo et al. (2010) also reported that of the 329 evaluable patients 14 (4.2%) had a reported remission at follow-up without any further therapy following H. pylori eradication.

Gilson D et al., 2019 [2].

British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018

Zielsetzung/Fragestellung

to provide up-to-date, evidence-based recommendations on the management of primary cutaneous lymphoma in the U.K.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium ohne Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte dargelegt, keine Angaben zur Finanzierung der Leitlinie;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Wenig Angaben zu Konsensusprozessen und externen Begutachtungsverfahren, Patientenvertreter konnten die Leitlinie kommentieren;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Embase databases and the Cochrane Library,
- to February 2018

LoE

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias*
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal*
3	Non-analytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

*Studies with a level of evidence ‘-’ should not be used as a basis for making a recommendation.

GoR

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results Evidence drawn from a NICE technology appraisal
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

RCT: randomized controlled trial; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

Sonstige methodische Hinweise

- These guidelines were first produced jointly by the British Association of Dermatologists and the U.K. Cutaneous Lymphoma Group (2003); reviewed and updated 2018.

Empfehlungen

8.0 Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas

Abbildung 1: Treatment guidelines for cutaneous B-cell lymphoma.

British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group	
Treatment options for cutaneous B-cell lymphoma	
Low-grade PCMZL and PCFCL	<p>Limited disease Radiotherapy Surgical excision alone for small isolated lesions Expectant approach for asymptomatic localized skin disease Consider antibiotics for <i>Borrelia</i> positivity</p> <p>Widespread extensive cutaneous lesions (Stage T2c–T3) Radiotherapy Systemic treatment (chlorambucil or rituximab)</p> <p>High skin tumour burden or systemic nodal/visceral progression Multiagent chemotherapy, e.g. RCVp or R-bendamustine, in line with local guidelines for systemic indolent B-cell lymphomas[§]</p>

8.1 Primary cutaneous marginal zone and follicle centre lymphoma

Solitary lesions should be treated with the intention of cure. (Strength of recommendation B)

Small individual skin lesions can be completely excised and monitored, but treatment with radiotherapy (tumour or scar with a 2-cm margin of skin to define CTV) is preferred to reduce the risk of local relapse. (Strength of recommendation B)

Following a diagnostic biopsy, the first-line treatment for individual skin lesions should be radiotherapy. The radiotherapy CTV should be the tumour plus a 1_5-cm margin of normal skin around the tumour. (Strength of recommendation B)

8.1.1 Excision

Complete surgical excision may be considered for small lesions for both diagnosis and therapy, but there is no literature to guide margins of resection. In patients with PCMZL and PCFCL treated with complete excision, over 40% are reported to relapse.¹¹ Where the lesion has been excised completely, a policy of monitoring or radiotherapy to the scar with a 1_5-cm margin to CTV around the scar²³⁸ can be considered to reduce the risk of local recurrence. In larger lesions where complete excision would result in a significant cosmetic scar or functional defect, a diagnostic biopsy should be performed and followed by radiotherapy.

8.1.2 Antibiotics

In patients with PCMZL and positive *B. burgdorferi* serology there are reports of complete response following antibiotic treatment.¹¹ The U.K. Health Protection Agency guidance on treatment for *Borrelia* with oral antibiotics should be followed before considering other therapies.

8.1.3 Radiotherapy

Radiotherapy is the standard treatment for both PCMZL and PCFCL. The EORTC consensus recommendations¹¹ reported data on 132 patients with PCMZL and 460 with PCFCL treated with radiotherapy. Of the patients with PCMZL, 99% achieved complete remission and only 46% of patients showed one or more relapses. Extracutaneous progression was reported in only three of 132 patients, one of whom died of lymphoma. The radiotherapy doses reported varied from 10 Gy to 50 Gy, and most studies used a treatment margin around the tumour of 1–5 cm.

Of the patients with PCFCL, almost all achieved complete response with radiotherapy. Three major studies in PCFCL combining 147 patients reported a relapse rate of 30% when margins > 2 cm were used.^{248–250} This differs from the

relapse rate of 67% in a small study that used margins of 0_5– 1 cm, where frequent in-field and marginal recurrences were reported.²⁵¹ On the basis of this evidence, it is recommended that the radiotherapy CTV should be the tumour plus a 1_5- cm margin of normal skin around the tumour.²³⁸ In the U.K., the standard radiotherapy dose for indolent non-Hodgkin lymphoma is 24 Gy in 12 fractions, based on the results of a multicentre, prospective RCT comparing 40 Gy vs. 24 Gy in 2-Gy fractions for indolent follicular and marginal zone lymphoma.²⁵² Lower doses or shorter fractionation schedules (e.g. 8 Gy in two fractions for multiple lesions; 15 Gy in five fractions for solitary lesions) have been used in many centres with good results.²⁵³ The Leiden group have reported complete response rates of 72% and re-treatment rates of 29% with 4 Gy in two fractions, and complete response achieved in all patients retreated with 20 Gy in eight fractions.¹⁰⁶ A U.K. RCT has shown that 4 Gy in two fractions can be effective in the palliative setting, with an ORR of 74,1% (complete response rate 44_3%). However, this was significantly inferior to 24 Gy in 12 fractions, with an ORR of 81% and complete response rate of 60_3%.²⁵⁴ The OS rate was the same with both fractionations but there were fewer patients with PCMZL or PCFCL in this study.

Active monitoring is an option for patients with asymptomatic disease. (Strength of recommendation D (GPP))

Systemic chemotherapy should be reserved for patients with widespread extensive lesions or high tumour burden (stage T2c–T3), or patients with nodal or visceral progression. Treatment is palliative, and for disease confined to the skin consideration should be given to single-agent rituximab, or chlorambucil, as this is well tolerated and effective. Further choice of chemotherapy should be in line with local guidelines for the management of indolent lymphomas. (Strength of recommendation C)

8.1.5 Rituximab

The limited data on rituximab are based on case reports and small case series. Treatment is either as systemic therapy 375 mg m⁻² intravenously weekly for 4–8 weeks, or as intralesional therapy 5–30 mg one to three times per week. For intralesional therapy, the complete response rates for both PCMZL and PCFCL are reported to be 70–90%, with relapse rates of 40–60%.²⁵⁶ Systemic therapy is preferred for more widespread disease. For systemic therapy, the complete response rates for PCMZL and PCFCL are similar, ranging from 67% to 87,5%, but again the relapse rates are relatively high, with a median time to relapse of 25 months.^{257,258}

8.1.6 Chemotherapy

There are relatively little data published on the results of chemotherapy for PCMZL and PCFCL. For PCMZL, chlorambucil for multifocal skin lesions is associated with a complete response rate of 64% and relapse rate of 33%, based on reports of 14 patients. CHOP is associated with a complete response rate of 85% and relapse rate of 57%.¹¹ For PCFCL, cumulative data on 104 patients from eight studies treated with CHOP or CHOP-like regimens for widespread skin lesions or high skin tumour burden give a complete response rate of 85% with a relapse rate of 48%.¹¹ Only five patients received chemotherapy without an anthracycline (COP or CVP; see section 6_3_2). There is a lack of data on the efficacy of rituximab–CVP and rituximab–bendamustine, which are the most commonly used regimens in nodal or systemic indolent lymphomas, in disease confined to the skin.

As for systemic indolent lymphomas, it is appropriate to manage patients with disease confined to the skin with watchful waiting. Current evidence supports a role for single-agent chemotherapy or rituximab for those patients with extensive cutaneous disease and no systemic involvement. Patients with systemic disease or high disease burden failing to respond to single-agent systemic therapy should be managed according to local guidelines for the management of systemic disease.

Patients who relapse with nodal or visceral lymphoma should be treated according to local and national management guidelines for systemic lymphoma. (Strength of recommendation B)

Referenzen aus Leitlinien

11 Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112:1600–9.

106 Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH et al. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:154–8.

238 Specht L, Dabaja B, Illidge T et al. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:32–9.

248 Eich HT, Eich D, Micke O et al. Long-term efficacy, curative potential, and prognostic factors of radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:899–906.

249 Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 2004; 22:634–9.

250 Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ et al. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol* 2007; 143:1520–6.

251 Piccinno R, Caccialanza M, Berti E et al. Radiotherapy of cutaneous B cell lymphomas: our experience in 31 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:385–9.

252 Lowry L, Smith P, Qian W et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011; 100:86–92.

253 Morris SL. Skin lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24:371–85.

254 Hoskin P, Kirkwood A, Popova B et al. FoRT: a phase 3 multicenter prospective randomized trial of low dose radiation therapy for follicular and marginal zone lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:22.

255 Vandersee S, Terhorst D, Humme D et al. Treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas with subcutaneous interferon- α . *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:709–15.

256 Peñate Y, Hernandez-Machin B, Perez-Mendez LI et al. Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol* 2012; 167:174–9.

257 Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol* 2009; 20:326–30.

258 Brandenburg A, Humme D, Terhorst D et al. Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2013; 169:1126–32.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021 [3].

B-Cell Lymphomas

Zielsetzung

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Guidelines (NCCN® Guidelines) were developed [...] with the aim to provide recommendations for diagnostic workup, treatment, and surveillance strategies for the most common subtypes of NHL [...].

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu Behandlungsmethoden für Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
(⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures)
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext¹;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for B-cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in FL [and] MLZs published since the previous Guidelines update [...].

LoE/GoR

Tabelle 2: 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.

Sonstige methodische Hinweise

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

¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet.

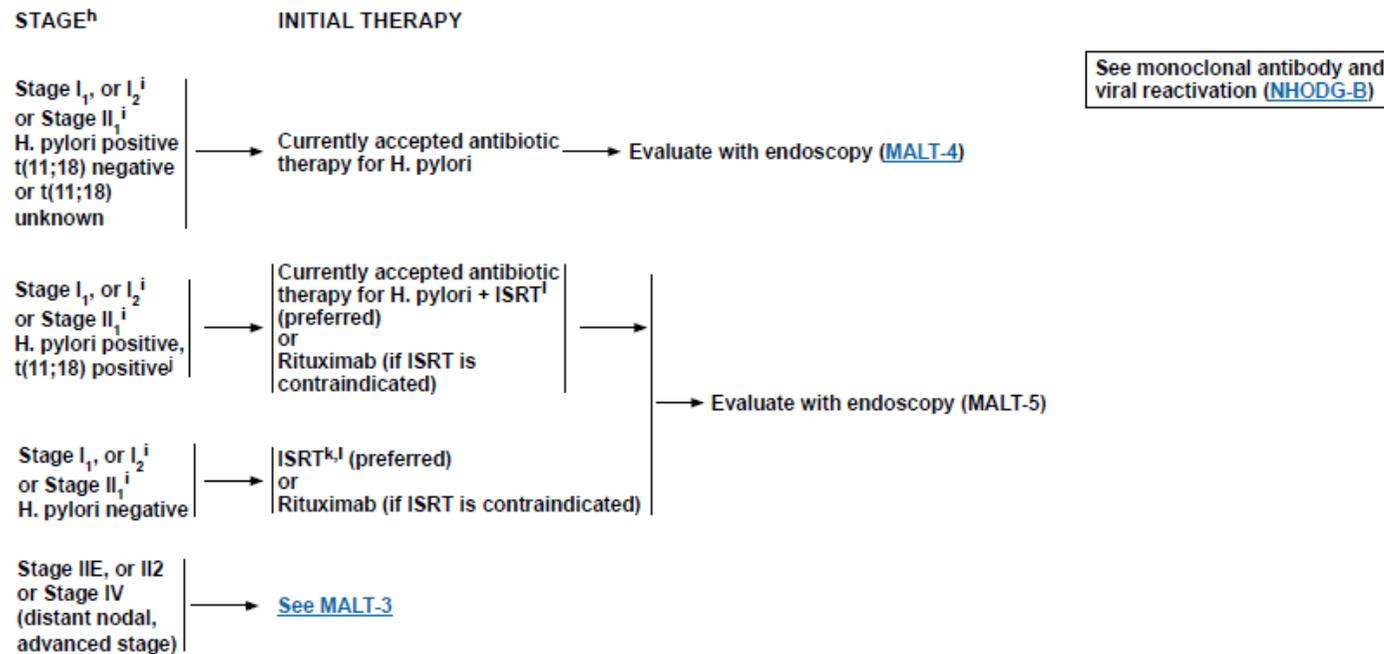
Empfehlungen



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 5.2021 Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma Gastric MALT Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^h See Lugano Staging System for Gastrointestinal Lymphomas ([MALT-A](#)).

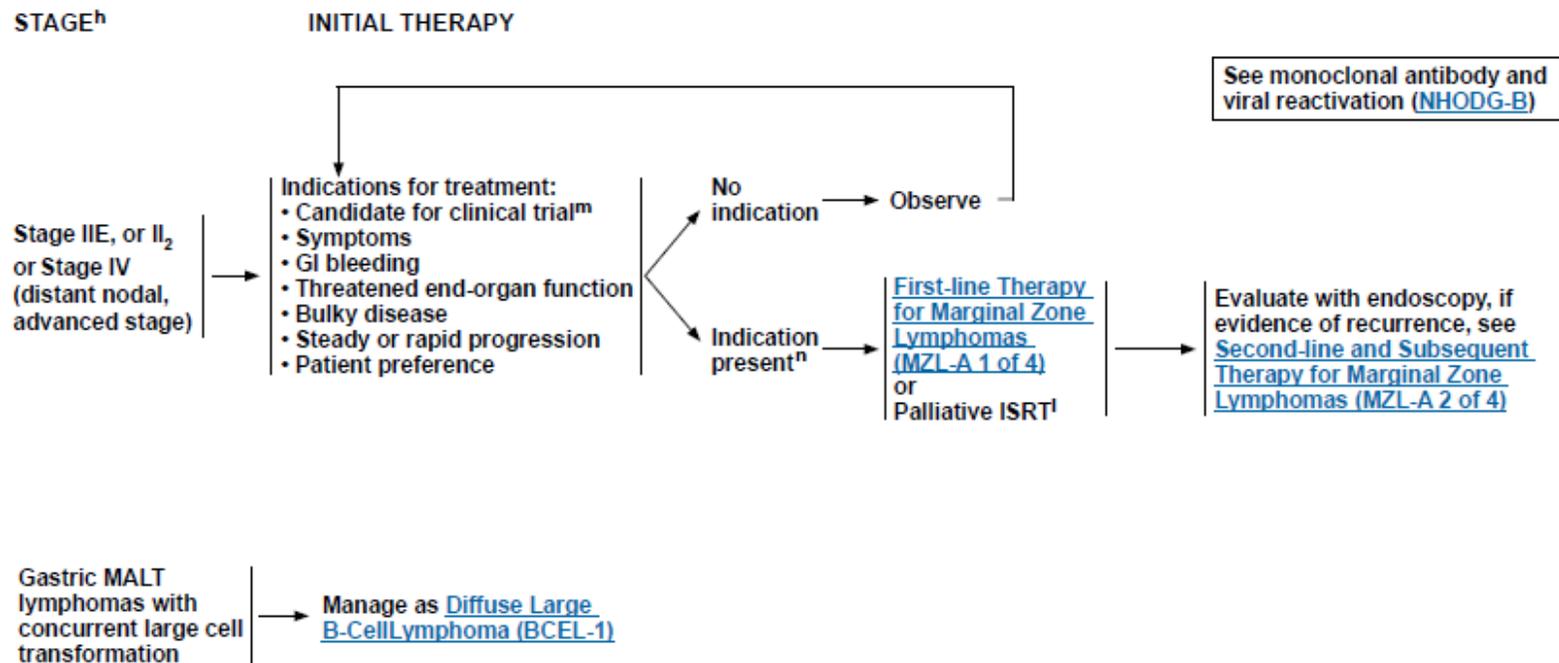
ⁱ Involvement of submucosa or regional lymph nodes are much less likely to respond to antibiotic therapy. If there is persistent disease after evaluation, RT may be considered earlier in the course.

^j t(11;18) is a predictor for lack of tumor response (<5%) to antibiotics. Antibiotics are used in these patients to eradicate the H. pylori infection. These patients should be considered for alternative therapy of the lymphoma. Liu H, et al. Gastroenterology 2002;122:1286-1294.

^k If H. pylori negative by both histology and serum antibodies, RT is recommended.

^l See Principles of Radiation Therapy ([NHODG-D](#)).

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.



^h See Lugano Staging System for Gastrointestinal Lymphomas ([MALT-A](#)).

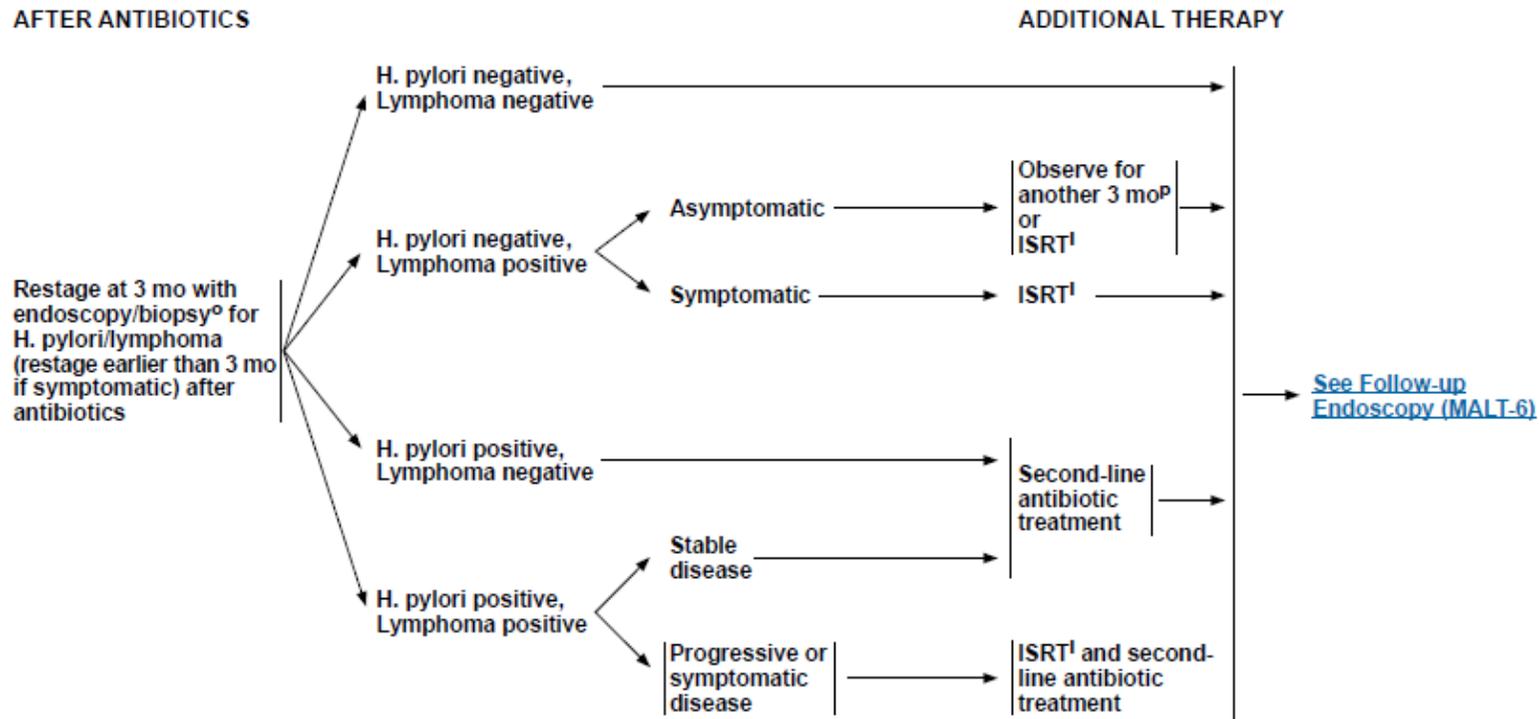
^l See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^m Given incurability with conventional therapy, consider investigational therapy as first line of treatment.

ⁿ Surgical resection is generally limited to specific clinical situations (ie, life-threatening hemorrhage).

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.

**3-MONTH RESTAGING AND FOLLOW-UP ENDOSCOPY
AFTER ANTIBIOTICS**



¹ See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^o Reassessment to rule out H. pylori by institutional standards. Biopsy to rule out large cell lymphoma. Any area of DLBCL should be treated as DLCL (BCEL-1).

^P If re-evaluation suggests slowly responding disease or asymptomatic nonprogression, continued observation may be warranted. Complete responses may be observed as early as 3 months after antibiotic treatment but can take longer to achieve (up to 18 months) (category 2B).

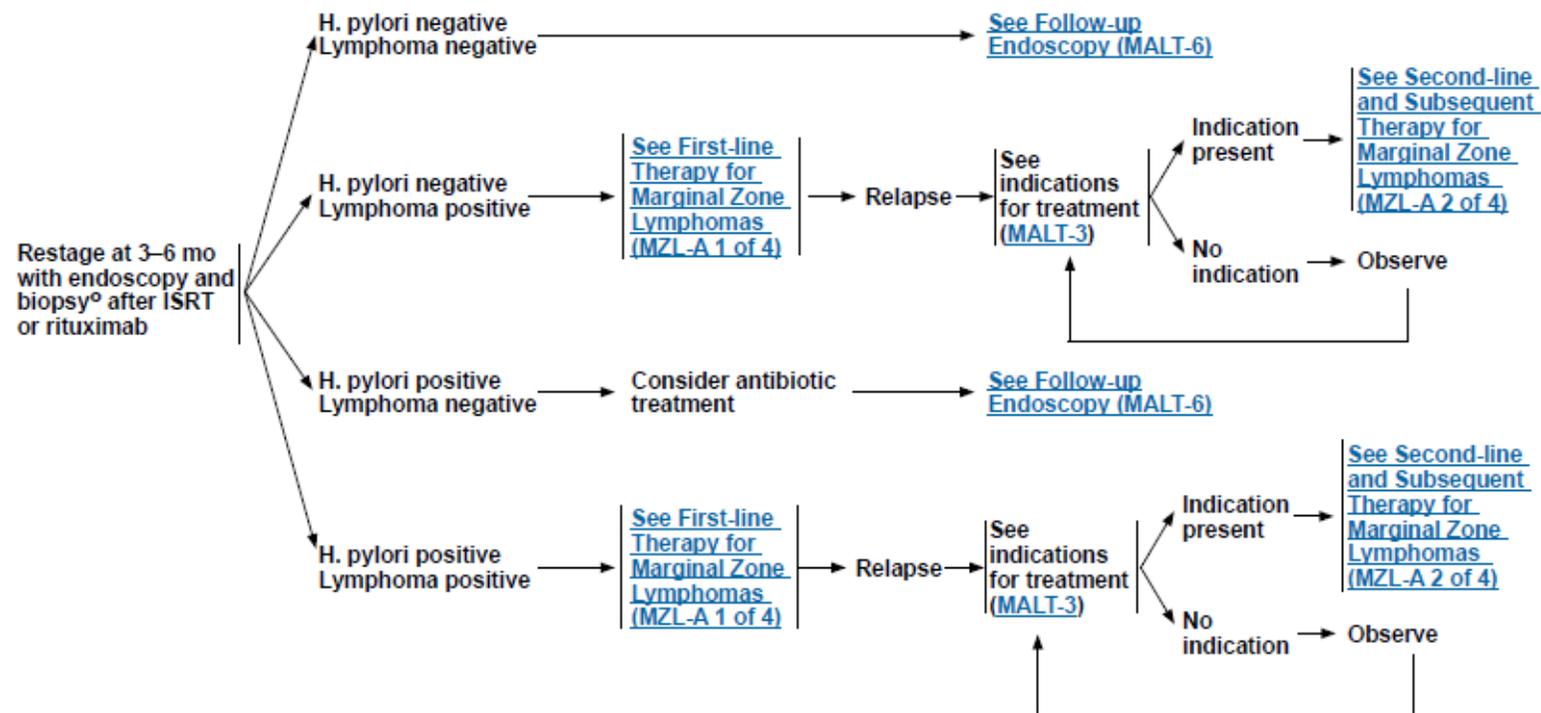
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MALT-4

3- TO 6-MONTH RESTAGING AND FOLLOW-UP ENDOSCOPY

AFTER ISRT OR RITUXIMAB

ADDITIONAL THERAPY



° Reassessment to rule out *H. pylori* by institutional standards. Biopsy to rule out large cell lymphoma. Any area of DLBCL should be treated as DLCL ([BCEL-1](#)).

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.

Nongastric MALT Lymphoma (Noncutaneous)



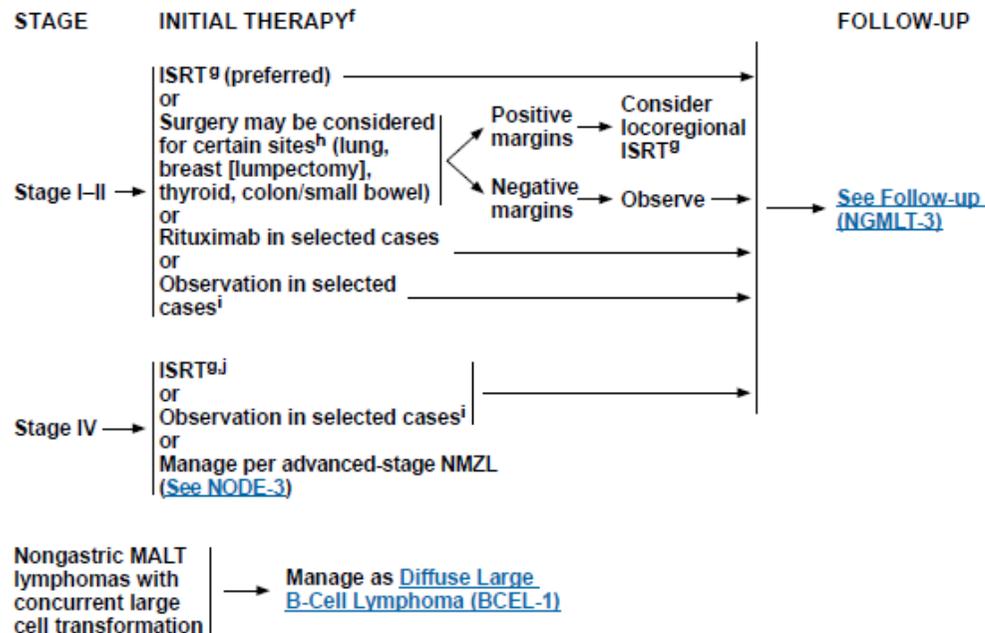
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 5.2021

Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma

Nongastric MALT Lymphoma (Noncutaneous)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^f Based on anecdotal responses to antibiotics in ocular and cutaneous marginal zone lymphomas, some physicians will give an empiric course of doxycycline prior to initiating other therapy.

^g See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^h Surgical excision for adequate diagnosis may be appropriate treatment for disease.

ⁱ Observation may be considered for patients whose diagnostic biopsy was excisional, or where RT could result in significant morbidity.

^j Definitive treatment of multiple sites may be indicated (eg, bilateral orbital disease without evidence of disease elsewhere) or palliative treatment of symptomatic sites.

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 5.2021, 09/22/21 © 2021 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.

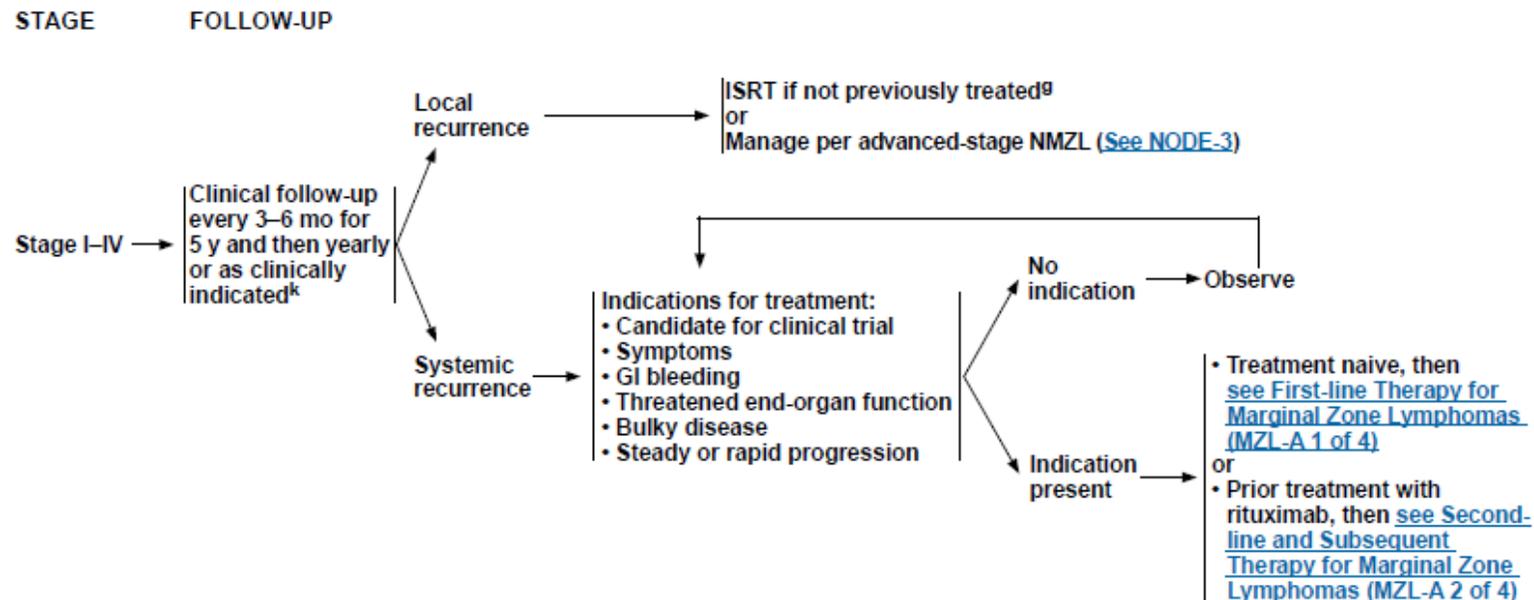
NGMLT-2

NCCN Guidelines Version 5.2021

Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma

Nongastric MALT Lymphoma (Noncutaneous)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^g See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^k Follow-up includes diagnostic tests and imaging previously used as clinically indicated.

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.

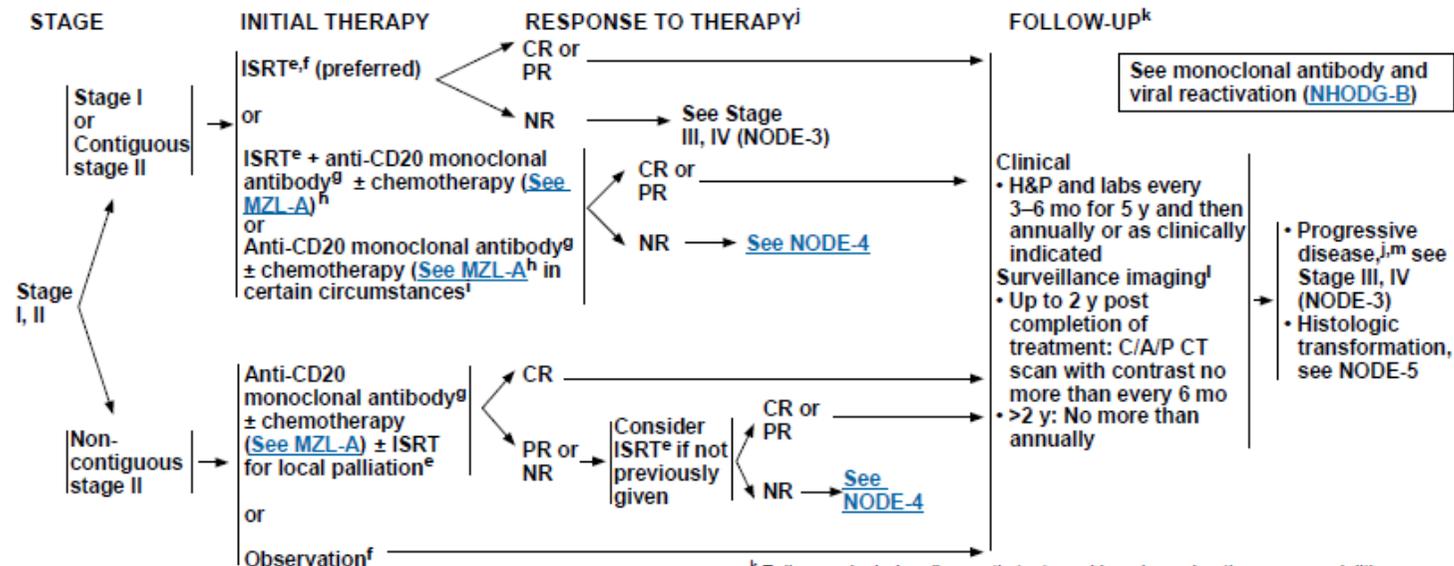
Nodal Marginal Zone Lymphoma



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 5.2021 Nodal Marginal Zone Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^e See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^f Observation may be appropriate in circumstances where potential toxicity of ISRT or systemic therapy outweighs potential clinical benefit in consultation with a radiation oncologist.

^g Anti-CD20 monoclonal antibodies include rituximab or obinutuzumab. Obinutuzumab is not indicated as single-agent therapy.

^h Initiation of systemic therapy can improve FFS, but has not been shown to improve overall survival. These are options for therapy.

ⁱ Eg, for patients with bulky intra-abdominal or mesenteric stage I disease.

^j See [Luqano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#). PET/CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS).

^k Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see [Discussion](#) for consensus imaging recommendations.

^l When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

^m Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed to the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See [Management of Transformation \(NODE-5\)](#).

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

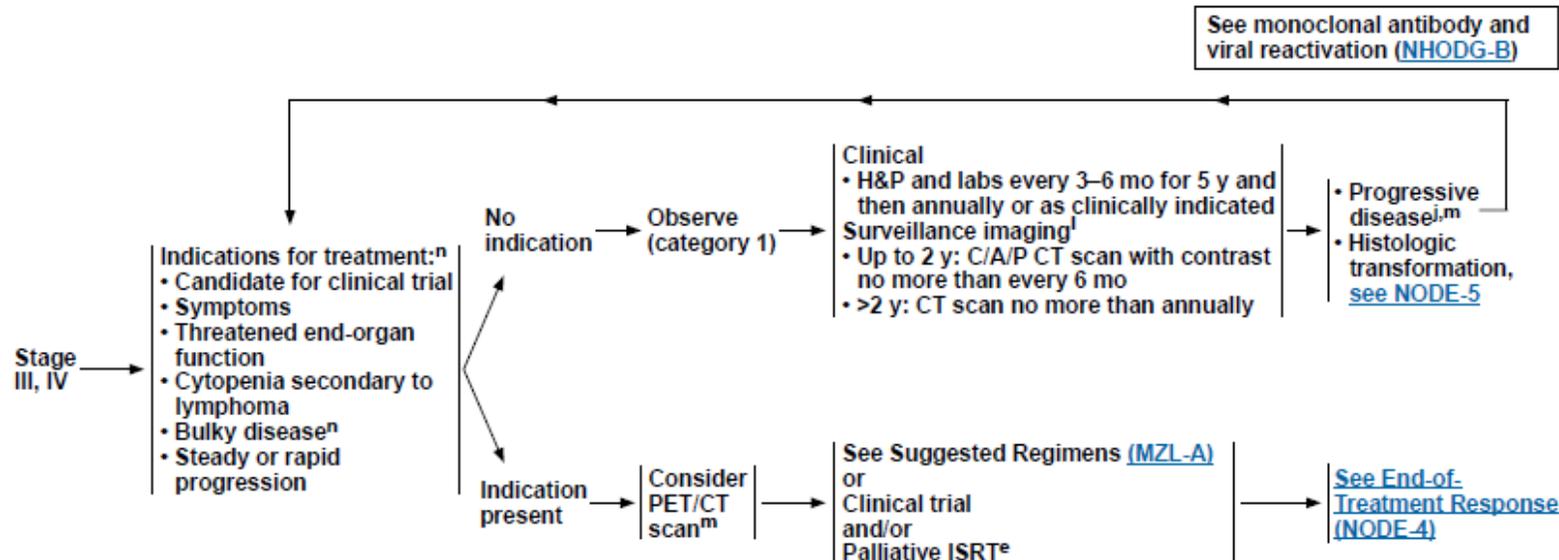
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 5.2021, 09/22/21 © 2021 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.

NODE-2

STAGE

MANAGEMENT AND FOLLOW-UP^k



^e See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

ⁱ See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C). PET/CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS).

^k Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see Discussion for consensus imaging recommendations.

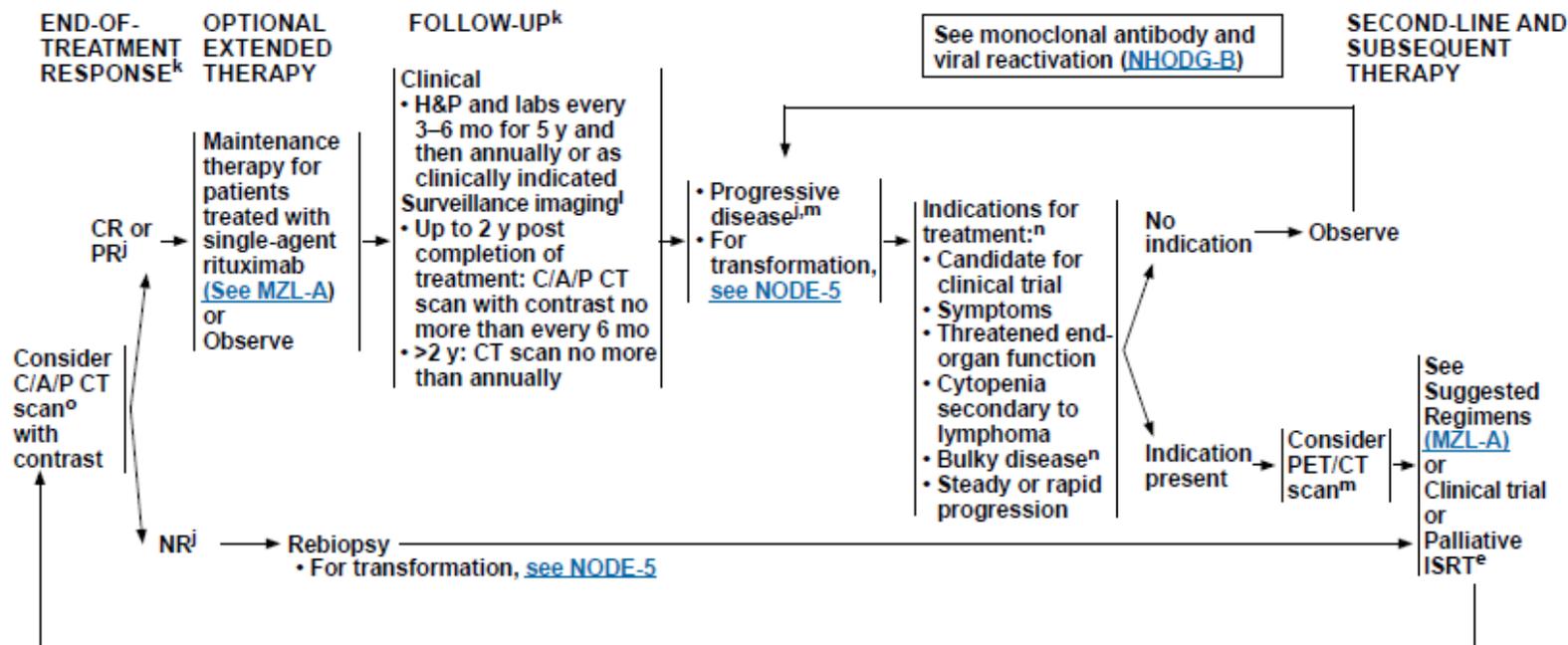
^l When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

^m Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed biopsy at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See Management of Transformation (NODE-5).

ⁿ See GELF criteria (FOLL-A).

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.



^e See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^j See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C). PET/CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS).

^k Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see Discussion for consensus imaging recommendations.

^l When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

^m Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed biopsy at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See Management of Transformation (NODE-5).

ⁿ See GELF criteria (FOLL-A).

^o A PET-positive PR is associated with a shortened PFS (see Discussion); however, additional treatment at this juncture has not been shown to change outcome.

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.

Splenic Marginal Zone Lymphoma



National
Comprehensive
Cancer
Network®

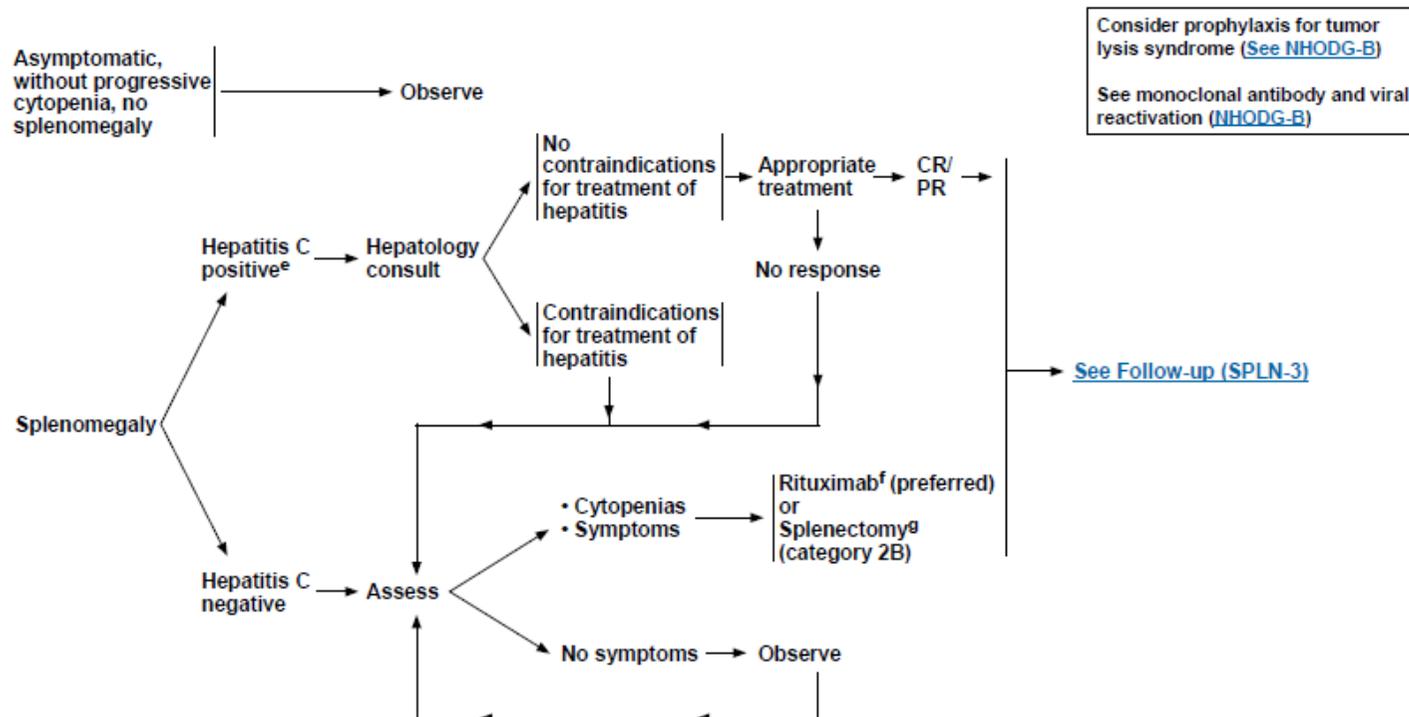
NCCN Guidelines Version 5.2021 Splenic Marginal Zone Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CLINICAL PRESENTATION

MANAGEMENT

FOLLOW-UP



^e If there is hepatic involvement and hepatitis C positive, treat with an appropriate regimen for hepatitis C.

^f Tsimberidou AM, et al. Cancer 2006;107:125-135.

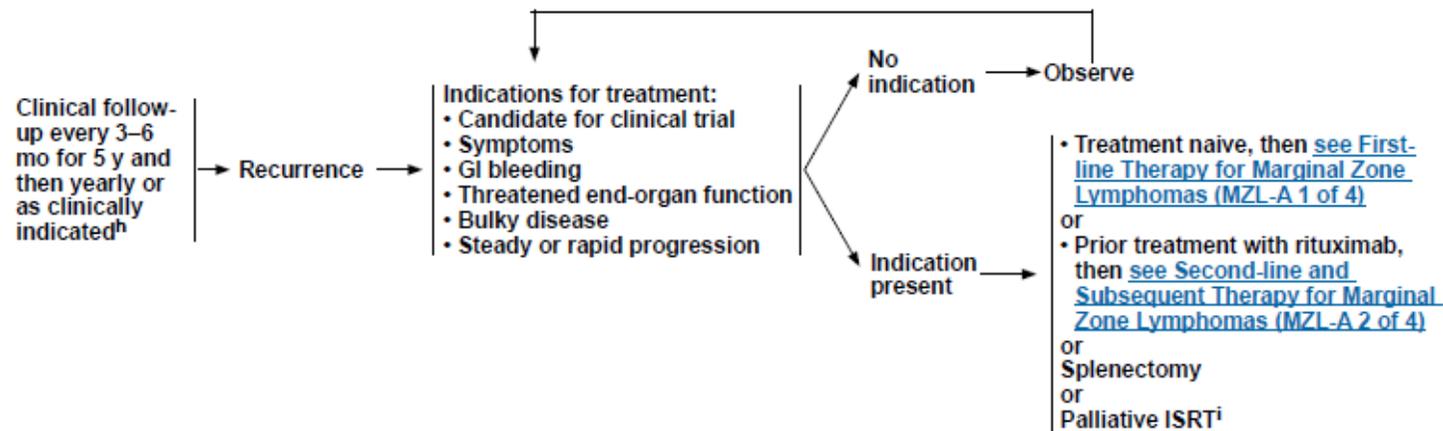
^g Pneumococcal, meningococcal, haemophilus influenza, and hepatitis B vaccinations should be given at least 2 weeks before splenectomy.

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.

SPLN-2

Version 5.2021, 09/22/21 © 2021 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.

FOLLOW-UP



^h Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.

ⁱ See [Principles of Radiation Therapy \(NHQD-G-D\)](#).

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.

Suggested treatment regimens



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 5.2021 Marginal Zone Lymphomas

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c}
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

FIRST-LINE THERAPY	FIRST-LINE THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM (if none of the above are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)
<p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine + rituximab • CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab • CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + rituximab • Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) for SMZL^b <p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibritumomab tiuxetan^d (category 2B) • Lenalidomide + rituximab (category 2B) • Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) for extranodal (MALT) and nodal MZL 	<p>Preferred regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) <p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil ± rituximab • Cyclophosphamide ± rituximab
	<p style="text-align: center;">FIRST-LINE EXTENDED THERAPY (optional)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consolidation with rituximab 375 mg/m² one dose every 8–12 weeks for up to 2 years

[See Second-line and Subsequent Therapy on MZL-A 2 of 4](#)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

^a See references for regimens ([MZL-A 4 of 4](#)).

^b The choice of therapy requires consideration of many factors, including age, comorbidities, and future treatment possibilities (eg, HDT with ASCR). Therefore, treatment selection is highly individualized.

^c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.

^d Selection of patients requires adequate marrow cellularity >15% and <25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets >100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for ibritumomab tiuxetan. If ibritumomab tiuxetan is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT. Cytogenetics/FISH assessment for MDS markers is recommended for patients receiving RIT.

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.

MZL-A
1 OF 4

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c}

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY

Preferred regimens (in alphabetical order)

- Bendamustine + obinutuzumab (not recommended if treated with prior bendamustine)
- Bendamustine + rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine) (may be considered for both nodal MZL and extranodal [MALT] lymphoma)
- CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab
- CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + rituximab
- Ibrutinib^{e,f}
- Lenalidomide + rituximab (may be considered for both nodal MZL and extranodal [MALT] lymphoma)
- Zanubrutinib (relapsed/refractory after at least one prior anti-CD20-mAB-based regimen)^{e,f}

Other recommended regimens (in alphabetical order)

- CHOP + obinutuzumab (category 2B)
- CVP + obinutuzumab (category 2B)
- Ibritumomab tiuxetan^d (category 2B)
- Lenalidomide + obinutuzumab (category 2B)
- PI3K inhibitors
 - ▶ Relapsed/refractory after 2 prior therapies^e
 - ◊ Copanlisib
 - ◊ Duvelisib
 - ◊ Idelalisib
 - ▶ Relapsed/refractory after at least one prior anti-CD20-mAB-based regimen
 - ◊ Umbralisib^e
- Rituximab (if longer duration of remission)

^a See references for regimens ([MZL-A 4 of 4](#)).

^b The choice of therapy requires consideration of many factors, including age, comorbidities, and future treatment possibilities (eg, HDT with ASCR). Therefore, treatment selection is highly individualized.

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.

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM

(if none of the above are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

Preferred regimens (in alphabetical order)

- Ibrutinib^{e,f}
- Lenalidomide + rituximab
- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)
- Zanubrutinib (relapsed/refractory after at least one prior anti-CD20-mAB-based regimen)^{e,f}

Other recommended regimens (in alphabetical order)

- Chlorambucil ± rituximab
- Cyclophosphamide ± rituximab
- Umbralisib (relapsed/refractory after at least one prior anti-CD20-mAB-based regimen)^e

See Second-Line Consolidation or Extended Dosing on [MZL-A 2 of 4](#)

See Anti-CD19 CAR T-cell Therapy on [MZL-A 2 of 4](#)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

^c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.

^d Selection of patients requires adequate marrow cellularity >15% and <25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets >100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for ibritumomab tiuxetan. If ibritumomab tiuxetan is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT. Cytogenetics/FISH assessment for MDS markers is recommended for patients receiving RIT.

^e See [Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).

^f Consider alternate BTKi (acalabrutinib or zanubrutinib) in patients with intolerance or contraindications to ibrutinib.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b}

SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)

Preferred regimen

- If treated with bendamustine + obinutuzumab for recurrent disease then obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)

Other recommended regimens

- High-dose therapy with autologous stem cell rescue
- Allogeneic hematopoietic cell transplant for highly selected patients

HISTOLOGIC TRANSFORMATION OF NODAL MZL TO DLBCL

- Anti-CD19 CAR T-cell therapy (only after ≥ 2 prior chemoimmunotherapy regimens)^{g,h}
 - ▶ Axicabtagene ciloleucel
 - ▶ Lisocabtagene maraleucelⁱ
 - ▶ Tisagenlecleucel
- Loncastuximab tesirineⁱ (only after ≥ 2 lines of systemic therapy)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

^a See references for regimens ([MZL-A 4 of 4](#)).

^b The choice of therapy requires consideration of many factors, including age, comorbidities, and future treatment possibilities (eg, HDT with ASCR). Therefore, treatment selection is highly individualized.

^g See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).

^h Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.

ⁱ Lisocabtagene maraleucel and loncastuximab tesirine are indicated for DLBCL transformed from MZL.

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.

MZL-A
3 OF 4



SUGGESTED TREATMENT REGIMENS

First-line Therapy

Chlorambucil ± rituximab

Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:1905-1912.

RCHOP/R-CVP/BR

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-2952.

Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 2017;130:1772-1774.

Ibrutinomab tixetetan

Lossos IS, Fabregas JC, Koru-Sengul T, et al. Phase II study of (90)Y Ibrutinomab tixetetan in patients with previously untreated marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56:1750-1755.

Lenalidomide + rituximab

Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1311-1318.

Rituximab (preferred for SMZL)

Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer* 2008;107:125-135.

Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159:322-328.

Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulos MK, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist* 2013;18:190-197.

First-line Extended Therapy (optional)

Extended dosing with rituximab

Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *Br J Haematol* 2016;173:867-875.

Second-line and Subsequent Therapy

Bendamustine + obinutuzumab

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* 2016;17:1081-1093.

REFERENCES

Copanlisib

Dreyling M, Panayiotidis P, Follows GA, et al. Long-term efficacy and safety of copanlisib in multiply relapsed or refractory patients with marginal zone lymphoma [abstract]. *Blood* 2019;134:Abstract 1531.

Duvelisib

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37:912-922.

Ibritumomab tiuxetan

Vanazzi A, Grana C, Crosta C, et al. Efficacy of (90)Yttrium-ibritumomab tiuxetan in relapsed/refractory extranodal marginal-zone lymphoma. *Hematol Oncol* 2014;32:10-15.

Ibrutinib

Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood* 2017;129:2224-2232.

Idelalisib

Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.

Lenalidomide + rituximab

Witzig TE, Wiemik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

Sacchi S, Marcheselli R, Bari A, et al. Safety and efficacy of lenalidomide in combination with rituximab in recurrent indolent non-follicular lymphoma: final results of a phase II study conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2016;101:e198.

Umbralisib

Zinzani PL, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbralisib, the once daily dual inhibitor of PI3Kδ and casein kinase-1ε demonstrates clinical activity in patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: Results from the Phase 2 Global Unity-NHL Trial [abstract]. *Blood* 2020;136:34-35.

Zanubrutinib

Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The Magnolia trial: zanubrutinib, a next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Clinical Cancer Res* 2021; Online ahead of print.

Second-line Consolidation or Extended Dosing (optional)

Obinutuzumab maintenance for rituximab refractory disease
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* 2016;17:1081-1093.

CAR T-Cell Therapy

Axicabtagene ciloleuocel

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleuocel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531-2544.

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleuocel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.

Lisocabtagene maraleuocel

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleuocel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852.

Tisagenlecleuocel

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleuocel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.

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.

MZL-A
4 OF 4

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021 [4].

Primary Cutaneous Lymphomas

Zielsetzung

The NCCN Guidelines® are a statement of evidence and consensus of the authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment.

The most common subtypes of PCL that are covered in the NCCN guidelines are listed below:

Cutaneous B-Cell Lymphomas:

- Primary cutaneous marginal zone lymphoma (PCMZL);
- Primary cutaneous follicle center lymphoma (PCFCL); and
- Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (PCDLBCL, leg type)

Cutaneous T-Cell Lymphomas:

- Mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS)
- Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders (PCTLD)

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zu Behandlungsmethoden für Patientinnen und Patienten mit primär kutanem Marginalzonenlymphom wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, unklar, ob Patientenvertretungen einbezogen wurden;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; (⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures)
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for Primary Cutaneous Lymphomas, a literature search was performed to obtain key literature on PCBCL published since the previous Guidelines update [...].

LoE/GoR

Tabelle 3: NCCN Categories of Evidence and Consensus

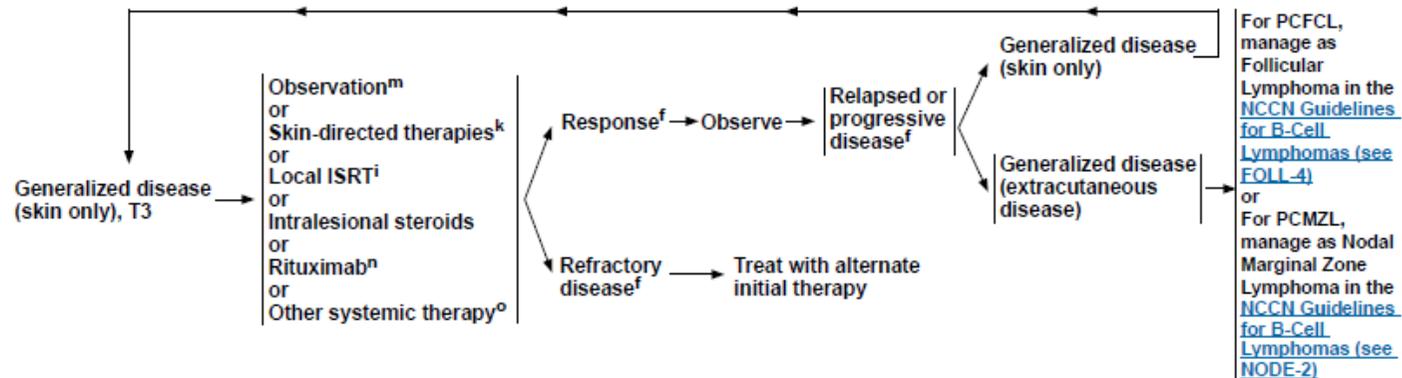
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
------------	---

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.

Sonstige methodische Hinweise

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

PRIMARY CUTANEOUS MARGINAL ZONE LYMPHOMA OR FOLLICLE CENTER LYMPHOMA^f
STAGE^g INITIAL THERAPY^{h,i} RESPONSE/ADDITIONAL THERAPY



^f Additional imaging studies during the course of treatment are not needed. PET/CT (strongly preferred) or C/A/P CT with contrast at the end of treatment are needed to assess response. This can be repeated if there is clinical suspicion of progressive disease.

^g See [TNM Classification of Cutaneous Lymphoma other than MF/SS \(CUTB-A\)](#).

^h See [Treatment References \(CUTB-B\)](#).

ⁱ Local ISRT is the preferred initial treatment, but not necessarily the preferred treatment for relapse. See [Principles of Radiation Therapy \(PCLYM-A\)](#).

^k There are case reports showing efficacy of topicals, which include steroids, imiquimod, nitrogen mustard, and bexarotene (useful in pediatric patients).

^l See monoclonal antibody and viral reactivation (See [NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas](#)).

^m Considered appropriate in asymptomatic patients.

ⁿ Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibrutinomab tiuxetan. An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

^o In rare circumstances for very extensive or refractory disease, other combination chemotherapy regimens listed in [NCCN Guidelines for B-Cell Lymphomas](#), [FOLL-B](#) are used.

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.

Alberta Health Services (AHS), 2019 [1].

Lymphoma

Fragestellungen

- What are the diagnostic criteria for the most common lymphomas?
- What are the staging and re-staging procedures for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended follow-up procedures for patients with malignant Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma?

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu Behandlungsmethoden für Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, aber keine Einbeziehung von Patientenvertretungen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Angaben zur systematischen Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur fehlen;
- Verfahren zur Konsensfindung (formal und informell) erwähnt, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind identifizierbar, Angaben zu Literaturverknüpfungen, Evidenzbewertung und Graduierung der Empfehlungen fehlen;
- Beschreibung des Verfahrens zur Überwachung und Aktualisierung ist widersprüchlich².

Recherche/Suchzeitraum:

- Medical journal articles were searched using Medline (1950 to October Week 1, 2015), EMBASE (1980 to October Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd Quarter, 2015), and PubMed electronic databases. An updated review of the relevant existing practice guidelines for lymphoma was also conducted by accessing the websites of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the British Committee for Standards in Haematology.

² A formal review of the guideline will be conducted at the Annual Provincial Hematology Tumour Team Meeting in 2015. If critical new evidence is brought forward before that time [...] the guideline working group members will revise and update the document accordingly. (siehe 'Maintenance')

The original guideline was developed in March 2006 and was revised on the following dates: May 2007, June 2009, November 2009, January 2011, December 2011, September 2012, April 2013, December 2014, December 2015, February 2016 and April 2016. (siehe 'Development and Revision History')

LoE

Tabelle 4: Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	small RCTs phase II RCTs large RCTs with potential bias or meta-analyses including such RCTs with heterogeneity
III	prospective cohort studies post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	retrospective cohort studies case-control studies instrument validation studies (note: could be level III, based on size of population, methods)
V	studies without a control group case reports expert opinions review articles or narrative reviews Delphi studies cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

GoR

Tabelle 5: Strength of Recommendations

A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Sonstige methodische Hinweise

Die Feststellung der Stärke der Evidenz und eine Graduierung der Empfehlungen nach den oben aufgeführten Klassifikationsschema erfolgt bei der Leitlinienerstellung durch das Alberta Provincial Hematology Tumour Team, gemäß Methodenpapier, erst seit Ende 2019.

Empfehlungen

III. Treatment of non-Hodgkin Lymphomas

Splenic Marginal Zone Lymphoma

Although existing evidence is inadequate to conclude which treatment approach is superior, we propose the following strategy for managing SMZL:

1. Rituximab monotherapy is recommended as frontline therapy for most patients. A standard regimen is rituximab 375 mg/m² once weekly for 4 weeks, followed by a response assessment 4-6 weeks later.
 - a. Those achieving at least a partial response, defined by conventional response criteria¹²³, should subsequently receive maintenance rituximab (375 mg/m² every 3 months for 2 years).
 - b. Non-responders or those with progressive disease should proceed with either:
 - Splenectomy if the spleen is the major site of disease or
 - BR for those with additional nodal disease, extensive bone marrow involvement, or non-operative candidates, then followed by maintenance rituximab (375 mg/m² every 3 months for 2 years).
2. Select patients who require a splenectomy to establish the diagnosis and have no bone marrow, peripheral blood, or nodal involvement, do not require maintenance rituximab and may simply be observed.

Gastric MALT lymphoma

[...] Stage IAE low grade gastric MALT should be treated with omeprazole 20mg twice daily, clarithromycin 500mg twice daily and either metronidazole 500mg twice daily or amoxicillin 1000mg twice daily for one week, or an equally effective regimen such as the Hp-PAC. After treatment with antibiotics, patients should undergo repeat gastroscopy at 3 months, then every 6 months for 2 years, then annually for 3 years. Biopsies should be taken for lymphoma and H pylori each time. One re-treatment should be tried if H pylori persists. MALT lymphoma may slowly regress over 12-18 months after H pylori eradication.

If lymphoma recurs or persists more than 12-18 months after eradication of H pylori, the patient should receive upper abdominal irradiation (30 Gy/20 fractions with POP if anatomy permits, otherwise 4-5 field plan with superior portion AP/PA and inferior portion AP, R lateral and L lateral). Patients with localized MALT lymphomas are reported to have excellent clinical outcomes after moderate-dose radiation, significantly less risk of distant recurrence, and good overall survival.²⁰¹ [...] Stage IIAE or greater gastric MALT should be managed as advanced low grade lymphoma plus eradication of H pylori with antibiotics. Stage IIAE or greater gastric MALT should be managed as advanced low grade lymphoma plus eradication of H pylori with antibiotics.

Referenzen

90. Witzig TE, Molina A, Gordon LI, Emmanouilides C, Schilder RJ, Flinn IW, et al. Long-term responses in patients with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007;109(9):1804-1810.
112. Oh DH, Li H, Duan Q, Villa D, Peters A, Chua N, et al. Quantifying benefit of autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma patients via instrumental variable analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(5):941-948.
113. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3262-3269.
123. Matutes E, Oscier D, Montalban C, Berger F, Callet-Bauchu E, Dogan A, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia* 2008;22(3):487-495.

201. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116(16):3815-3824.

IV. Cutaneous Lymphomas

Treatment of other types of non-MF cutaneous lymphomas

CTCL Subtype	First line treatment	Second or third line treatment
Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma		
Solitary lesion	Surgical excision Local radiotherapy (15-35 Gy)	Intralesional corticosteroids
Multifocal lesions	Observation Chlorambucil Rituximab monotherapy*	Intralesional rituximab (5-20 mg per lesion q4 week x 3-6 cycles)*
B. burgdorferi associated pcMZL	Antibiotics (cephalosporin or doxycycline)	Treat as systemic (R-Bendamustine x 6)

* Manufacturer application required for access. Drug not funded.

VI. HDCT and hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma

Eligibility

- Patient: age \leq 70 years, ECOG 0-2, adequate organ function, no active infections
 \Rightarrow HIV not contraindication if CD4 > 100 and meet other eligibility criteria
- Lymphoma: chemosensitive: partial response (PR) or better to last chemotherapy
 No active secondary CNS disease (eligible if CNS in PR/CR to salvage therapy)

HDCT regimen for autologous stem cell transplantation

- Indolent (Follicular, SLL/CLL, MZL, LPL) and Mantle Cell: melphalan 180 mg/m² + TBI 5 Gy
- Aggressive systemic non-Hodgkin lymphoma (DLBCL, PTCL): (R)BEAM or Etoposide/Melphalan
- Hodgkin lymphoma: melphalan 200 mg/m² or Etoposide/Melphalan
- Primary CNS lymphoma: thiotepa 600 mg/m² + busulfan 9.6 mg/kg
- Secondary CNS lymphoma: (R-TBM) thiotepa 500 mg/m² + busulfan 9.6 mg/kg + melphalan 100 mg/m²

HDCT regimen for allogeneic stem cell transplantation

- Majority of patients: fludarabine 250 mg/m² + busulfan 12.8 mg/kg, 400 cGy TBI + ATG
- Reduced intensity: fludarabine 120 mg/m² + melphalan 140 mg/m² \pm ATG
 \Rightarrow co-morbidities (liver, lung, nervous system), prior busulfan, prior ASCT after BEAM or TBI
 \Rightarrow slowly progressive, non-bulky lymphoma

Indications for HDCT and autologous stem cell transplantation

1. Indolent non-Hodgkin lymphoma

- Follicular, Marginal Zone, Small Lymphocytic, Lymphoplasmacytic Lymphoma
 \Rightarrow chemosensitive first or second chemotherapy failure
- Mantle Cell Lymphoma (especially low or low-intermediate risk MIPI score)

- ⇒ first partial remission (PR) or first complete remission (CR)
- 2. Aggressive non-Hodgkin lymphoma
 - Part of first salvage therapy for chemosensitive first relapse or first remission-induction failure
 - Part of initial therapy for high IPI = 4 – 5 risk patients or double hit Lymphoma
 - ⇒ first PR/CR following completion of full induction (i.e. R-CHOP x 6)
 - ⇒ high-dose sequential remission-induction therapy
- 3. Hodgkin lymphoma
 - First chemotherapy failure (relapse or 1⁰ refractory)

Indications for HDCT and allogeneic stem cell transplantation

1. Indolent non-Hodgkin lymphoma

- Follicular, Marginal Zone, Small Lymphocytic/CLL, Lymphoplasmacytic Lymphoma

- ⇒ chemosensitive second to fourth chemotherapy failure (last time to progression <2 years), usually after prior autologous SCT

- Mantle Cell Lymphoma

- ⇒ first remission for high risk MIPI score, blastoid variant, or heavy blood/marrow involvement
- ⇒ chemosensitive first chemotherapy failure

2. Aggressive non-Hodgkin lymphoma

- Diffuse large B-cell or peripheral T-cell lymphomas

- ⇒ chemosensitive relapse following HDCT/ASCT if time to relapse >1 year and aaIPI = 0-1

- Lymphoblastic lymphoma

- ⇒ first remission after induction and CNS therapy if prior blood/marrow involvement and high LDH
- ⇒ chemosensitive first chemotherapy failure

3. Hodgkin lymphoma

Chemosensitive relapse following HDCT/ASCT if time to relapse >1 year

- 4. Any lymphoma with indication for HDCT/ASCT but unable to collect adequate autograft

References

1. Pfreundschuh M, Zwick C, Zeynalova S, Duhrsen U, Pfluger KH, Vrieling T, et al. Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: II. Results of the randomized high-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol.* 2008;19(3):545-552.
2. Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1290-1297.
3. Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza CA, Gisselbrecht C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(4):338-346.
4. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540-1545.
5. Weisdorf DJ, Andersen JW, Glick JH, Oken MM. Survival after relapse of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: implications for marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):942-947.

6. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR, Bishop MR, Kessinger A, Armitage JO. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):445-450.
7. van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA, Murphy SC, Armitage JO, Bishop MR, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood.* 1998;92(5):1832-1836.
8. Laport GF, Williams SF. The role of high-dose chemotherapy in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 1998;25(4):503-517.
9. Philip T GF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Sebban C, Milpied N. Long term outcome of relapsed nonHodgkin's lymphoma patients included in the PARMA trial: incidence of late relapses, long-term toxicity and impact of the International Prognostic Index at relapse. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17((abstract 62)).
10. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med.* 2004;350(13):1287-1295.
11. Haioun C, Lepage F, Gisselbrecht C. Survival benefit of high dose therapy over sequential chemotherapy in poor risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Final analysis of the prospective LHN 87-2 protocol. A GELA study. *Blood.* 1999;ASH Annual Meeting Abstracts);94(Suppl 1):Abstract 2711.
12. Foran JM, Apostolidis J, Papamichael D, Norton AJ, Matthews J, Amess JA, et al. High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular lymphoma: a study of 27 patients from a single centre. *Ann Oncol.* 1998;9(8):865-869.
13. Friedberg JW, Neuberg D, Gribben JG, Mauch P, Anderson KC, Soiffer RJ, et al. Autologous bone marrow transplantation after histologic transformation of indolent B cell malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999;5(4):262-268.
14. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(12):3803-3809.
15. Khouri I RJ, Kantarjian H, et al. . Update of the HCVAD regimen followed by stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Blood.* 1999;94(suppl 1):abstract 2713.
16. Fouillard L, Laporte JP, Labopin M, Lesage S, Isnard F, Douay L, et al. Autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphomas: the role of graft purging and radiotherapy posttransplantation--results of a retrospective analysis on 120 patients autografted in a single institution. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2803-2816.
17. Mundt AJ, Williams SF, Hallahan D. High dose chemotherapy and stem cell rescue for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: pattern of failure and implications for involved-field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(3):617-625.
18. Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR, Jr., Taghipour G, Lazarus HM, Rizzo JD, et al. Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation--The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2003;21(20):3744-3753.
19. Branson K, Chopra R, Kottaridis PD, McQuaker G, Parker A, Schey S, et al. Role of nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation after failure of autologous transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies. *J Clin Oncol.* 2002;20(19):4022-4031
20. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, Lazarus HM, Bolwell BJ, Freytes CO, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):406-413.
21. Williams CD, Harrison CN, Lister TA, Norton AJ, Blystad AK, Coiffier B, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell support for chemosensitive transformed low-grade follicular non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched study from the European Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):727-735.
22. Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):221-230.
23. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, Garcia-Conde J, et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Espanol de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1395-1404.
24. Kim S, Kim HJ, Park JS, Lee J, Chi HS, Park CJ, et al. Prospective randomized comparative observation of single- vs split-dose lenograstim to mobilize peripheral blood progenitor cells following chemotherapy in patients with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2005;84(11):742-747.
25. Olivieri A, Santini G, Patti C, Chisesi T, De Souza C, Rubagotti A, et al. Upfront high-dose sequential therapy (HDS) versus VACOP-B with or without HDS in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: long-term results by the NHLCSG. *Ann Oncol.* 2005;16(12):1941-1948.

26. Betticher DC, Martinelli G, Radford JA, Kaufmann M, Dyer MJ, Kaiser U, et al. Sequential high dose chemotherapy as initial treatment for aggressive sub-types of non-Hodgkin lymphoma: results of the international randomized phase III trial (MISTRAL). *Ann Oncol.* 2006;17(10):1546-1552.
27. Copelan E, Pohlman B, Rybicki L, Kalaycio M, Sobecks R, Andresen S, et al. A randomized trial of etoposide and G-CSF with or without rituximab for PBSC mobilization in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(2):101-105.
28. Vitolo U, Liberati AM, Cabras MG, Federico M, Angelucci E, Baldini L, et al. High dose sequential chemotherapy with autologous transplantation versus dose-dense chemotherapy MegaCEOP as first line treatment in poor-prognosis diffuse large cell lymphoma: an "Intergruppo Italiano Linfomi" randomized trial. *Haematologica.* 2005;90(6):793-801.

Prisca A et al., 2017 [6].

Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Practice Guideline

Zielsetzung

[...] to systematically review and update the literature on rituximab in lymphoma and CLL given many recent publications and updates, and provide evidence-based consensus guidelines for its rational use.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Unklar, ob Patientenvertretungen in die Leitlinienerstellung einbezogen wurden;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind identifizierbar, Evidenzbewertung und Graduierung der Empfehlungen fehlen;
- Weder Gültigkeit noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

This evidentiary base is composed of three parts: the evidentiary base of Version 2, the results of the updated search executed in March 2012 and the content of a further update executed in October 2013.

For this update, a search for guidelines was undertaken in the Inventory of Cancer Guidelines (SAGE), the National Guideline Clearing House, the CMA Infobase and on the websites of international guidelines developers such as the National Institute for Clinical Excellence (UK) (NICE), the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), the Australian National Health and Medical Research Council and the New Zealand Guidelines Group.

The literature was systematically searched using MEDLINE (Ovid, March 2006 to October 2013), EMBASE (Ovid, March 2006 to October 2013) and the Cochrane Library (22 October 2013). In addition, abstracts from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2006-2013) were searched.

LoE

Keine Angaben

GoR

The working group developed a set of initial recommendations through consideration of the aggregate evidence quality, the potential for bias in the evidence and the probable benefits and harms of rituximab in patients with lymphoma and CLL.

Eine Graduierung der Empfehlungen konnte nicht identifiziert werden.

Empfehlungen

Indolent/Mantle Cell Lymphoma

Patients with relapsed/refractory disease

For previously treated patients with indolent histology CD20-positive B-cell lymphomas, excluding SLL:

- Patients who have not previously received rituximab and who are appropriate candidates for chemotherapy should receive this chemotherapy in combination with rituximab or as rituximab monotherapy.
- Patients who have previously received rituximab (including combination rituximab-chemotherapy, rituximab monotherapy, or maintenance rituximab) and who have achieved a response of at least one year's duration from the last rituximab administration and who are appropriate candidates for therapy should receive this therapy in combination with rituximab or as rituximab monotherapy.

Hintergrund

The DSG [...] considered the role of rituximab beyond first-line therapy. Five studies [39-43], represented by nine publications, were included. Three studies had a population of patients with follicular lymphoma or MCL [41-43]; the other two studies included patients with NHL [39, 40]. The recommendation [...] for previously treated rituximab-naive patients is based on the improved survival and time to progression (TTP) observed with the addition of rituximab to fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (FCM) reported by Forstpointner et al. [41] and Dreyling et al. [70], and the improved TTP reported in the study of CHOP ± rituximab by van Oers et al. [42].

The role of rituximab in combination with chemotherapy for patients previously treated with rituximab (alone or in combination) is much less clearly defined. None of the randomised trials included patients who had previously received rituximab. The DSG is unable to offer definitive recommendations where no direct evidence exists, but recognises the need of practitioners and policy-makers for guidance in this situation. The addition of rituximab to chemotherapy in patients beyond first-line treatment is associated with improved TTP and, in one trial, survival. The re-use of therapies that have previously been effective for a given patient is a common strategy when managing patients with indolent lymphomas. Data from trials of rituximab monotherapy suggest that in a selected population of rituximab-sensitive patients, a response rate comparable to that observed in first-line treatment can be observed [65]. Cumulative toxicity from multiple treatments with rituximab is not expected. Based upon these data, and the consensus of the members of the Hematology DSG, the group recommends that patients previously treated with rituximab who remain sensitive to this agent, and who are appropriate candidates, should receive chemotherapy in combination with rituximab. Although no evidence-based definition of rituximab sensitivity exists, the DSG considers relapse 1 year or more after treatment with rituximab to be a reasonable threshold. In addition, the group considered patients who remained stable for 1 year after the last dose of maintenance rituximab to be rituximab-sensitive.

Referenzen

- [39] Leonard J, Jung SH, Johnson JL, Bartlett N, Blum KA, Cheson BD, et al. CALGB 50401: a randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(15_suppl):8000.
- [40] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2453-2463.
- [41] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(10):3064-3071.
- [42] van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-3301.
- [43] Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5156-5164.
- [65] Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco A.
- [70] Dreyling M, Forstpointner R, Gramatzki M, Böck H, Hänel M, Seymour J, et al. Rituximab maintenance improves progression-free and overall survival rates after combined immuno-chemotherapy (R-FCM) in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma: Final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2006;24(18_suppl):7502.

Rituximab maintenance treatment

For patients with indolent histology CD20-positive B-cell lymphomas, excluding SLL, who respond to treatment with combination chemotherapy and/or rituximab, this treatment should be followed by the use of maintenance rituximab.

Hintergrund

Nine RCTs [42,60,63-67,71,72], represented by 22 publications, were included. Six studies had a population of patients with follicular lymphoma [42,61,63,67,71,72], two studies included patients with MCL [60,64] and two studies included patients with NHL or indolent lymphoma [65,66]. The Hainsworth et al. study [65] compared rituximab maintenance with rituximab re-treatment; all the other studies compared rituximab maintenance with observation. Two of the trials had two randomisations, the second of which tested for rituximab maintenance [42,67]. Therefore, depending on the trials' first phase, some patients in rituximab maintenance group had already been exposed to rituximab (all the patients from the PRIMA study [72], the FILML17638 study [63], the Forstpointner et al. study [64]).

Most studies have shown clinically important improvements in disease control and three trials have shown prolongation of survival [64,66,73]. In patients receiving therapy for relapsed follicular lymphoma, there are clear benefits in disease control and survival attained with the use of magnetic resonance. Six studies reported on PFS [42,63,65-67,72]. The meta-analysis showed a pooled hazard ratio for the six RCTs of 0.53 (95% confidence interval 0.47-0.59). The benefit in disease control is preserved even in patients who have received combination chemotherapy that includes rituximab. Following front-line therapy, magnetic resonance has similarly resulted in prolonged PFS and overall survival. However, this strategy has only been studied following combination chemotherapy without rituximab. The DSG believed strongly that the body of evidence to date supports extending the use of magnetic resonance to the front-line setting following chemotherapy with rituximab. The group consensus was influenced by the sizable magnitude of benefit in disease control in this setting and the preservation of this benefit following rituximab-based chemotherapy noted in the relapsed setting. Data are available

on the use of maintenance rituximab (MR) following rituximab monotherapy in both front-line and relapsed setting. Based on the improvement in PFS in those trials as well as the consistent benefit of this strategy, the DSG also recommends the use of MR in those patients initially receiving rituximab monotherapy.

Given the inclusion of a number of non-follicular indolent histologies in four of the six trials and the comparable activity of rituximab in follicular lymphoma and other non-follicular indolent histologies, the DSG recommends that data from follicular lymphoma be generalised to these histologies (including marginal zone lymphoma [MZL] and lymphoplasmacytic lymphoma) [...].

Referenzen

- [42] van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-3301.
- [60] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey F, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss group for clinical cancer research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23:705-711.
- [61] Ghielmini ME, Hsu Schmitz S, Martinelli G, Peccatori F, Hess U, Fey M, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma (FL) receiving single agent rituximab at two different schedules in study SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2009;27(no. 15_suppl):8512.
- [63] Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A, et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3351-3359.
- [64] Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108(13):4003-4008.
- [65] Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Van Lackey L, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1088-1095.
- [66] Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1607-1614.
- [67] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1624-1630.
- [71] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-4423.
- [72] Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(3759):42-51.
- [73] van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853-2858.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2021) am 14.12.2021

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, b cell, marginal zone"]
2	(((marginal NEXT zone) OR malt OR mucosa) AND lymphom*):ti,ab,kw
3	(monocytoid AND (b NEXT cell) AND lymphom*):ti,ab,kw
4	(cutaneous AND (b NEXT cell) AND lymphom*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Dec 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 14.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"lymphoma, b cell, marginal zone"[mh]
2	(marginal zone[tiab] OR malt[tiab] OR mucosa[tiab]) AND lymphom*[tiab]
3	monocytoid[tiab] AND b-cell[tiab] AND lymphom*[tiab]
4	cutaneous[tiab] AND b-cell[tiab] AND lymphom*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) 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

#	Suchfrage
	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]))))))))))))
7	(#6) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"lymphoma, b cell, marginal zone"[mh]
2	(marginal zone[tiab] OR malt[tiab] OR mucosa[tiab]) AND lymphom*[tiab]
3	monocytoid[tiab] AND b-cell[tiab] AND lymphom*[tiab]
4	cutaneous[tiab] AND lymphom*[tiab]
5	"Lymphoma, B-Cell"[mh:noexp]
6	"Lymphoma, Non-Hodgkin"[mh:noexp]
7	(non-hodgkin*[tiab] OR nonhodgkin*[tiab]) AND lymphom*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.12.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Lymphoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 14.12.2021]. (Clinical Practice Guideline; Band LYHE-002 V16). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
2. **Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Illidge TM, Parry EJ, et al.** British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol* 2019;180(3):496-526.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell Lymphomas; Version 5.2021 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 14.12.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Primary Cutaneous Lymphomas; Version 2.2021 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 14.12.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 14.12.2021]. (NICE Guideline; Band 52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/evidence/full-guideline-pdf-2551524594>.
6. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29(1):e13-e28.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-421

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie, darunter mindestens eine anti-CD20-basierte Therapie, erhalten haben.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Das Marginalzonenlymphom umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Formal werden unterschieden:

- extranodales Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes („mucosa-associated lymphatic tissue“, MALT)
- splenisches Marginalzonen-Lymphom
- nodales Marginalzonen-Lymphome

Die systemische Therapie im Rezidiv und bei Refraktärität orientiert sich am folliculären Lymphom. Eine Therapieindikation besteht erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Therapie erfolgt patientenindividuell nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen in Abhängigkeit von der Primärtherapie, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten.

Stand des Wissens

Die Marginalzonen-Lymphome gehören zu den reifzelligen indolenten Non-Hodgkin Lymphomen. Nach der aktuellen Version der WHO-Klassifikation werden folgende Subgruppen unterschieden [1]:

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie, darunter mindestens eine anti-CD20-basierte Therapie, erhalten haben.</p>
<ul style="list-style-type: none">- extranodales Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes („mucosa-associated lymphatic tissue“, MALT), 7% bis 8% aller neu diagnostizierten Lymphome [2]- splenisches Marginalzonen-Lymphom (2% aller Lymphome)- nodales Marginalzonen-Lymphom (1,5% bis 1,8 % aller Lymphome) [3] <p>Die Therapiekonzepte der Marginalzonen-Lymphome unterscheiden sich in der Primärtherapie dadurch, dass insbesondere beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom lokale Maßnahmen wie die Strahlentherapie oder eine antibiotische Eradikationstherapie eine wichtige Rolle spielen [2-4].</p> <p>In fortgeschrittenen Stadien und im Rezidiv bildet die systemische Therapie den Standard. Wie beim folliculären Lymphom wird auch das fortgeschrittene Marginalzonen-Lymphom nur bei krankheitsassoziierten Symptomen behandelt [2-4]. Die Rezidivtherapie folgt zumeist den Empfehlungen des folliculären Lymphoms.</p> <p>Diese sind [2-4]:</p> <ul style="list-style-type: none">- Im Rezidiv nach längerer (>2 Jahre) vorheriger Ansprechdauer wird eine erneute Rituximab/Chemotherapie empfohlen.- Bei Frührezidiven ist bei geeigneten Patient*innen eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine Therapieoption [5, 6].- Eine wirksame Therapieoption sind BTK Inhibitoren. Zwei Studien belegen die Wirksamkeit der BTK Inhibition beim Marginalzonenlymphom: so induzierte Ibrutinib als Monotherapie in einer Phase II Studie bei rezidivierten/refraktären Marginalzonenlymphomen (n=63; 17 Patient*innen mit nodalen MZL) ein Gesamtansprechen von 48 % mit einem PFS von 14.2 Monaten [7]. Der Zweitgenerations – BTK Inhibitor Zanubrutinib erreichte ebenfalls in einer Phase II Studie bei 68 Patient*innen mit rezidivierten/refraktären MZL ein Gesamtansprechen von 68,2 %, wobei bei den 26 Patient*innen mit nodalem MZL ein OR von 76% erzielt wurde [8]. Bei beiden BTK-Inhibitoren handelt es sich formal um einen Off-Label-Use. Ibrutinib hat die Zulassung bei der CLL, beim Mantelzell-Lymphom und beim Morbus Waldenström, Zanubrutinib hat seit November 2021 die Zulassung der EMA beim Morbus Waldenström.- Bei Patient*innen, die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Einsatz des PI3K-Inhibitors Idelalisib als Monotherapie möglich. Im fortgeschrittenen Rezidiv haben PI3K-Inhibitoren (Idelalisib, Copanlisib) auch bei Rituximab-refraktären Rezidiven lang anhaltende Remissionen erzielt, so dass dieser Therapieansatz individuell zu diskutieren ist [9-11]. In einer Phase-II-Studie konnte bei Patient*innen mit folliculärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrate von 56%

Kontaktdaten <i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie, darunter mindestens eine anti-CD20-basierte Therapie, erhalten haben.
erzielt werden [9]. Der Einsatz von Idelalisib ist formal Off-Label, wird aber in der Praxis analog zum Einsatz beim follikulären Lymphom durchgeführt. - Eine andere, wirksame Substanzklasse sind Immunmodulatoren. Bei Patient*innen mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie (nach Anpassung der klinischen Risikofaktoren) zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Ein möglicher, positiver Einfluss von Lenalidomid/Rituximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist wegen noch unreifer Daten nicht abschließend beurteilbar [12]. Anders als in den USA erfolgt der Einsatz dieser Kombination beim Marginalzonen-Lymphom im Off-Label-Use. Eine allogene Transplantation spielt beim rezidierten Marginalzonen-Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option. Die patientenindividuelle Wahl des Therapieregimes hat insbesondere das zu erwartende Toxizitätsspektrum und eventuelle Komorbiditäten zu berücksichtigen. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie, darunter mindestens eine anti-CD20-basierte Therapie, erhalten haben“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Ja, diese sind in einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen enthalten. <u>Referenzen</u> 1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127:2375-2390, 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569 2. Buske C et al.: Nodales Marginalzonen-Lymphom, November 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nodales-marginalzonen-lymphom/@@guideline/html/index.html

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie, darunter mindestens eine anti-CD20-basierte Therapie, erhalten haben.</p>
<ol style="list-style-type: none">3. Raderer M et al.: Extranodales Marginalzonen-Lymphom, Januar 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/extranodales-marginalzonen-lymphom-malt-lymphom/@@guideline/html/index.html4. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 31, 17-29, 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.010 Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica 98: 1014-1021, 2013. DOI: 10.3324/haematol.2013.0847235. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al.: Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant 24:1172-1179, 2018. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.0226. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW et al.: Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. Biol Blood Marrow Transplant 24:1163-1171, 2018. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.7717. Noy A, de Vos S, Coleman M, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. Blood Adv 4:5773-5784, 2020. DOI: 10.1182/bloodadvances.20200031218. Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al.: The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma [published online ahead of print, 2021 Sep 15]. Clin Cancer Res 2021. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-17049. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al.: PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med 370:1008-1018, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa131458310. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al.: Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol 35:3898-3905, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.75.464811. Panayiotidis P, Follows GA, Mollica L, et al.: Efficacy and safety of copanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. Blood Adv 5:823-828, 2021. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002910

Kontakt Daten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie, darunter mindestens eine anti-CD20-basierte Therapie, erhalten haben.

12. 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)
13. 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)