

# 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: Chronische  
lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert/refraktär)

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 1. Juni 2023 (BAnz AT 11.07.2023 B3) 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 nicht vorbehandelter 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 TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2022):**

Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023):**

Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

– Ibrutinib

*oder*

– Venetoclax + Rituximab

*oder*

– eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

– Venetoclax + Rituximab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene mit rezidivierter/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Ibrutinib

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene mit rezidivierter/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
  - Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
  - Bendamustin in Kombination mit Rituximab,
  - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und
  - Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE
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		

**Studie ALPINE:**

- Studiendesign: RCT, offen, parallel
- Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib
- relevanter Datenschnitt: 3. Datenschnitt (finale Analyse) vom 08.08.2022

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-132) sofern nicht anders indiziert.

### Mortalität

Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>					
	327	n. e. 48 (14,7)	325	n. e. 60 (18,5)	0,76 [0,51; 1,11] 0,153
Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“					
< 65 Jahre	126	n. e. 7 (5,6)	125	n. e. 19 (15,2)	0,35 [0,15; 0,82] 0,012
≥ 65 Jahre	201	n. e. 41 (20,4)	200	n. e. 41 (20,5)	0,96 [0,62; 1,48] 0,851
Gesamt	Interaktion:				0,039

### Morbidität

Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>a</sup></b>					
	327	n. e. [34,3; n.e.] 88 (26,9)	325	35,0 [33,2; 44,3] 120 (36,9)	0,65 [0,49; 0,86] 0,0024

Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)<sup>b</sup></b>					
Fatigue	327	28,0 [22,6; n. b.] 141 (43,1)	325	30,4 [16,6; n. b.] 136 (41,8)	0,91 [0,72; 1,16] 0,463
Übelkeit und Erbrechen	327	n. e. [36,0; n. b.] 78 (23,9)	325	n. e. 75 (23,1)	0,87 [0,64; 1,20] 0,404
Schmerzen	327	22,1 [16,6; 28,8] 161 (49,2)	325	14,1 [11,2; 19,6] 160 (49,2)	0,85 [0,69; 1,06] 0,158
Appetitverlust	327	n. e. 84 (25,7)	325	n. e. 78 (24,0)	0,90 [0,66; 1,23] 0,515
Diarrhö	327	n. e. 73 (22,3)	325	n. e. [36,1; n. b.] 89 (27,4)	0,68 [0,50; 0,93] 0,015
Dyspnoe	327	39,4 [n. b.; n. b.] 96 (29,4)	325	43,7 [34,8; n. b.] 91 (28,0)	0,96 [0,72; 1,28] 0,779
Schlaflosigkeit	327	n. e. [30,5; n. b.] 117 (35,8)	325	n. e. [25,3; n. b.] 111 (34,2)	0,90 [0,70; 1,17] 0,450
Obstipation	327	n. e. [36,0; n. b.] 101 (30,9)	325	36,3 [36,1; n. b.] 81 (24,9)	1,16 [0,87; 1,55] 0,322
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>c</sup></b>					
	327	n. e. 85 (26,0)	325	n. e. [35,9; n. b.] 91 (28,0)	0,80 [0,59; 1,07] 0,128

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)<sup>b</sup></b>					
allgemeiner Gesundheitszustand	327	39,4 [33,2; n. b.] 119 (36,4)	325	n. e. [24,9; n. b.] 116 (35,7)	0,89 [0,69; 1,15] 0,366
physische Funktion	327	n. e. [33,1; n. b.] 118 (36,1)	325	n. e. [31,4; n. b.] 105 (32,3)	0,96 [0,74; 1,25] 0,768
Rollenfunktion	327	30,2 [19,9; n. b.] 148 (45,3)	325	30,5 [19,4; n. b.] 130 (40,0)	1,01 [0,80; 1,28] 0,920
kognitive Funktion	327	22,1 [14,3; 25,0] 166 (50,8)	325	24,9 [16,7; n. b.] 138 (42,5)	1,09 [0,87; 1,36] 0,470
emotionale Funktion	327	n. e. [36,0; n. b.] 107 (32,7)	325	n. e. 91 (28,0)	1,02 [0,77; 1,35] 0,873
soziale Funktion	327	27,7 [22,1; n. b.] 142 (43,4)	325	43,7 [30,6; n. b.] 107 (32,9)	1,23 [0,96; 1,59] 0,102

Nebenwirkungen<sup>d</sup>

Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert AD <sup>e</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	324	318 (98,1)	324	321 (99,1)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	324	136 (42,0)	324	162 (50,0)	0,84 [0,71; 0,99] 0,043 AD = 8%
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>f</sup></b>					
	324	218 (67,3)	324	228 (70,4)	0,96 [0,86; 1,06] 0,530
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
	324	50 (15,4)	324	72 (22,2)	0,69 [0,50; 0,96] 0,028 AD = 6,6%
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>f</sup> )	324	86 (26,5)	324	91 (28,1)	0,95 [0,74; 1,22] 0,753
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>f</sup> )	324	17 (5,2)	324	31 (9,6)	0,55 [0,31; 0,97] 0,038 AD = 4,4%
Blutungen (SMQ <sup>g</sup> , UEs)	324	137 (42,3)	324	134 (41,4)	1,02 [0,85; 1,23] 0,875
Muskelspasmen (PT, UEs)	324	10 (3,1)	324	41 (12,7)	0,24 [0,12; 0,48] < 0,001 AD = 9,6%



Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert AD <sup>e</sup>
<p><sup>a</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p><sup>b</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte (für die Funktionsskalen) bzw. eine Zunahme um <math>\geq 10</math> Punkte (für die Symptomskalen) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p><sup>c</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p><sup>d</sup> Angaben beziehen sich auf die Safety Population, welche alle Patientinnen und Patienten umfasst, die eine beliebige Dosis der Studienmedikationen erhalten haben (324 vs. 324 Patientinnen und Patienten)</p> <p><sup>e</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>f</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p><sup>g</sup> ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RR = relatives Risiko; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

b) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

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

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

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

c) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

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

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

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

- d) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- a) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

ca. 2 000 – 3 000 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

ca. 4 620 – 6 060 Patientinnen und Patienten

- c) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

ca. 1 410 – 2 260 Patientinnen und Patienten

- d) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

ca. 770 – 1 430 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: 10. Februar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_de.pdf)

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

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit rezidivierter/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zanubrutinib	65 843,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>	
Ibrutinib	73 188,50 €
<i>Venetoclax + Rituximab</i>	
Venetoclax	69 760,32 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt	89 191,96 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	50,59 €
<i>Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR</i>	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 892,46 €
Cyclophosphamid	219,48 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt	21 543,58 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	50,59 €
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	6 022,64 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt	25 454,28 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	50,59 €
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>	
Chlorambucil	166,10 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt	19 597,74 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	50,59 €

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

b) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Zanubrutinib	65 843,20 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<i>Venetoclax + Rituximab</i>	
Venetoclax	69 760,32 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt	89 191,96 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	50,59 €

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

c) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Zanubrutinib	65 843,20 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Ibrutinib Monotherapie</b>	
Ibrutinib	73 188,50 €

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

d) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zanubrutinib	65 843,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</i>	
Idelalisib	49 818,61 €
Rituximab	26 005,24 €
Gesamt	75 823,85 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	50,59 €
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</i>	
Bendamustin	6 022,64 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt	25 454,28 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	50,59 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>	
Chlorambucil	166,10 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt	19 597,74 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	50,59 €
<i>Best-Supportive-Care</i>	
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich

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

<sup>2</sup> Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

## Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 1  <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	6	600 €
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 1  <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	6	600 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	18	1800 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	18	1800 €
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]</i>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	12	1200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	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>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
<i>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	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 erwachsener Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor 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.
- b) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor
  - 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.



- c) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor
- 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.
- d) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor
- 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 Unternehmen. 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken