

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zanubrutinib (Brukinsa) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	15
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	17
2.4	Therapiekosten	17
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib eingesetzt werden können	28
3.	Bürokratiekostenermittlung	29
4.	Verfahrensablauf	29

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 15. November 2022 hat die BeiGene Germany GmbH die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das 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 wird.

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 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Zanubrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet Chronische lymphatische Leukämie (CLL), 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 vorgetragene 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 angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.06.2023):

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

– Ibrutinib

oder

– Venetoclax + Rituximab

oder

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

- Venetoclax + Rituximab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

- Ibrutinib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

- 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

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. Zur Behandlung der rezidierten/refraktären chronischen lymphatischen Leukämie stehen neben Zanubrutinib gemäß Zulassungsstatus die Zytostatika Chlorambucil, Cyclophosphamid und Fludarabin; die B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren Acalabrutinib, Duvelisib, Ibrutinib und Idelalisib; der BCL-2-Inhibitor Venetoclax; der PI3K-Inhibitor Duvelisib; der Anti-CD-20-Antikörper Rituximab sowie die Glucocorticoide Prednisolon, Prednison und Dexamethason zur Verfügung. Die chronische lymphatische Leukämie ist den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß weisen ebenfalls die Arzneistoffe Bendamustin, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet auf. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patientinnen und Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu folgenden Wirkstoffen vor:
- Acalabrutinib (Beschluss vom 5. August 2021)
 - Duvelisib (Beschluss vom 21.07.2022)
 - Ibrutinib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 21. Juli 2016)
 - Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 15. September 2016)
 - Venetoclax (Beschlüsse vom 16. Mai 2019)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).
- 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 vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet). Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz sieht der G-BA es als sachgerecht an, für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Patientinnen und Patienten laut Anwendungsgebiet mit rezidivierender/refraktärer chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) in verschiedene Patientenpopulationen zu unterteilen, die in Abhängigkeit von der (den) vorherigen Therapie(n) – konkret mit einem BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor - differenziert werden:

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

Haben Patientinnen und Patienten zuvor weder einen BTK noch einen BCL2-Inhibitor erhalten, kommen laut vorliegender Evidenz verschiedene Behandlungsoptionen in Frage. Als besonders wirksame Behandlungsoptionen werden die Kombinationstherapie Venetoclax + Rituximab sowie eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor durch Leitlinien und in der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft genannt.

Für Venetoclax + Rituximab hat der G-BA mit Beschluss vom 16. Mai 2019 für Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, welche mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, gegenüber BR einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Ibrutinib hat der G-BA mit Beschluss vom 21. Juli 2016 für die Patientenpopulation, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Ofatumumab festgestellt.

Sowohl in der Nutzenbewertung zu Venetoclax + Rituximab als auch zur Ibrutinib-Monotherapie lagen für weitere Patientengruppen, welche die vorliegende Patientenpopulation betreffen, keine Daten vor. Aufgrund der eindeutigen Empfehlung in Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft werden insgesamt für Patientinnen und Patienten, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben, sowohl Ibrutinib als auch Venetoclax + Rituximab als Vergleichstherapien für die gesamte Patientenpopulation a) bestimmt. Hierbei lässt sich keine Präferenz für eine der beiden Therapieoptionen ableiten, sodass sie als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen erachtet werden.

Mit Acalabrutinib steht ein weiterer zugelassener BTK-Inhibitor zur Verfügung. Mit Beschluss vom 5. August 2021 hat der G-BA für die Gruppe der Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht

angezeigt ist, gegenüber Idelalisib in Kombination mit Rituximab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Für Patientinnen und Patienten mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, wurde der Zusatznutzen als nicht belegt bewertet. Für die Patientengruppe, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ließ sich für das Gesamtüberleben, die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen. Für Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, lagen keine verwertbaren Angaben vor.

Insgesamt liegt für die Patientengruppe nach einer Vortherapie keine einheitliche Bewertung vor.

Der klinische Stellenwert von Acalabrutinib kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Acalabrutinib wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Darüber hinaus kommt gemäß Leitlinienempfehlungen und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft für Patientinnen und Patienten, welche nach Chemoimmuntherapie ein Spätrezidiv zeigen, auch eine Wiederholung der Primärtherapie in Frage (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR), Bendamustin + Rituximab (BR), Chlorambucil + Rituximab (ClbR)). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine Chemoimmuntherapie nur angezeigt ist, wenn die Patienten keine genetischen Risikofaktoren aufweisen. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53 Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.

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

Aus den vorliegenden Leitlinien geht keine explizite Empfehlung für den Einsatz von Venetoclax + Rituximab nach Einsatz eines BTK-Inhibitors hervor. Jedoch besteht, wie zu Patientenpopulation a) ausgeführt, eine eindeutige Empfehlung für den Einsatz von Venetoclax + Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit r/r CLL. Laut schriftlicher Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) stellt die Kombination Venetoclax + Rituximab die Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit r/r CLL dar. Gemäß DGHO erscheint eine Wiederholung mit einem BTK-Inhibitor vor dem Hintergrund des Auftretens spezifischer Resistenzmutationen wenig sinnvoll.

Wie zu Patientenpopulation a) ausgeführt hat der G-BA für Venetoclax + Rituximab mit Beschluss vom 16. Mai 2019 für Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, welche mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, gegenüber BR einen Hinweis auf einen geringen

Zusatznutzen festgestellt. Für die weiteren Patientenpopulationen lagen keine Daten vor.

Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, welche bereits mit einem BTK-Inhibitor behandelt worden sind, aber noch keine Therapie mit Venetoclax + Rituximab erhalten haben, eine Wiederholung mit einer Chemoimmuntherapie nicht primär in Betracht kommt.

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

Es besteht in den Leitlinien keine explizite Empfehlung für den Einsatz von Ibrutinib nach Einsatz eines BCL2-Inhibitors. Wie zu Patientenpopulation a) ausgeführt werden BTK-Inhibitoren jedoch als besonders wirksame Therapieoption in der Behandlung der r/r CLL erachtet. Die kritischen Ausführungen der DGHO zu einer möglichen Rethherapie aufgrund von spezifischen Resistenzmechanismen, wie unter Patientenpopulation b) erläutert, treffen vice versa auf eine Vortherapie mit einem BCL2-Inhibitor zu.

Wie zu Patientenpopulation a) ausgeführt hat der G-BA in der Nutzenbewertung zu Ibrutinib mit Beschluss vom 21. Juli 2016 für die Patientenpopulation, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt gegenüber Ofatumumab + BSC. Für weitere Patientenpopulationen lagen keine Daten vor.

Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, welche bereits mit einem BCL2-Inhibitor behandelt worden sind, aber noch keine Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben, eine Wiederholung mit einer Chemoimmuntherapie nicht primär in Betracht kommt.

Analog den Ausführungen zu Patientenpopulation a) steht mit Acalabrutinib ein weiterer zugelassener BTK-Inhibitor zur Verfügung. Mit Beschluss vom 5. August 2021 hat der G-BA für die Gruppe der Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immunitherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, gegenüber Idelalisib in Kombination mit Rituximab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Für Patientinnen und Patienten mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immunitherapie angezeigt ist, wurde der Zusatznutzen als nicht belegt bewertet. Für die Patientengruppe, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ließ sich für das Gesamtüberleben, die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen. Für Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, lagen keine verwertbaren Angaben vor.

Insgesamt liegt für die Patientengruppe nach einer Vortherapie keine einheitliche Bewertung vor.

Der klinische Stellenwert von Acalabrutinib kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Acalabrutinib wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Die Therapie dieser Patienten ist geprägt von patientenindividuellen Therapieentscheidungen. Die Behandlungsstrategie ist insbesondere abhängig von den genetischen Risikofaktoren und zum anderen von Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen zur Ausbildung von Resistenzmechanismen kommt für Patienten mit r/r CLL, welche bereits einen BTK-Inhibitor als auch einen BCL2-Inhibitor erhalten, eine Retherapie mit diesen nicht primär in Frage.

Als zugelassene therapeutische Option kommt für diese Patientenpopulation gemäß vorliegenden Leitlinien und DGHO zum einen Idelalisib in Kombination mit Rituximab in Frage. In der Nutzenbewertung zu Idelalisib in Kombination mit Rituximab war aufgrund fehlender Daten in allen Patientengruppen ein Zusatznutzen nicht belegt (Beschlüsse vom 21. Juli 2016 und 15. September 2016). Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet der G-BA aufgrund der eingeschränkten Therapieoptionen und den Empfehlungen der Leitlinien Idelalisib + Rituximab dennoch als geeigneten Komparator.

Des Weiteren kommen als zugelassene Therapieoptionen laut Leitlinien die Chemoimmuntherapien Bendamustin + Rituximab sowie Chlorambucil + Rituximab in Frage. Patientinnen und Patienten mit genetischen Risikofaktoren zeigen ein schlechtes Ansprechen auf Chemoimmuntherapien, weshalb für diese Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie keine regelhafte Therapieoption darstellt. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53 Mutation angesehen.

Aufgrund der fortgeschrittenen Therapiesituation geht der G-BA davon aus, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, insbesondere jenen mit schlechtem Allgemeinzustand, eine Abkehr von einer CLL-spezifischen Therapie hin zu einer Best-Supportive-Care stattfindet. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine Best-Supportive-Care kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit geringer Lebenserwartung und sehr schlechtem Allgemeinzustand in Frage.

Eine weitere zugelassene Therapieoption stellt der PI3K-Inhibitor Duvelisib dar. Dieser Wirkstoff befindet sich aktuell außer Vertrieb. Duvelisib kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Insgesamt bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten mit einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor somit eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab, Bendamustin + Rituximab, Chlorambucil + Rituximab und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zanubrutinib wie folgt bewertet:

- 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.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Zanubrutinib legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie ALPINE zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib vor. Die Studie wird in 117 Studienzentren in Asien-Pazifik, Australien, Europa und Nordamerika seit 2018 durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer CLL bzw. kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) eingeschlossen, die mit mindestens 1 systemischen Therapie vorbehandelt waren. Eine vorherige Behandlung mit einem BTK-Inhibitor war nicht erlaubt. Der größte Teil der Patientinnen und Patienten war mit einer Therapie vorbehandelt (ca. 58 %). Bei den Vortherapien handelte es sich überwiegend um Chemoimmuntherapien (ca. 78 %). Die Patientinnen und Patienten mussten eine Behandlungsbedürftigkeit nach International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (iwCLL)-Kriterien, einen Allgemeinzustand entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 und eine Lebenserwartung > 6 Monate aufweisen.

Die insgesamt 652 Patientinnen und Patienten wurden - stratifiziert nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), geografischer Region (China vs. nicht-China), Refraktärität (ja vs. nein), sowie 17p-Deletion/ TP53-Mutationsstatus (ja vs. nein) - im Verhältnis 1:1 in die 2 Studienarme (Zanubrutinib N = 327, Ibrutinib N = 325) randomisiert.

Die Behandlung mit Zanubrutinib oder Ibrutinib erfolgte jeweils gemäß Fachinformation kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität,

Therapieabbruch oder Abbruch der Studienteilnahme durch die Patientin oder den Patienten oder die Ärztin oder den Arzt.

Neben der Gesamtansprechrate als primärer Endpunkt wurden als patientenrelevante sekundäre Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Für die Studie ALPINE liegen insgesamt 3 präspezifizierte Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (31.12.2020): 12 Monate nach der Randomisierung von etwa 415 Patientinnen und Patienten.
- 2. Datenschnitt (01.12.2021): 12 Monate nach der Randomisierung von etwa 600 Patientinnen und Patienten.
- 3. Datenschnitt (08.08.2022): Ereignisgesteuerte Analyse nach dem Eintreten von 205 Ereignissen für das progressionsfreie Überleben (finaler Datenschnitt).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen für den finalen Datenschnitt vom 08.08.2022 werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie ALPINE definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Bezug auf das Gesamtüberleben ist somit ein Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib nicht belegt.

Für den Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich demgegenüber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die

Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß iwCLL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie ALPINE wird mittels der Symptomskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Allein für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Zanubrutinib.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Morbidität weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie ALPINE wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie ALPINE traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

schwerwiegende UE (SUE) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Schwere UE

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Herzerkrankungen (schwere UE)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Muskelspasmen (UE)

Für den Endpunkt Muskelspasmen (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE) und Blutungen (UE)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE) und Blutungen (UE) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend lassen sich wegen positiver Effekte bei SUE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen UE Vorteile für die Behandlung mit Zanubrutinib feststellen. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.

Gesamtbewertung / Fazit

Die vorliegende Nutzenbewertung von Zanubrutinib als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben, basiert auf den Ergebnissen der Studie ALPINE zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Ibrutinib.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität erhoben anhand der Symptomskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 und des EQ 5D VAS sowie für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben anhand der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 ergeben sich keine relevanten Vor- oder Nachteile.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE positive Effekte von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib vor. Das Ausmaß des Vorteils wird hierbei insgesamt als gering bewertet.

In der Gesamtbewertung wird daher für Zanubrutinib als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Ibrutinib festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III Studie ALPINE.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingeschätzt. Das offene Studiendesign führt bei den Endpunkten, die nicht den SUE oder den schweren UE zugeordnet werden können, zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Es ergeben sich Unsicherheiten in Hinblick auf die adäquate Abbildung des deutschen Versorgungskontextes in der Studie ALPINE, da ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten in der Vortherapie eine Chemoimmuntherapie erhielt, bei gleichzeitig fehlender Angabe des Patientenanteils mit Hochrisikogenetik zu Studienbeginn.

Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie ALPINE vor. In die Studie wurden wenige Patientinnen und Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor eingeschlossen (Zanubrutinib N = 7, Ibrutinib N = 8). Der pharmazeutische Unternehmer legt keine getrennten Auswertungen für diese kleine Teilpopulation vor. Die Studie ALPINE ist für

die Nutzenbewertung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor nicht relevant.

Daher liegen keine geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels „Brukinsa“ mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab oder, jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren, eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR.

und

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab.

und

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib

und

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst sowohl die Kombinationstherapie aus Idelalisib und Rituximab, Bendamustin und Rituximab, Chlorambucil und Rituximab sowie Best-Supportive-Care, die einer patientenindividuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie zur Auswahl stehen.

Zur Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten der Studie ALPINE zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben anhand der Symptomskalen bzw. der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie des EQ 5D VAS ergeben sich ebenfalls keine Vor- oder Nachteile.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE positive Effekte von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib vor. Das Ausmaß des Vorteils wird hierbei insgesamt als gering bewertet.

Die Datengrundlage ist mit gewissen Unsicherheiten behaftet, welche jedoch nicht als derart hoch beurteilt werden, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.

In der Gesamtbewertung wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Ibrutinib festgestellt.

Zu den Patientengruppen b) bis d)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit 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 Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten in einzelnen Berechnungsschritten behaftet.

Bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CLL ergeben sich Diskrepanzen zwischen den genutzten Datenquellen. Darüber hinaus werden bei der Ermittlung von Personen, die mindestens eine Verschreibung CLL spezifischer Wirkstoffe im Jahr 2020 erhielten, diejenigen Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, die zwar im Jahr 2020 behandlungsbedürftig sind, jedoch keine spezifische Therapie, sondern z.B. Best-Supportive-Care erhalten und für Zanubrutinib infrage kommen. Das betrifft insbesondere Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor. Zusätzlich wird eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten

ausgeschlossen, die einen Therapiewechsel in Form einer Wiederholung der initialen Therapie bzw. vor dem in der Routinedatenanalyse verwendeten Zeitraum von 8 Jahren erhielten. Diese sind ebenfalls der Zielpopulation zuzurechnen.

Aufgrund der geeigneteren und aktuelleren Datengrundlage stellt die hier ausgewiesene Spanne für die GKV-Zielpopulation eine bessere Annäherung an die zu erwartende Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar als die bisherige Anzahl in vorangegangenen Verfahren.

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: 10. Februar 2023):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2023).

Zur Kostendarstellung von Fludarabin und Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab bzw. Bendamustin in Kombination mit Rituximab bzw. Chlorambucil in Kombination Rituximab oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab wurden vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben zur Dosierung der jeweiligen Kombinationstherapie in den jeweiligen Fachinformationen die Publikationen von Robak et al., Fischer K. et al., Goede, V., et al. bzw. Furman et al. herangezogen. Die Angaben zur Behandlungsdauer (6 Zyklen) basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Rituximab. Laut Fachinformation von Rituximab wird Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie über insgesamt 6 Zyklen verabreicht. Davon abweichend basiert die Angabe für Idelalisib in Kombination mit Rituximab von 8 Zyklen ebenfalls auf Furmann et al.

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/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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	365,0	1	365,0
	oder			
	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben</u>				
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Venetoclax + Rituximab</i>				
Venetoclax	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)</i>				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)²				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	3	18,0
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	3	18,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0

² Robak T, et al., Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared With Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 28:1756-1765

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Bendamustin + Rituximab (BR)³				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)⁴				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
b) <u>Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor</u>				
<i>Venetoclax + Rituximab</i>				
Venetoclax	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
c) <u>Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor</u>				
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
d) <u>Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor</u>				
<i>Idelalisib in Kombination mit Rituximab⁵</i>				
Idelalisib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

³ Fischer K, et al., Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 29:3559-3566.

⁴ Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

⁵ Furman, R., et al., Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2014;370 (11): p. 997-1007

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Rituximab	einmalig zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20	8,0	1	8,0
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)⁴</i>				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab⁵</i>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Best-Supportive-Care</i>				
Best-Supportive-Care ⁶	Patientenindividuell unterschiedlich			

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 Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁷.

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.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

⁶ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

⁷ 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib	320 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1460 x 80 mg
	oder				
	160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben</u>					
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
<i>Venetoclax + Rituximab</i>					
Venetoclax	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 2 x 10 mg <u>Woche 2:</u> 1 x 50 mg <u>Woche 3:</u> 1 x 100 mg <u>Woche 4:</u> 2 x 100 mg <u>Woche 5ff:</u> 4 x 100 mg	365,0	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 1 369 x 100 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)</i>					
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	18	18 x 500 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Chlorambucil	0,5 mg/kg = 38,5 mg	38,5 mg	19 x 2 mg	12,0	228 x 2 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg		
b) <u>Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor</u>					
<i>Venetoclax + Rituximab</i>					
Venetoclax	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 2 x 10 mg <u>Woche 2:</u> 1 x 50 mg <u>Woche 3:</u> 1 x 100 mg <u>Woche 4:</u> 2 x 100 mg <u>Woche 5ff:</u> 4 x 100 mg	365,0	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 1 369 x 100 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg		
c) <u>Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor</u>					
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
d) <u>Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor</u>					
<i>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</i>					
Idelalisib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlung stag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 8:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 8:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 8:</u> 2 x 500 mg	8,0	3 x 100 mg + 15 x 500 mg
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</i>					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>					
Chlorambucil	0,5 mg/kg = 38,5 mg	38,5 mg	19 x 2 mg	12,0	228 x 2 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
<i>Best-Supportive-Care</i>					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib	120 HKP	5 995,07 €	2,00 €	581,30 €	5 411,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 100 mg	1 PIK	331,00 €	2,00 €	40,46 €	288,54 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 620,92 €	2,00 €	204,07 €	1 414,85 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	99,35 €	2,00 €	11,15 €	86,20 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	414,39 €	2,00 €	51,01 €	361,38 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	37,73 €	2,00 €	2,51 €	33,22 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €
Fludarabin 50 mg	1 IFK	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	546,82 €	2,00 €	25,41 €	519,41 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 852,87 €	2,00 €	236,41 €	5 614,46 €
Idelalisib 150 mg	60 FTA	4 535,04 €	2,00 €	438,36 €	4 094,68 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,07 €	2,00 €	69,93 €	676,14 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 819,89 €	2,00 €	172,53 €	1 645,36 €
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,48 €	2,00 €	350,68 €	3 286,80 €
Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,95 €	2,00 €	2,99 €	81,96 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Venetoclax 50 mg	7 FTA	200,46 €	2,00 €	7,48 €	190,98 €
Venetoclax 100 mg	112 FTA	5 926,27 €	2,00 €	239,40 €	5 684,87 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK/ KII= Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 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. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €
Paracetamol ⁹ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €
Paracetamol ⁹ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €
Paracetamol ⁹ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
<i>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €
Paracetamol ⁹ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €

Diagnostik einer Hepatitis B – Infektion

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Zanubrutinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ibrutinib, Rituximab und Bendamustin als zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls erforderlich. Da kein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis B zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird

⁸ Festbetrag

auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Hepatitis B im Beschluss verzichtet.

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 8. Februar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu 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	8. Februar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	25. April 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	2. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	9. Mai 2023 16. 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