



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

Beschluss vom: 15. Juni 2023
In Kraft getreten am: 15. Juni 2023
BAnz AT 17.07.2023 B4

gültig bis: unbefristet

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 nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

- Ibrutinib

oder

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

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 schwere UE und Abbruch wegen UE, sowie überwiegend im Detail bei 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		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-130) und dem Addendum (A23-41) sofern nicht anders indiziert.

Studie SEQUOIA

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert, Phase 3

Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Datenschnitt: 7. März 2022

Teilpopulation: Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen

Mortalität

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
	104	n. e. 6 (5,8)	106	n. e. 10 (9,4)	0,54 [0,20; 1,49] 0,113

Morbidität

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	104	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (12,5)	106	44,0 [39,2; n. e.] 29 (27,4)	0,37 [0,19; 0,70] 0,0009
Symptomatik - Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^c					
Fatigue	104	19,4 [11,2; 30,8] 58 (55,8)	106	11,1 [5,9; 33,2] 48 (45,3)	0,85 [0,58; 1,25] 0,415
Übelkeit und Erbrechen	104	n. e. 30 (28,8)	106	n. e. [38,9; n. b.] 27 (25,5)	0,83 [0,49; 1,40] 0,491

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schmerzen	104	11,6 [5,9; 19,7] 64 (61,5)	106	12,2 [8,4; 22,2] 49 (46,2)	1,12 [0,77; 1,63] 0,541
Appetitverlust	104	n. e. [36,3; n. b.] 33 (31,7)	106	n. e. [30,7; n. b.] 31 (29,2)	0,75 [0,46; 1,23] 0,253
Diarrhö	104	39,3 [33,4; n. b.] 37 (35,6)	106	n. e. [21,7; n. b.] 32 (30,2)	0,90 [0,56; 1,44] 0,655
Dyspnoe	104	n. e. [25,1; n. b.] 42 (40,4)	106	n. e. [33,3; n. b.] 30 (28,3)	1,13 [0,71; 1,80] 0,617
Schlaflosigkeit	104	30,5 [16,9; n. b.] 49 (47,1)	106	39,3 [21,8; n. b.] 35 (33,0)	1,06 [0,69; 1,64] 0,790
Obstipation	104	n. e. [36,0; n. b.] 35 (33,7)	106	n. e. [27,7; n. b.] 29 (27,4)	0,95 [0,58; 1,55] 0,827
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS ^d	104	n. e. [38,9; n. b.] 34 (32,7)	106	n. e. 22 (20,8)	1,24 [0,72; 2,12] 0,431

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30^c					
allgemeiner Gesundheitszustand	104	30,8 [14,1; n. b.] 50 (48,1)	106	33,1 [8,4; n. b.] 42 (39,6)	0,91 [0,60; 1,37] 0,640
physische Funktion	104	38,9 [33,3; n. b.] 38 (36,5)	106	n. e. [19,6; n. b.] 32 (30,2)	0,84 [0,52; 1,34] 0,461
Rollenfunktion	104	33,7 [22,2; n. b.] 46 (44,2)	106	16,4 [8,3; 28,3] 48 (45,3)	0,61 [0,41; 0,92] 0,016 AD: + 17,3 Monate
kognitive Funktion	104	16,6 [10,3; 20,1] 63 (60,6)	106	14,2 [11,6; 24,9] 46 (43,4)	1,15 [0,79; 1,68] 0,478
emotionale Funktion	104	n. e. [33,2; n. b.] 38 (36,5)	106	n. e. [22,2; n. b.] 33 (31,1)	0,91 [0,57; 1,45] 0,693
soziale Funktion	104	30,8 [17,3; n. b.] 49 (47,1)	106	14,2 [6,6; 30,6] 48 (45,3)	0,69 [0,46; 1,03] 0,070

Nebenwirkungen

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	104	101 (97,1)	101	98 (97,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	104	50 (48,1)	101	49 (48,5)	0,99 [0,75; 1,32] > 0,999
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	104	59 (56,7)	101	82 (81,2)	0,70 [0,58; 0,85] < 0,001 AD: 15,6 %
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
	104	n. e. [44,1; n. b.] 10 (9,6)	101	n. e. 14 (13,9)	HR: 0,06 [0,01; 0,48] < 0,001 AD: 4,3 %
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Blutungen (SMQ ^f , UEs)	104	53 (51,0)	101	12 (11,9)	4,29 [2,44; 7,54] < 0,001 AD: 39,1 %
Blutungen (SMQ ^f , schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	104	4 (3,8)	101	1 (1,0)	3,88 [0,44; 34,16] 0,245
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	104	8 (7,7)	101	4 (4,0)	1,94 [0,60; 6,25] 0,269
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	104	22 (21,2)	101	20 (19,8)	1,07 [0,62; 1,83] 0,848
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertungen nicht geeignet				

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Übelkeit (PT, UEs)	104	13 (12,5)	101	34 (33,7)	0,37 [0,21; 0,66] < 0,001
Kontusion (PT, UEs)	104	27 (26,0)	101	4 (4,0)	6,56 [2,38; 18,07] < 0,001
Hypotonie (PT, UEs)	104	3 (2,9)	101	14 (13,9)	0,21 [0,06; 0,70] 0,005
Fieber (PT, UEs)	104	1 (1,0)	101	9 (8,9)	0,11 [0,01; 0,84] 0,008
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	104	17 (16,3)	101	42 (41,6)	0,39 [0,24; 0,64] < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	104	6 (5,8)	101	17 (16,8)	0,34 [0,14; 0,83] 0,012

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied sofern berechenbar; eigene Berechnung

^b Daten aus dem Modul 4 des Dossiers

^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme (Symptomatik) bzw. Abnahme (gesundheitsbezogene Lebensqualität) des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^e Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm führt dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet.

^f ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; 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; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

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

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

ca. 3190 – 3200 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

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:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

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>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</i>	
Ibrutinib	73 188,50 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	92 620,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,59 €
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>	
Ibrutinib	73 188,50 €
Obinutuzumab	19 147,84 €
Gesamt:	92 336,34 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	138,70 €
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]</i>	
Fludarabin	1 892,46 €
Cyclophosphamid	219,48 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	21 543,58 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,59 €
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</i>	
Bendamustin	6 022,64 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	25 454,28 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,59 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>	
Chlorambucil	166,10 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	19 597,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,59 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>	
Chlorambucil	166,10 €
Obinutuzumab	19 147,84 €
Gesamt:	19 313,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	138,70 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 2 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	7	700 €
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	8 - 9	800 € - 900 €
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	18	1800 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
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 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 –</u> <u>6:</u> 1	8 - 9	800 € - 900 €

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 Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) eingesetzt werden können:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

- 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.