

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanubrutinib (Brukinsa[®])

BeiGene Netherlands B.V.

Modul 3 C

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 12.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	51
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	59
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	60
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	61
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	66
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	66
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	67
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: MZL-typischer Immunphänotyp bei histologischer Analyse der Tumorbiopsie	16
Tabelle 3-2: Gegenüberstellung häufig verwendeter Staging-Systeme für MZL	17
Tabelle 3-3: Inzidenz des MZL in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen	22
Tabelle 3-4: Inzidenz des MZL in Deutschland im Jahr 2019 nach Geschlecht.....	23
Tabelle 3-5: 5-Jahresprävalenz des MZL in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen .	23
Tabelle 3-6: 5-Jahresprävalenz des MZL in Deutschland im Jahr 2019 nach Geschlecht	24
Tabelle 3-7: Bevölkerungsvorausberechnungen in Deutschland bei geringer Steigerung der Lebenserwartung für die Jahre 2019 bis 2028	25
Tabelle 3-8: Bevölkerungsvorausberechnungen in Deutschland bei starker Steigerung der Lebenserwartung für die Jahre 2019 bis 2028	26
Tabelle 3-9: Inzidenz und 5-Jahresprävalenz der MZL für die Jahre 2019 bis 2028.....	27
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	45
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	46
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	52
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln.....	52
Tabelle 3-22: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten.....	61

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 67

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: B-Zell-Entwicklung und Ursprung von B-Zell-Neoplasien, wie das MZL und CLL	14
Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Activated B-Cell-Like (aktivierten B-Zellen ähnelnd)
AUC	Area Under The Curve (Fläche unter der Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
B	Bone marrow
BCR	B-Cell Receptor (B-Zellrezeptor)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
CD40L	CD40 Ligand
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CMV	Cytomegalievirus
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)
CYP	Cytochrom P-450
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (großzelliges B-Zell-Lymphom)
E	Extranodal
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates (Liste der in der Europäischen-Union festgelegten Stichtage)
e.V.	Eingetragener Verein

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal Center B-Cell-Like (Keimzentrum-B-Zellen ähnelnd)
GENESIS	Gemeinsames Neues Statistisches Informationssystem
ggf.	Gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification (Deutsche Übersetzung)
h	Hour (Stunde)
HAP	Herstellerabgabepreis
HBcAk	Hepatitis B Core Antikörper (Hepatitis B-Kernprotein-Antikörper)
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis B-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
HWZ	Halbwertszeit
ICD-10	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
Ig	Immunglobulin
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
m	Auf die Mukosa beschränkt
M	Metastasis (Metastasen)
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MALT	Mucosa Associated Lymphatic Tissue (Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe)
M-CLL	Mutated-CLL (mutierte CCL)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minute
mmol	Millimol
MW	Morbus Waldenström
MZL	Marginalzonenlymphom

Abkürzung	Bedeutung
N	Node (Lymphknoten)
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
NF-κB	Nuclear Factor κ Light Chain-Enhancer of Activated B-Cells
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
nMZL	Nodales Marginalzonenlymphom
PBPK	Physiologisch basierte Pharmakokinetik
P-gp	P-Glykoprotein
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PJP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PKV	Private Krankenversicherung
PSUR	Periodic Safety Update Reports (regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagement-Plan)
r/r	Rezidiert/refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
sMZL	Splenisches Marginalzonenlymphom
sm	Infiltration der Submukosa
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
T	Tumour (Tumor)
TEC	Tyrosine Kinase Expressed in Hepatocellular Carcinoma
u. a.	Unter anderem
U-CLL	Unmutated-CLL (unmutierte CLL)
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im vorliegenden Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Zanubrutinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-Cluster of Differentiation (CD) 20-Antikörper erhalten haben (1). Für das genannte Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes (2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 15.02.2022 hat ein Beratungsgespräch beim G-BA für das von Zanubrutinib umfasste Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, stattgefunden (Vorgangsnummer 2021-B-421) (2). Der G-BA benannte eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes als zVT für Zanubrutinib.

Das MZL ist eine seltene, maligne Erkrankung mit geringer Evidenzlage. Die Zulassung für Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, basierte auf zwei einarmigen Phase II-Studien, die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) aufgrund fehlender Therapieoptionen für einen möglichen Vergleichsarm als ausreichend für eine Zulassung angesehen wurden. Der bisher ungedeckte, hohe therapeutische Bedarf im MZL und Deckung durch Zanubrutinib wurde von der EMA aufgrund eines deutlichen Vorteils gegenüber den bisher bestehenden Therapien durch eine Verlängerung des Unterlagenschutzes um ein Jahr adressiert. Aufgrund fehlender direkter Evidenz erfolgt keine vergleichende Darstellung gegenüber der genannten zVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die hier aufgeführten Informationen sind der Fachinformation von Zanubrutinib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-421 entnommen (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-421. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL). 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das MZL ist eine seltene, indolente B-Zell-Neoplasie, ausgehend von der Marginalzone des B-Zell-Follikels und umfasst ca. 5 bis 15 % der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (1, 2). Auf Grundlage der aktuellen Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO)-Klassifikation wird das MZL in die Subentitäten nodales MZL (nMZL), splenisches MZL (sMZL), extranodales MZL des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT) sowie primär kutanes MZL, welches zuvor den MALT zugeordnet wurde, unterteilt (3). Aktuelle Leitlinien unterteilen das MZL übergreifend in die drei Subentitäten nMZL, sMZL und MALT (4, 5). Im vorliegenden Dossier wird sich daher auf diese drei Subentitäten bezogen, welche das neu zugeordnete primär kutane MZL einschließen.

Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) lautet für das MALT-Lymphom C88.4 (6). Das nMZL und sMZL wird durch die ICD-10 Kodierung der kleinzelligen B-Zell-Lymphome C83.0 definiert, die auch das lymphoplasmozytische Lymphom und die nicht leukämische Variante der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) einschließt (6). Mit etwa zwei Drittel stellt das MALT-Lymphom die häufigste Subentität des MZL dar. Das nMZL umfasst etwa 10 % und das sMZL etwa 20 % aller MZL-Diagnosen. Das mediane Diagnosealter liegt zwischen 50 und 66 Jahren (4, 5, 7). Für das nMZL und das sMZL lässt sich eine Gleichverteilung zwischen Männern und Frauen beobachten. Lediglich in der Subentität der MALT-Lymphome stellt sich eine leichte weibliche Prädominanz mit 1,5:1 dar (4, 5). Die Subentität der MALT-Lymphome wird in Abhängigkeit der Primärlokalisation zudem in die Subtypen gastrisches MALT, extragastrisches MALT und kutanes MALT differenziert (1, 4).

Ätiologie und Pathogenese

Die verschiedenen Formen des MZL sind durch die Akkumulation reifer, kleinzelliger Knochenmarks B-Lymphozyten charakterisiert, die sich je nach MZL-Subentität in unterschiedlichen Organen manifestiert. Der Ursprung der Erkrankung liegt in der Marginalzone des B-Zell-Follikels (8).

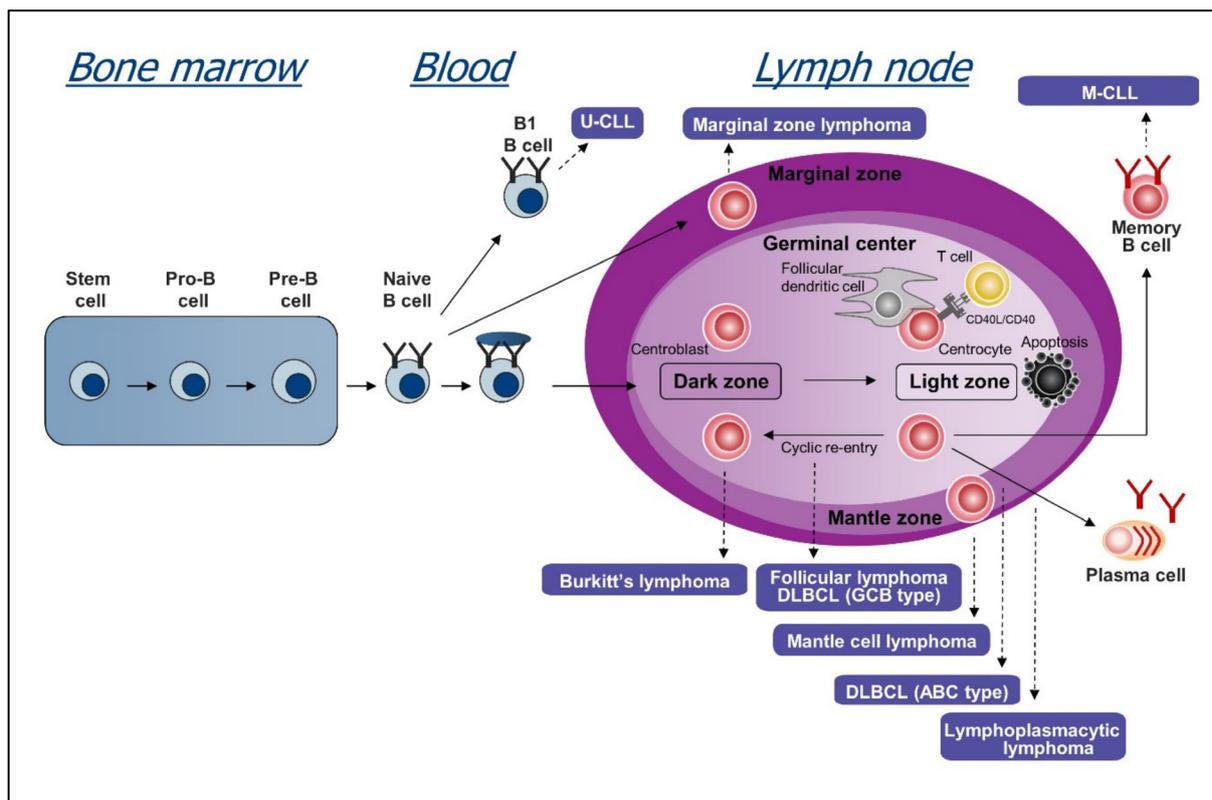


Abbildung 3-1: B-Zell-Entwicklung und Ursprung von B-Zell-Neoplasien, wie das MZL und CLL

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

Die genauen Ursachen des MZL sind bisher weitestgehend ungeklärt. Generell wird davon ausgegangen, dass der Erkrankung zufällige genetische Veränderungen des B-Lymphozyten zu Grunde liegen, die ihren Ursprung in der Marginalzone des B-Zell-Follikels haben. Durch die Akkumulation von Genmutationen, und nachfolgend deregulierter Genexpression ist die zelluläre Homöostase der Marginalzonenlymphomzellen gestört, was eine verstärkte Zellproliferation und Apoptosehemmung durch unkontrollierte Aktivierung proliferativer Signalwege zur Folge hat. Es kommt zur klonalen Expansion reifer B-Lymphozyten. Obwohl nur wenige spezifische Daten vorliegen, zeigt sich, dass die B-Zellrezeptor-Signalübertragung eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung des MZL spielt. Wie auch für die CLL, wird für das MZL eine konstitutive Aktivierung des B-Zellrezeptor-Signalwegs beschrieben (9). Eine Schlüsselrolle nimmt hierbei die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) ein, welche für die Weiterleitung der B-Zellrezeptor-Signalkaskade verantwortlich ist. Durch die Aktivierung der BTK, kommt es nachfolgend zur Initiierung intrazellulärer Signalkaskaden und Aktivierung einer Vielzahl von proliferativen Signalwegen (z. B. Nuclear Factor κ Light Chain-Enhancer of Activated B-Cells (NF- κ B)) (10). Diese Signalübertragung des B-Zellrezeptors durch die BTK ist entscheidend für die Proliferation reifzelliger, maligner B-Zellen und der Tumorprogression im MZL.

Im Gegensatz zur CLL ist das MZL derzeit nicht durch genetische Risikofaktoren charakterisiert (1, 4, 5, 11). Lediglich für das MALT-Lymphom, nicht aber für das nMZL oder sMZL ist das gehäufte Auftreten einzelner Translokationen (z. B. t(11;18(q21;q21))) beschrieben (4, 5, 11). Es gibt Hinweise darauf, dass insbesondere beim MALT-Lymphom chronische Entzündungen wie beispielsweise Infektionen mit *Helicobacter pylori*, Hepatitis C oder rheumatische Autoimmunkrankheiten (z. B. Lupus erythematodes oder das Sjögren Syndrom) die Entstehung der B-Zell-Neoplasie begünstigen können (8).

Symptomatik und klinisches Bild

Typischerweise verläuft das MZL zu Beginn häufig asymptomatisch, sodass die Erkrankung meist im Rahmen einer Routineuntersuchung diagnostiziert wird. Zum Zeitpunkt der Diagnose befindet sich die große Mehrzahl der Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. In Abhängigkeit der Subentitäten und betroffenen Organe treten bei den Patienten Lymphadenopathien, Dyspepsien, Splenomegalien, Anämien und Thrombozytopenien auf, die von sogenannten B-Symptomen, wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß begleitet sein können (1, 12).

Mit Bezug auf die Subentitäten präsentiert sich das sMZL im fortgeschrittenen Stadium typischerweise mit einer symptomatischen Splenomegalie und Zytopenien, sowie der Beteiligung distaler Lymphknoten (1). Der Großteil der Patienten mit nMZL weist im fortgeschrittenen Stadium periphere, thorakale und abdominale Lymphadenopathien auf mit einer Knochenmarksinfiltration bei ca. 30 % der Patienten (1, 5). Das MALT-Lymphom bleibt in der Regel über einen längeren Zeitraum lokal manifestiert mit Beteiligung umliegender Lymphknoten (1). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es bei etwa 25 % gastrischer und bis zu 50 % nicht-gastrischer MALT-Lymphome zu einer multilokalen Manifestation der Erkrankung, sowie einer Infiltration des Knochenmarks in 2 bis 20 % der MALT-Lymphome (1, 4). Besonders für das MALT-Lymphom sind die Symptome je nach Lokalisation unterschiedlich und organspezifisch.

Diagnostik

Die Diagnosestellung des MZL folgt der aktuellen WHO-Klassifikation und erfordert eine adäquate Tumorbiopsie und hämatopathologische Beurteilung der Tumorbiopsie. Die typischen Marginalzonen-B-Lymphozyten haben kleine bis mittelgroße, leicht unregelmäßige Zellkerne mit unauffälligen Nukleoli, mäßig verteiltem Chromatin und blassem Zytoplasma. Die Anhäufung von reichlich blassem Zytoplasma kann zu einem monozytoiden Erscheinungsbild führen. Zur Abgrenzung von MZL-ähnlichen Lymphomen dienen definierte histologische Marker, wie zum Beispiel CD5, CD10, CD20, CD23, Cyclin D1 oder Immunglobulin (Ig)D (1). Der für MZL-spezifische Immunphänotyp ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: MZL-typischer Immunphänotyp bei histologischer Analyse der Tumorbiopsie

Molekül	Erwartetes Ergebnis	Diagnostische Empfehlung
CD5	negativ	obligatorisch
CD10	negativ	obligatorisch
CD20	positiv	obligatorisch
CD23	positiv/negativ	optional
Cyclin D1	negativ	optional
IgD	negativ	obligatorisch
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)		

Zusätzlich zum Nachweis eines MZL-typischen Immunphänotyps wird für das MALT-Lymphom der Nachweis einer möglichen chronischen Entzündung (z. B. *Helicobacter pylori*, Hepatitis C oder einer rheumatischen Autoimmunerkrankung) sowie der zytogenetischen Translokation t(11;18) empfohlen. Das Auftreten dieser Translokation ist für das MALT-Lymphom, jedoch nicht für sMZL und nMZL beschrieben und ist mit einem schlechten Ansprechen auf eine antibiotische Therapie einer möglichen chronischen Entzündung assoziiert. Im Gegensatz zu anderen Lymphomen sind für das MZL keine genetischen Risikofaktoren über die Translokation t(11;18) hinaus bekannt, sodass eine routinemäßige zytogenetische Untersuchung für das MZL mangels therapeutischer Konsequenz aktuell nicht empfohlen ist (1, 4, 5).

Darüber hinaus werden zusätzlich zur histologischen Beurteilung, klinische sowie radiologische Befunde zur Diagnosestellung hinzugezogen (1).

Stadieneinteilung des MZL

Aufgrund der subentitätspezifischen MZL-Aspekte und des stark heterogenen Krankheitsbildes, gibt es kein einheitlich verwendetes Staging-System. Häufig verwendete Staging-Systeme für das MZL sind die Ann-Arbor-Klassifikation (modifiziert nach Musshoff für MALT-Lymphom), das Lugano Staging-System, sowie das TNM-basierte Paris Staging-System (zur besseren Differenzierung des MALT-Lymphom) (Tabelle 3-2). Das Hauptziel des Stagings ist eine lokalisierte von einer fortgeschrittenen Krankheit zu differenzieren und eine messbare Erkrankung für die Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung zu haben (1, 4, 5).

Tabelle 3-2: Gegenüberstellung häufig verwendeter Staging-Systeme für MZL

nMZL			
Stadium	Kriterien nach Ann-Arbor-Klassifikation		
I	I/N: Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder I/E: Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes		
II	II/N: Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder II/E: Vorliegen eines extranodalen Herdes und II/N/E: Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells		
III	III/N: Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder III/E oder III/E/N: Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt		
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten		
MALT-Lymphom			
Kriterien	Stadium		
	Lugano	Paris	Ann-Arbor mod. Musshoff
Auf GI-Trakt beschränkt, Einzelne Läsion oder multipel, nicht-zusammenhängend	I	T1m N0 M0 T1sm N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	I1E I2E I2E I2E
Ausdehnung auf das Abdomen: Lokale nodale Beteiligung Organferne nodale Beteiligung	II II1 II2	T1-3 N1 M0 T1-3 N2 M0	II1E II2E
Penetration der Serosa in angrenzende Organe/Gewebe	IIIE	T4 N0-2 M0	I
Disseminierter extranodaler Befall oder gleichzeitige supradiaphragmatische Lymphknotenbeteiligung	IV	T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1 T1-4 N0-3 M2 T1-4 N0-3 M0-2 BX T1-4 N0-3 M0-2 B0 T1-4 N0-3 M2 B1	IIIIE IVE
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (4, 5)			

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben. Dies schließt Patienten jeder Subentität (nMZL, sMZL, MALT-Lymphom) ein.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapie und therapeutischer Bedarf beim MZL

Das MZL gehört zu den reifzelligen, indolenten NHL und zeichnet sich durch ein stark heterogenes Krankheitsbild aus, das für den behandelnden Arzt eine komplexe Herausforderung bezüglich der Therapiewahl darstellt. Speziell für Patienten mit MZL sind in Deutschland derzeit keine Arzneimittel zugelassen. Aufgrund der Heterogenität der drei Subentitäten gibt es zudem keine standardisierte Therapieempfehlung. In Abhängigkeit der MZL-Subentitäten verweist die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) beim nMZL auf die Leitlinien des folliculären Lymphoms, wohingegen die DGHO-Leitlinie für das MALT-Lymphom eine Therapie in Abhängigkeit der Primärlokalisierung empfiehlt (4, 5). Die Lebensqualität für Patienten mit MZL ist stark eingeschränkt und etwa 33 % der Patienten versterben innerhalb von fünf Jahren nach Therapiebeginn (13).

Die Auswahl an Therapieoptionen für das MZL ist begrenzt und umfasst lokale (Bestrahlung oder operative Eingriffe) und nicht spezifisch zugelassene systemische Therapien (Chemoimmuntherapie, Chemotherapie, Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitoren). Aufgrund des häufig multilokalen Charakters der Erkrankung beim bereits vorbehandelten MZL, gelten lokale Therapien im fortgeschrittenen Stadium als nicht kurativ und werden für eine Zweitlinien- bzw. Rezidivtherapie in den Leitlinien nicht klar empfohlen (4, 5). Chemoimmuntherapie in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) und Chemotherapien (z. B. Bendamustin, Chlorambucil) gelten als Therapiestandard (4, 5). Diese sind jedoch häufig mit starken Nebenwirkungen und therapieassoziierten Toxizitäten wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Neutropenien oder Thrombozytopenien verbunden (14, 15). Ein vermehrtes Auftreten einer therapieassoziierten Mortalität ist für die Kombinationstherapie Rituximab plus Bendamustin mit anschließender Rituximab Erhaltungstherapie bei Patienten mit nMZL beschrieben (16).

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie Rituximab plus Chlorambucil gegenüber einer Rituximab-Monotherapie bei Patienten mit MALT-Lymphomen wurde in einer klinischen Phase III-Studie beschrieben, jedoch ohne eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und mit häufigerem Auftreten von hämatologischen Toxizitäten mit teils hohem Schweregrad (z. B. Thrombozytopenie, Neutropenie) (14).

Im fortgeschrittenen Rezidiv und bei Rituximab-refraktären Rezidiven stellen PI3K-Inhibitoren wie beispielsweise Idelalisib oder Copanlisib einen weiteren Therapieansatz dar. Jedoch sind diese Substanzen derzeit nicht in Deutschland zugelassen (Copanlisib) bzw. nicht für die Behandlung des MZL in Deutschland zugelassen (Idelalisib). Neben dem Auftreten von Neutropenien und Fällen von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie wird bei der Therapie mit Idelalisib zudem von schwerwiegenden und tödlichen Infektionen, wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP), Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) berichtet (17).

Aufgrund der eingeschränkten Therapieoptionen und der kaum vorhandenen Evidenz wird der Einschluss von Patienten in klinische Studien, wann immer möglich, empfohlen. Für den Patienten bedeutet dies häufig eine letzte Option mit ungewissen Erfolgchancen.

Zusammenfassend zeigt sich der hohe, ungedeckte therapeutische Bedarf in der Behandlung des MZL, an bisher fehlenden, speziell für die Therapie des MZL zugelassenen Medikamenten in Deutschland. Die geringe Anzahl verfügbarer Therapiemöglichkeiten und das Auftreten unerwünschter, teils schwerer Nebenwirkungen unter den derzeitigen Therapien, stellt eine große Herausforderung für den behandelten Arzt und eine hohe Belastung für den Patienten dar. Ziel der Therapie ist die bestmögliche Remission mit einer Linderung der klinischen Symptome, kontinuierliche Krankheitskontrolle sowie Reduktion krankheitsbedingter Komplikationen in Anbetracht der individuellen Patientensituation.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Zanubrutinib

Zanubrutinib ist ein oraler BTK-Inhibitor der nächsten Generation, der sich durch eine hohe Selektivität und Wirksamkeit sowie gute Verträglichkeit auszeichnet. Die Einnahme des Wirkstoffes kann einmal bzw. zweimal täglich in Hartkapselform erfolgen. Zanubrutinib besitzt eine gute orale Bioverfügbarkeit und verfügt mit zwei bis vier Stunden über eine im Vergleich zu den derzeit bei der CLL zugelassenen BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Acalabrutinib lange Halbwertszeit (HWZ), wodurch eine anhaltend hohe therapeutische Wirkstoffkonzentration im Plasma und den peripheren Zielorganen erreicht wird. Die irreversible Inhibition der BTK durch Zanubrutinib ist hochspezifisch, sodass die Signalweiterleitung des unkontrolliert aktivierten B-Zellrezeptors in malignen B-Lymphozyten in hohem Maße gehemmt wird (18, 19). Auf diese Weise erzielt Zanubrutinib eine hohe Wirksamkeit.

Aufgrund einer häufig aggressiven und kräftezehrenden Erstlinientherapie und zunehmendem Alter der Patienten steigt die Anzahl der Komorbiditäten bei Patienten mit therapiebedürftigem und bereits vorbehandeltem MZL. Dies steigert die Notwendigkeit einer gut verträglichen Therapieoption zur Behandlung des bereits vorbehandelten MZL. Zanubrutinib zeichnet sich durch eine geringe Affinität zu strukturähnlichen Kinasen wie beispielsweise Tyrosine Kinase Expressed in Hepatocellular Carcinoma (TEC)- oder epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Kinasen aus, wodurch sich die Off-Target-Effekte auf das Immunsystem reduzieren (20). Diese stehen bei Ibrutinib im Verdacht, therapieassoziierte Toxizitäten, wie Neutropenien, Thrombozytopenien oder kardiale Arrhythmien (u. a. Vorhofflimmern, Vorhofflattern) auszulösen, was vermehrt zu Therapieabbrüchen führen kann (21, 22).

Die verbesserte BTK-Selektivität von Zanubrutinib zeigt sich in der guten Verträglichkeit des Wirkstoffs. Es wurden keine Dosis limitierenden Toxizitäten berichtet (19). Zanubrutinib bindet hochspezifisch und irreversibel an die BTK, hemmt diese und inhibiert die nachfolgende Signalweiterleitung des unkontrolliert aktivierten B-Zellrezeptors in malignen Lymphozyten. Insbesondere das erhöhte Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse, zu denen schwerwiegende und schwere Arrhythmien, das Herzversagen sowie plötzliche tödliche kardiale Ereignisse gehören, wird unter Zanubrutinib nicht beobachtet (22, 23). Weiterhin zeigt Zanubrutinib eine höhere Bioverfügbarkeit als Ibrutinib und eine verlängerte HWZ als Acalabrutinib (4 h vs. 1 h) auf (19, 24). Dies resultiert in einer anhaltend hohen therapeutischen Konzentrationen von Zanubrutinib im Plasma und den peripheren Zielorganen mit nahezu vollständiger BTK-Hemmung in Lymphknotenbiopsien (19). Auf diese Weise erzielt Zanubrutinib hohe Ansprechraten und kann ein dauerhaftes Ansprechen gewährleisten.

Die Behandlung mit Zanubrutinib bietet Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, somit die Möglichkeit auf eine gut verträgliche, anhaltend wirksame Therapieoption mit der Chance auf eine langanhaltende und tiefe Remission. Zanubrutinib ist für alle MZL-Subtypen geeignet und bietet eine zugelassene, hoch spezifische Therapiemöglichkeit für Patienten, die mit den State of the Art-Therapien nicht mehr behandelt werden können.

Zusammenfassend schließt Zanubrutinib somit eine therapeutische Lücke für erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts (RKI) führt Informationen von Landeskrebsregistern zusammen und schätzt bzw. analysiert auf Basis dieser Daten z. B. die Zahl der jährlich inzidenten Krebserkrankungen in Deutschland sowie auch Erkrankungs-, Sterbe- und Überlebensraten. Zusammen mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. wurden in der aktuellen Publikation zu „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ u. a. Daten zur Häufigkeit von onkologischen Erkrankungen veröffentlicht. Demnach wurde im Jahr 2018 bei 18.470 Personen ein NHL diagnostiziert. Detaillierte Informationen zur genauen Prävalenz oder Inzidenz des MZL, welches den NHL zugehörig ist, v. a. hinsichtlich Angaben zu Altersgruppen oder der Geschlechterverteilung stehen in dieser Publikation nicht zur Verfügung (25).

Über die öffentlich zugängliche Datenbank auf der Homepage des ZfKD können grundsätzlich Angaben zu Altersgruppen und Geschlecht abgefragt werden, welche auf Grundlage der ICD-10-German Modification (GM) Kodierung dokumentiert sind. Das MZL wird, aufgrund der verschiedenen MZL-Subentitäten durch mehrere ICD-10 Kodierungen beschrieben. ICD-10 C88.4 beschreibt die MZL-Subentität MALT-Lymphom. Die Subentitäten des nMZL und des sMZL werden durch die ICD-10-GM Kodierung der kleinzelligen B-Zell-Lymphome C83.0 definiert, die jedoch auch das lymphoplasmazytische Lymphom und die nicht leukämische Variante der B-CLL einschließt (6). Eine Abfrage für Patienten mit MZL anhand der ICD-10-GM Kodierung ist über die Online-Datenbankabfrage des ZfKD nicht möglich.

Das MZL ist eine seltene Erkrankung, für die die allgemeine, öffentliche Datenlage stark begrenzt ist. Insgesamt stehen nur vereinzelt Publikationen für die Darstellung der Inzidenz und Prävalenz zur Verfügung, die für den deutschen Versorgungsmarkt herangezogen werden können.

Die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage einer Datenbankabfrage des ZfKD für das dem MZL übergeordnete NHL, einzelnen Publikationen zum MZL sowie auf Abfragen von Online-Datenbanken und Publikationen des statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Eigene Berechnungen wurden in Excel mit ungerundeten Zahlen durchgeführt und entsprechend kaufmännisch auf die dargestellten Werte gerundet.

Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Der Anteil an Patienten mit MZL wird in verfügbaren Publikationen mit einer Spanne von 5 bis 15 % aller NHL-Fälle beschrieben (1, 13, 26). Für die Bestimmung der Inzidenz wurde zunächst eine Datenbankabfrage des ZfKD für das dem MZL übergeordnete NHL durchgeführt. Anschließend wurde der Anteil der MZL-Fälle an allen übermittelten Fällen des NHL berechnet (7). Die übermittelten NHL-Fälle wurden mit der unteren (5 %) und oberen Grenze (15 %) unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-3 aufgeführten Altersgruppen multipliziert, woraus sich eine Spanne für den Anteil an Patienten mit MZL ergibt.

Tabelle 3-3: Inzidenz des MZL in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen

Alters- gruppe in Jahren	0 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	≥ 80	Gesamt
MZL ^a	21 - 64	24 - 71	45 - 135	127 - 381	199 - 596	275 - 825	226 - 678	917 - 2.750
a: Der Anteil an Patienten mit MZL wird mit einer Spanne von 5 - 15 % aller NHL-Fälle berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (7)								

Für das Jahr 2019 ergibt sich aus der Datenbankabfrage des ZfKD mit anschließender Berechnung des MZL-Anteils eine Spanne von 917 bis 2.750 inzidenten Patienten mit MZL, von denen größtenteils Personen im Alter von ≥ 60 Jahren betroffen sind (76,33 %) (7). Hinsichtlich der Altersverteilung können vergleichbare Daten auch der aktuellen Publikation des DESTATIS zu den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten für das Jahr 2020 entnommen werden. Bei der Statistik handelt es sich um jährliche Fallzahlen von Patienten, die im jeweiligen Berichtsjahr aus der vollstationären Behandlung eines Krankenhauses entlassen wurden, und ist unter anderem nach Altersgruppen, Geschlecht und Pflgetage aufgeschlüsselt. Demnach waren 80,20 % der Patienten ≥ 60 Jahre alt (7, 27). Da diese Statistik auf der ICD-10-GM Kodierung basiert, welche nicht eindeutig dem MZL zuzuordnen ist und Patienten theoretisch mehrfach in einem Jahr in ein Krankenhaus aufgenommen bzw. entlassen werden können, ist diese Statistik mit einer gewissen Unsicherheit verbunden. Diese ausgeprägte Mehrheit der Patienten im Alter von ≥ 60 Jahre spiegelt sich auch im medianen Erkrankungsalter wider, welches je nach Quellenangabe für Deutschland mit zwischen 50 und 66 Jahren angegeben wird (4, 5, 7).

Tabelle 3-4: Inzidenz des MZL in Deutschland im Jahr 2019 nach Geschlecht

Geschlecht	Weiblich Anteil an Gesamt (%)	Männlich Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
MZL ^a	401 - 1.202 (43,70)	516 - 1.548 (56,30)	917 - 2.750
a: Der Anteil an Patienten mit MZL wird mit einer Spanne von 5 - 15 % aller NHL-Fälle berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (7)			

Die Datenbankabfrage des ZfKD zeigt hinsichtlich geschlechterspezifischer Unterschiede, dass männliche Patienten mit MZL mit 56,30 % marginal häufiger betroffen sind als weibliche Patienten (43,70 %) (Tabelle 3-4). Diese Angaben decken sich in etwa mit den Diagnosedaten des DESTATIS (27). Im Jahr 2020 betrug der prozentuale Anteil an vollstationären, männlichen Patienten mit MZL 51,72 % bzw. 48,28 % an weiblichen Patientinnen mit MZL. Diese Statistik basiert auf der ICD-10-GM Kodierung, weshalb die Daten zum MZL mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind.

5-Jahresprävalenz der Erkrankung in Deutschland

Der Anteil an Patienten mit MZL wird in verfügbaren Publikationen mit einer Spanne von 5 bis 15 % aller NHL-Fälle beschrieben (1, 13, 26). Für die Berechnung der 5-Jahresprävalenz wurde zunächst eine Datenbankabfrage des ZfKD für das dem MZL übergeordnete NHL herangezogen. Anschließend wurde der Anteil der MZL-Fälle an allen übermittelten Fällen des NHL berechnet (7). Die übermittelten NHL-Fälle wurden mit der unteren (5 %) und oberen Grenze (15 %) unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-5 aufgeführten Altersgruppen multipliziert, woraus sich der Anteil an prävalenten Patienten mit MZL ergibt.

Tabelle 3-5: 5-Jahresprävalenz des MZL in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen

Altersgruppe in Jahren	0 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	≥ 75	Gesamt
5-Jahres- prävalenz MZL ^a	249 - 746	334 - 1.002	631 - 1.892	799 - 2.398	1.192 - 3.575	3.204 - 9.612
a: Der Anteil an Patienten mit MZL wird mit einer Spanne von 5 - 15 % aller NHL-Fälle berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (7)						

Die 5-Jahresprävalenz wurde vom RKI zum Stichtag 31.12.2019 auf 64.083 Patienten mit NHL geschätzt, woraus sich eine geschätzte Spanne von 3.204 bis 9.612 Patienten mit MZL ergibt (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-6: 5-Jahresprävalenz des MZL in Deutschland im Jahr 2019 nach Geschlecht

Geschlecht	Weiblich Anteil an Gesamt (%)	Männlich Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
5-Jahresprävalenz MZL ^a	1.456 - 4.367 (45,44)	1.749 - 5.246 (54,56)	3.204 - 9.612
a: der Anteil an Patienten mit MZL wird mit einer Spanne von 5 - 15 % aller NHL-Fälle berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (7)			

Die geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz zeigt, dass zu 54,56 % männliche und zu 45,44 % weibliche Patienten mit MZL betroffen sind (Tabelle 3-6).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Datenbankabfrage des ZfKD sowie des DESTATIS zeigen, dass primär Menschen im fortgeschrittenen Alter (≥ 60 Jahre) an einem MZL erkranken (7). Mit einem Anteil von über 76 % stellen sie den Großteil der gegenwärtigen und zukünftigen Patientenpopulation dar. Um den demografischen Wandel in Deutschland zu berücksichtigen, wurde die Inzidenz und 5-Jahresprävalenz des MZL innerhalb der nächsten fünf Jahre unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung dieser Patientenpopulation hergeleitet.

Das DESTATIS stellt anhand der Online-Datenbank des Gemeinsamen Neuen Statistischen Informationssystems (GENESIS) u. a. Informationen zur prognostischen Bevölkerungsentwicklung für Deutschland bis zum Jahr 2060 zur Verfügung. Es können Daten zu Alter (< 1 Jahr bis > 100 Jahre), Geschlecht und verschiedene Modelle für die Bevölkerungsvorausrechnungen abgefragt werden. Zur Berücksichtigung des demografischen Wandels wurden Modelle mit einer geringen Steigerung der Lebenserwartung (BEV-VARIANTE-08) und einer starken Steigerung der Lebenserwartung (BEV-VARIANTE-09) ausgewählt (28).

Anhand dieser Daten erfolgte anschließend die Berechnung des prozentualen Anteils von Personen ≥ 60 Jahre an der deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2019 bis 2028. Im nächsten Schritt wurde für diesen Zeitraum mittels linearer Regression die jährliche prozentuale Steigerung von Personen ≥ 60 Jahre ermittelt. Durch die Anwendung der unterschiedlichen Modelle zur Steigerung der Lebenserwartung, sollen Unsicherheiten in der Prognose adressiert werden. Im Folgenden wird die BEV-VARIANTE-08 (geringe Steigerung der Lebenserwartung) für die Herleitung der unteren Spanne und die BEV-VARIANTE-09 (starke Steigerung der Lebenserwartung) für die Herleitung der oberen Spanne herangezogen (7, 28).

Tabelle 3-7: Bevölkerungsvorausberechnungen in Deutschland bei geringer Steigerung der Lebenserwartung für die Jahre 2019 bis 2028

BEV-VARIANTE-08 Geringe Steigung der Lebenserwartung (G2L1W2)					
Bevölkerung	insgesamt	< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	Anteil ≥ 60 Jahre	jährliche Steigerung^a
31.12.2019	83.201.000	59.462.000	23.739.000	28,53 %	0,47 %
31.12.2020	83.356.000	59.242.000	24.110.000	28,92 %	
31.12.2021	83.476.000	58.962.000	24.513.000	29,37 %	
31.12.2022	83.559.000	58.639.000	24.917.000	29,82 %	
31.12.2023	83.605.000	58.247.000	25.355.000	30,33 %	
31.12.2024	83.612.000	57.817.000	25.793.000	30,85 %	
31.12.2025	83.582.000	57.387.000	26.195.000	31,34 %	
31.12.2026	83.514.000	56.929.000	26.579.000	31,83 %	
31.12.2027	83.431.000	56.510.000	26.923.000	32,27 %	
31.12.2028	83.334.000	56.107.000	27.227.000	32,67 %	
<p>a: Die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Patienten ≥ 60 Jahre an der Gesamtbevölkerung wurde mithilfe linearer Regression berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (7, 28)</p>					

Unter Einbeziehung einer geringen Steigerung der Lebenserwartung (BEV-VARIANTE-08) und Anwendung linearer Regression für die Jahre 2019 bis 2028 ergibt sich eine jährliche Steigerung des Anteils an Menschen ≥ 60 Jahre von 0,47 % (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-8: Bevölkerungsvorausberechnungen in Deutschland bei starker Steigerung der Lebenserwartung für die Jahre 2019 bis 2028

BEV-VARIANTE-09 Starke Steigung der Lebenserwartung (G2L3W2)					
Bevölkerung	insgesamt	< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	Anteil ≥ 60 Jahre	jährliche Steigerung^a
31.12.2019	83.206.000	59.463.000	23.742.000	28,53 %	0,50 %
31.12.2020	83.373.000	59.243.000	24.130.000	28,94 %	
31.12.2021	83.513.000	58.968.000	24.547.000	29,39 %	
31.12.2022	83.623.000	58.643.000	24.977.000	29,87 %	
31.12.2023	83.702.000	58.253.000	25.449.000	30,40 %	
31.12.2024	83.750.000	57.834.000	25.917.000	30,95 %	
31.12.2025	83.764.000	57.401.000	26.357.000	31,47 %	
31.12.2026	83.746.000	56.951.000	26.792.000	31,99 %	
31.12.2027	83.717.000	56.529.000	27.188.000	32,48 %	
31.12.2028	83.678.000	56.132.000	27.540.000	32,91 %	
<p>a: Die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Patienten ≥ 60 Jahre an der Gesamtbevölkerung wurde mithilfe linearer Regression berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (7, 28)</p>					

Unter Berücksichtigung einer starken Steigerung der Lebenserwartung (BEV-VARIANTE-09) und Anwendung linearer Regression für die Jahre 2019 bis 2028 ergibt sich eine jährliche Steigerung des Anteils an Menschen ≥ 60 Jahre von 0,50 % (Tabelle 3-8).

Die untere und obere Spanne zur Inzidenz und 5-Jahresprävalenz des MZL wurden anschließend mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Zielgröße} = \text{Zielgröße des Vorjahres} * (1 + \text{jährliche Steigerung} \geq 60 \text{ Jahre in } \%)$$

Dabei entspricht der Wert der Zielgröße je nach Berechnungsgrundlage entweder der Inzidenz oder 5-Jahresprävalenz für den jeweiligen Zeitraum.

Diese Berechnung wurde sowohl für die untere Grenze (5 % aller NHL-Fälle) wie auch die obere Grenze (15 % aller NHL-Fälle) der Patienten mit MZL durchgeführt, sodass sich eine Spanne für die Inzidenz oder 5-Jahresprävalenz des jeweiligen Zeitraums ergibt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Inzidenz und 5-Jahresprävalenz der MZL für die Jahre 2019 bis 2028

Jahr	Inzidenz	5-Jahresprävalenz
2019	917 - 2.750 ^a	3.204 - 9.612 ^a
2020	921 - 2.764	3.219 - 9.660
2021	926 - 2.778	3.234 - 9.708
2022	930 - 2.791	3.250 - 9.757
2023	934 - 2.805	3.265 - 9.806
2024	939 - 2.819	3.281 - 9.855
2025	943 - 2.834	3.296 - 9.904
2026	948 - 2.848	3.312 - 9.953
2027	952 - 2.862	3.327 - 10.003
2028	957 - 2.876	3.343 - 10.053

a: Anzahl an Patienten gemäß Daten des ZfKD für NHL mit anschließender Berechnung des MZL-Anteils (5 - 15 % aller NHL-Fälle).
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quellen: (7)

Für das Jahr 2023 werden 934 bis 2.805 inzidente Patienten mit MZL angenommen. Innerhalb der kommenden fünf Jahre ist mit einem leichten Anstieg auf 957 bis 2.876 Neuerkrankungen zu rechnen.

Die 5-Jahresprävalenz ergibt für das Jahr 2023 etwa 3.265 bis 9.806 Patienten mit MZL. Bis 2028 ist mit etwa 3.343 bis 10.053 prävalenten Patienten mit MZL ein leichter Anstieg zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Zanubrutinib	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben: 667 - 2.003	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben: 585 - 1.756
<p>a: Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis des Anteils der GKV-Patienten in der gesamten Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 87,66 % und unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten in den Teilpopulationen zwischen GKV und PKV vergleichbar ist, ermittelt. Die Berechnung des GKV-Anteils in Höhe von 87,66 % erfolgte unter Berücksichtigung einer Gesamtbevölkerung von 84.079.811 (Stichtag 30.06.2022) sowie 73.675.956 (Stichtag 01.07.2022) gesetzlich Versicherte.</p> <p>b: Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel durchgeführt und basieren auf ungerundeten Zahlen. Angaben zu Patientenzahlen wurden von Excel kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet dargestellt. Eventuelle Abweichungen bei der Aufsummierung der Patientenzahlen sind rundungsbedingt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (7, 29, 30)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zanubrutinib wird als Monotherapie für die Behandlung von therapiebedürftigen erwachsenen Patienten mit MZL, welche mindestens eine vorangegangene Anti-CD20 Therapie erhalten haben, angewendet (18). Für dieses Anwendungsgebiet stehen keine spezifischen epidemiologischen Daten zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib basierend auf der Anzahl der Patienten mit NHL schrittweise anhand unterschiedlicher Quellen unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets berechnet (Abbildung 3-2) (7).

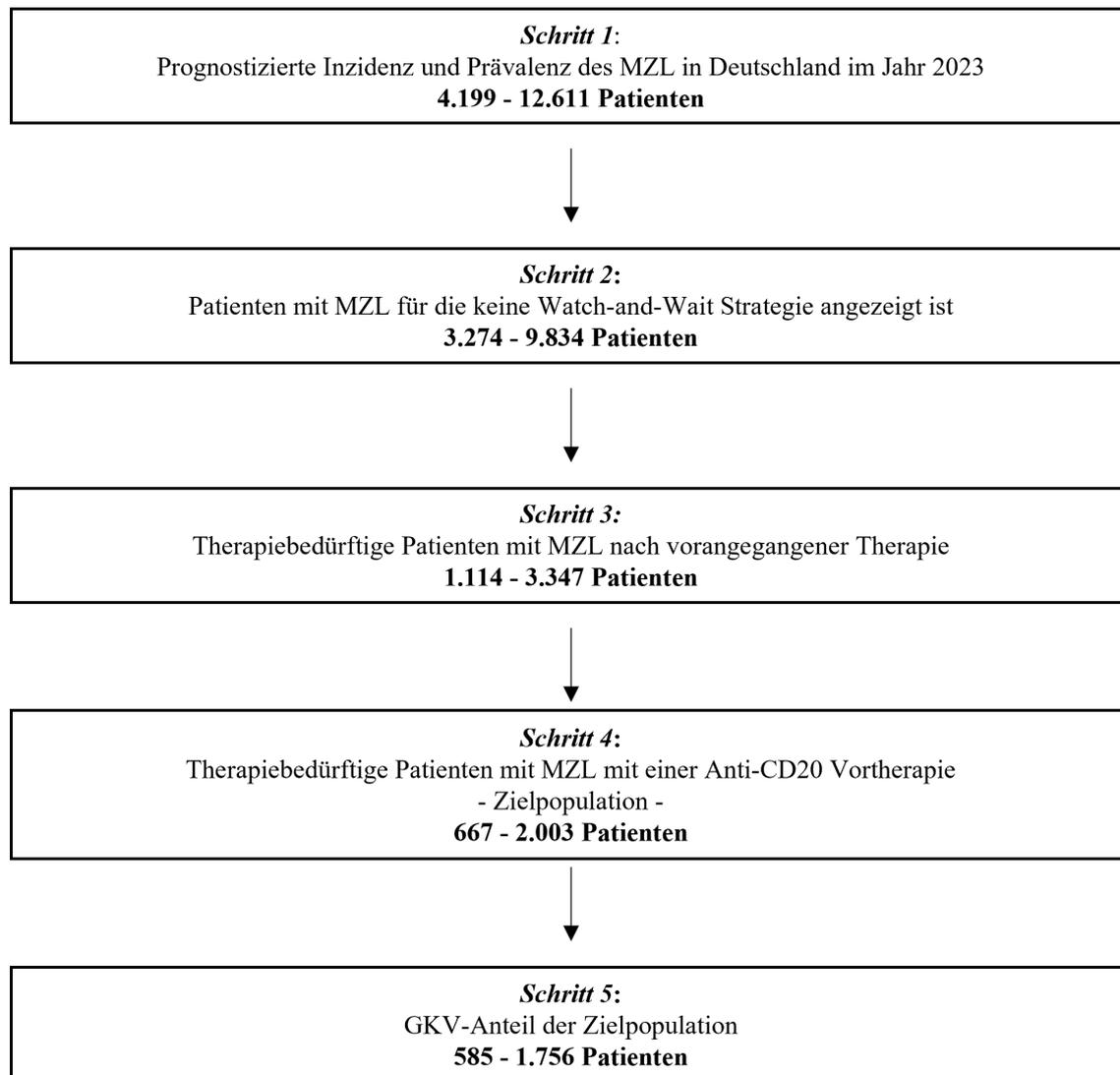


Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Quelle: (7)

Schritt 1: Patienten mit Marginalzonenlymphom

Als Ausgangswert für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Spanne der für Deutschland im Jahr 2023 prognostizierten neuerkrankten (Inzidenz) und prognostizierten prävalenten Patienten mit MZL von 4.199 bis 12.611 Patienten zu Grunde gelegt (Tabelle 3-9). Dieser Wert ist mit einer geringen Unsicherheit behaftet, da in diese Berechnung Patienten mit MZL im Alter von 0 bis ≥ 80 Jahren berücksichtigt wurden.

Schritt 2: Patienten mit MZL für die keine Watch-and-Wait Strategie angezeigt ist

Aufgrund des indolenten Krankheitsverlaufs ist für einen Teil der Patienten mit MZL initial eine sogenannte Watch-and-Wait Strategie (abwartendes Verhalten ohne Therapie) vorgesehen (1, 4, 5). Diese Patienten gelten als nicht therapiebedürftig und kommen für eine Therapie mit Zanubrutinib nicht in Frage. Um den Anteil dieser Patienten, zu ermitteln, wurden Daten des MZL-Registers des Universitätsklinikums Ulm herangezogen (7). Diese Daten zeigen, dass von gesamt 554 Patienten des MZL-Registers 122 Patienten und somit 20,02 % eine Watch-and-Wait Strategie verfolgen. Reziprok ergibt sich bei 432 therapiebedürftigen Patienten mit MZL ein prozentualer Anteil von 77,98 % therapiebedürftigen Patienten mit MZL. Die Verwendung dieses Anteilswerts führt zu einer Spanne von 3.274 bis 9.834 Patienten mit MZL, für die keine Watch-and-Wait Strategie angezeigt ist.

Schritt 3: Therapiebedürftige Patienten mit MZL nach mindestens einer vorangegangenen Therapie

Patienten, die für eine Behandlung mit Zanubrutinib in Frage kommen, müssen mindestens eine vorangegangene Therapie für das MZL erhalten haben. Der Anteil dieser Patienten wird anhand vorliegender Daten des MZL-Registers des Universitätsklinikums Ulm ermittelt (7). Von den 432 therapiebedürftigen Registerpatienten haben 147 Patienten bereits mindestens eine Erstlinientherapie erhalten. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 34,03 %. Daraus lässt sich die Anzahl der Patienten mit einem therapiebedürftigen MZL und mindestens einer vorangegangenen Therapie auf 1.114 bis 3.347 Patienten benennen.

Schritt 4: Therapiebedürftige Patienten mit MZL mit einer Anti-CD20 Vortherapie

Weiterhin ist die Anwendung von Zanubrutinib auf therapiebedürftige Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, beschränkt. Eine Auswertung der MZL-Registerdaten des Universitätsklinikums Ulm ergibt, dass 59,86 % der vortherapierten Patienten mit MZL bereits eine Anti-CD20 Vortherapie erhalten haben (7).

Insgesamt lässt sich eine Spanne von 667 bis 2.003 therapiebedürftigen Patienten mit MZL mit einer Anti-CD20 Vortherapie, die gemäß Zulassung für eine Therapie mit Zanubrutinib in Frage kommen würden, ermitteln.

Schritt 5: Patienten in der GKV

Für die Bestimmung der Zielpopulation sind ausschließlich Patienten, die in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, zu berücksichtigen. Für die Anzahl der GKV-Versicherten wurden die Angabe des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) herangezogen (29, 30). Bei 73.675.956 gesetzlich Versicherten (Stichtag 01.07.2022) und einem Bevölkerungsstand von 84.079.811 Personen (Stichtag 30.06.2022) ergibt sich ein Anteil von 87,66 % Personen in der GKV. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde auf Grundlage des Anteils der GKV-Patienten in der gesamten Zielpopulation und unter der Annahme ermittelt, dass der Anteil der Patienten mit MZL in der GKV und der privaten Krankenversicherung (PKV) vergleichbar ist. Für das Jahr 2023 erschließen sich daraus insgesamt **585 bis 1.756 GKV-Patienten** im Anwendungsgebiet von Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Aufgrund fehlender spezifischer epidemiologischer Daten zum MZL ist die hier dargestellte Herleitung der Zielpopulation mit gewissen Unsicherheiten verbunden. Um den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abbilden zu können, wurden vor allem Quellen aus der deutschen Versorgung verwendet (7, 13). Darüber hinaus wurde mit Spannen gerechnet, um Unsicherheiten zu adressieren.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Zanubrutinib	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	Zusatznutzen nicht belegt	585 - 1.756
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (7)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Patientenkollektiv, für das ein medizinischer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation von Zanubrutinib im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben. Die entsprechende Patientenzahl wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Zanubrutinib wurde auf Basis der Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 bewertet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurde eine orientierende Freihandsuche (nicht-systematisch) in der Datenbank MEDLINE® (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) durchgeführt und relevante Fachliteratur identifiziert (Stand: 19.10.2022). Darüber hinaus wurden Informationen aus den deutschen und internationalen Leitlinien, sowie aus den Fachinformationen der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel entnommen.

Die Beschreibung der Prävalenz/Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) sowie die Herleitung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) erfolgte anhand einer Datenbankabfrage des ZfKD, Daten des MZL-Registers des Universitätsklinikums Ulm, Daten des DESTATIS und BMG, sowie öffentlich verfügbaren Publikationen welche durch eine orientierende Freihandsuche (nicht-systematisch) identifiziert wurden.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(1):17-29.
2. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:359-64.
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Extranodales Marginalzonen- Lymphom (MALT LYMPHOM). 2021.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Nodales Marginalzonen Lymphom. 2021.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2022 - Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet. 2022. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klaskifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c81-c96.htm#C91>.
7. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das MZL in Deutschland. 2022.
8. Efremov DG, Turkalj S, Laurenti L. Mechanisms of B Cell Receptor Activation and Responses to B Cell Receptor Inhibitors in B Cell Malignancies. *Cancers* 2020;12(6):1396.
9. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood.* 2017;129(16):2224-32.
10. Bertoni F, Rossi D, Zucca E. Recent advances in understanding the biology of marginal zone lymphoma. *F1000Research.* 2018;7:406.
11. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood.* 2016;127(17):2072-81.
12. Denlinger NM, Epperla N, William BM. Management of relapsed/refractory marginal zone lymphoma: focus on ibrutinib. *Cancer Manag Res.* 2018;10:615-24.
13. Knauf W, Abenhardt W, Koenigsmann M, Maintz C, Sandner R, Zahn MO, et al. Rare lymphomas in routine practice - Treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematological oncology.* 2021;39(3):313-25.
14. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(17):1905-12.
15. Brown JR, Friedberg JW, Feng Y, Scofield S, Phillips K, Dal Cin P, et al. A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. *Br J Haematol.* 2009;145(6):741-8.

16. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1331-44.
17. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Zydelig 100 - 150 mg Filmtabletten (Idelalisib). Stand: September 2021. 2021.
18. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
19. Tam CS, Trotman J, Opat S, Burger JA, Cull G, Gottlieb D, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood.* 2019;134(11):851-9.
20. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment Report Zanubrutinib (Brukinsa®). 2021.
21. Xu W, Yang S, Zhou K, Pan L, Li Z, Zhou J, et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):48.
22. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib). Stand: August 2022. 2022.
23. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26-29 September 2022. 2022. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022>.
24. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(4):323-32.
25. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
26. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *American journal of hematology.* 2015;90(9):790-5.
27. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2020. 2022.
28. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2022. Aufgerufen am: 20.10.2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1648474585894&code=12421#abreadcrumb>.
29. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [Stand: 26.09.2022]. 2022. Aufgerufen am: 28.10.2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=4A206E32EDDB4C954D51884927B27C3E.live732#616584>.
30. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-September 2022 [Stand: 01.09.2022]. 2022. Aufgerufen am: 20.10.2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistik/en/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_September_2022_bf.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	Kontinuierlich 1x oder 2x täglich	365 Tage	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-12 wird der Behandlungsmodus und die Behandlungsdauer basierend auf den Angaben der Fachinformation angegeben (1).

Zu bewertendes Arzneimittel

Zanubrutinib

Zanubrutinib wird als Hartkapsel täglich verabreicht (1). Innerhalb eines Jahres werden bei einmal bzw. zweimal täglicher Gabe von Zanubrutinib 365 Behandlungstage mit einer Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Patientenindividuelle Therapie

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes. Darauf basierend, ist die zVT patientenindividuell unterschiedlich, sodass keine Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer, sowie keine Angaben der Kosten der zVT in den folgenden Abschnitten dargestellt werden. Dieses Vorgehen entspricht der gängigen Praxis des G-BA (2, 3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20- Antikörper erhalten haben	Kontinuierlich 1x oder 2x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	365	320 mg 1x täglich oder 160 mg 2x täglich	116.800 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	Patientenindividuell unterschiedlich		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben in Tabelle 3-14 zum Verbrauch pro Gabe wurden der aktuellen Fachinformation entnommen (1). Die Angaben erfolgen in Milligramm (mg).

Zu bewertendes Arzneimittel

Zanubrutinib

Zanubrutinib wird entweder einmal täglich (vier Kapseln mit 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (zwei Kapseln mit 80 mg) verabreicht (1). Der Jahresverbrauch Zanubrutinib beträgt in beiden Behandlungsmodi 116.800 mg ($320 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 116.800 \text{ mg}$ oder $2 \times 160 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 116.800 \text{ mg}$).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuelle Therapie

Es erfolgt keine detaillierte Darstellung der Kosten, da patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Zanubrutinib		
Zanubrutinib (Brukinsa®)	6.563,80 € Brukinsa®, 80 mg, 120 Hartkapseln, PZN: 17507588	6.187,77 € [1,77 € ^a ; 374,26 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenrabatt nach Absatz 1 § 130 SGB V. b: Herstellerrabatt nach Absatz 1 § 130a SGB V. Stand: 15.10.2022. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Kosten von Zanubrutinib wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2022) entnommen (4).

Die Kosten für Arzneimittel, die keinem Festbetrag unterliegen, berechnen sich aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich des Herstellerrabatts gemäß Absatz 1 § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (7 % des Herstellerabgabepreises (HAP)) und des Apothekenrabatts gemäß Absatz 1 § 130 SGB V von 1,77 € (5).

Es wurde ausschließlich der Herstellerrabatt berücksichtigt, der in der Lauer-Steuer ausgewiesen ist. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die tatsächlich zu Lasten der GKV anfallenden Kosten zu bestimmen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (6).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	Patientenindividuell unterschiedlich		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-16 stammen aus der Fachinformation zu Zanubrutinib (1).

Zu bewertendes Arzneimittel

Zanubrutinib

Vor Beginn der Behandlung mit Zanubrutinib sollte der Hepatitis B-Virus (HBV)-Status des Patienten erhoben werden (1). In Anlehnung an vorangegangene Nutzenbewertungsverfahren zu BTK-Inhibitoren werden hierfür die Bestimmung des Hepatitis B-Oberflächenantigen (Hepatitis B-Surface-Antigen, HBsAg)-Status und des Hepatitis B-Kernprotein-Antikörper (Hepatitis B-Core-Antikörper, HBcAk)-Status im Dossier dargestellt (7, 8).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuelle Therapie

Patientenindividuell unterschiedlich

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBV-Test: HBsAg (EBM: 32781)	5,50 €
HBV-Test: HBcAk (EBM: 32614)	5,90 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 3-17 beruhen auf der aktuellen Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (9).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	Patientenindividuell unterschiedlich	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arznei-mittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	75.284,54 €	11,40 €	-	75.295,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patienten-individuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	Patientenindividuell unterschiedlich			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Für Angaben zu den Versorgungsanteilen wurden die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 herangezogen. Die Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 585 bis 1.756 Patienten geschätzt. Grundsätzlich steht Zanubrutinib allen Patienten der Zielpopulation zur Verfügung.

Kontraindikationen

Bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Zanubrutinib oder einen, der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten weiteren Bestandteile ist eine Behandlung mit Zanubrutinib kontraindiziert (1). Angaben zur Häufigkeit von Patienten, die diese Kontraindikation aufweisen, liegen nicht vor, weswegen dieser Anteil nicht quantifizierbar ist.

Therapieabbrüche

Der Anteil an Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie mit Zanubrutinib abgebrochen haben, liegt in der Studie MAGNOLIA bei 7,4 % und in der Studie BGB-3111-AU-003 bei 10 % (10, 11). Die aufgetretenen Abbruchgründe wurden als nicht mit der Zanubrutinib-Monotherapie in Verbindung stehend, beurteilt. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf den klinischen Versorgungsalltag, ist mit einer großen Unsicherheit behaftet.

Versorgungskontext und Patientenpräferenzen

Zanubrutinib kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil stationär versorgter Patienten ist nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich ist. Aufgrund des indolenten Krankheitsverlaufs, der oralen Verabreichung, wie auch der guten Verträglichkeit, ist davon auszugehen, dass die Versorgung der Patienten überwiegend im ambulanten Umfeld durchgeführt wird. Es liegt keine Patientenpräferenzstudie für das MZL vor. Patientenpräferenzstudien zur Therapieentscheidung bei Krebserkrankungen sowie B-Zell-Neoplasien zeigen jedoch, dass Patienten generell ein gut verträgliches, hoch wirksames und oral verabreichtes Arzneimittel gegenüber einer Therapie mit starken Nebenwirkungen, präferieren (12-14). Aufgrund der spezifischen, langanhaltenden Wirksamkeit und sehr guten Verträglichkeit unter der oralen Therapie mit Zanubrutinib, ist davon auszugehen, dass Patienten mit MZL eine Therapie mit Zanubrutinib bevorzugen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aussagen darüber, welche Änderungen sich für die Jahrestherapiekosten ergeben, sind aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer, des Verbrauchs sowie zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel sind der Fachinformation von Zanubrutinib sowie dem EBM-Katalog entnommen (1, 9). Die Darstellung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel erfolgte anhand von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2022), sowie unter Verwendung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (4, 5). Die Angaben zu Kontraindikationen und Therapieabbrüchen stammen aus der Fachinformation von Zanubrutinib und den Studienberichten der Studie MAGNOLIA und der Studie BGB-3111-AU-003 (1, 10, 11).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patiromer. 2018. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_TrG.pdf.
4. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Datenstand: 15.10.2022). 2022. Aufgerufen am: 15.10.2022. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
5. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019.
6. BeiGene Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten von Zanubrutinib bei Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben. 2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab). 2021. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7422/2021-04-01_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-598_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie, Erstlinie). 2021. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7577/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592_TrG.pdf.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: Q4 2022. 2022.
10. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (data cut-off date: 04 May 2022) - A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (MAGNOLIA). 2022.

11. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (data cut-off date: 31 March 2021) - A Phase 1/2, Open-Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of the BTK Inhibitor BGB-3111 in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies (BGB-3111-AU-003). 2021.
12. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient preference and adherence*. 2016;10:1609-21.
13. Mansfield C, Masaquel A, Sutphin J, Weiss E, Gutierrez M, Wilson J, et al. Patients' priorities in selecting chronic lymphocytic leukemia treatments. *Blood Adv*. 2017;1(24):2176-85.
14. Le H, Ryan K, Wahlstrom SK, Maculaitis MC, Will O, Mulvihill E, et al. Oncologist and Patient Preferences for Novel Agents in First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Commonalities and Disconnects. *Patient preference and adherence*. 2021;15:99-110.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben wurden der Fachinformation zu BRUKINSA[®] entnommen (1).

Anwendungsgebiete

Eine BRUKINSA[®]-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Eine BRUKINSA[®]-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung hat.

Dosierung

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg. Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich (vier Kapseln mit 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (zwei Kapseln mit 80 mg) eingenommen werden.

Die Behandlung mit Brukinsa sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen für Zanubrutinib bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind in Tabelle 3-20 aufgeführt.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Auftreten der Nebenwirkung	Dosisanpassung (Anfangsdosis 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich)
Nicht-hämatologische Toxizitäten \geq Grad 3 Febrile Neutropenie Grad 3	Zum ersten Mal	Behandlung mit BRUKINSA [®] unterbrechen Sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich
Thrombozytopenie Grad 3 mit signifikanten Blutungen Neutropenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage)	Zum zweiten Mal	Behandlung mit BRUKINSA [®] unterbrechen Sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 160 mg einmal täglich oder 80 mg zweimal täglich
Thrombozytopenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage)	Zum dritten Mal	Behandlung mit BRUKINSA [®] unterbrechen Sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 80 mg einmal täglich
	Zum vierten Mal	BRUKINSA [®] absetzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Eine asymptomatische Lymphozytose sollte nicht als Nebenwirkung betrachtet werden und diese Patienten sollten BRUKINSA[®] weiterhin einnehmen.

Dosisanpassungen bei Begleittherapie

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit Cytochrom P-450 (CYP) 3A-Inhibitoren oder -Induktoren (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation):

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln

CYP3A	Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	Empfohlene Dosis
Inhibition	Starker CYP3A-Inhibitor (z. B. Posaconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir)	80 mg einmal täglich
	Mäßiger CYP3A-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Fluconazol, Verapamil, Aprepitant, Imatinib, Grapefruitsaft, Bitterorangen)	80 mg zweimal täglich
Induktion	Starker CYP3A-Induktor (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut)	Vermeiden Sie die gleichzeitige Anwendung; erwägen Sie die Anwendung alternativer Arzneimittel mit geringerer CYP3A-Induktion
	Mäßiger CYP3A-Induktor (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Versäumte Dosis

Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen. Wenn eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wird, sollte die nächste Dosis gemäß dem üblichen Einnahmeschema eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance, CrCl) ≥ 30 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz vor (n = 12). Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) oder Dialysepatienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit BRUKINSA[®] behandelt. Die empfohlene Dosis von BRUKINSA[®] für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) beträgt 80 mg oral zweimal täglich. Die Sicherheit von BRUKINSA[®] wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Diese Patienten sollen engmaschig auf Nebenwirkungen von BRUKINSA[®] überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA[®] bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

BRUKINSA[®] ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen mit Wasser einzunehmen, ohne die Kapseln zu öffnen, zu zerbrechen oder zu zerkauen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen

Schwerwiegende und tödlich verlaufende Blutungsereignisse traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA[®]-Monotherapie behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, Hämaturie und Hämothorax wurden bei Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Blutungsereignisse jeglichen Grades, einschließlich Purpura und Petechien, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf. Der Mechanismus, der den Blutungen zugrunde liegt, ist nicht vollständig geklärt.

BRUKINSA[®] kann das Risiko für Blutungen bei Patienten, die eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen erhalten, erhöhen. Patienten sollten auf Anzeichen von Blutungen überwacht werden. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher können Dosisanpassungen wie empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) erforderlich machen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit BRUKINSA[®] angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht und das große Blutbild kontrolliert werden. Die Risiken und Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern, die gleichzeitig mit BRUKINSA[®] angewendet wird, sollen gegeneinander abgewogen werden.

Infektionen

Infektionen mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang (einschließlich bakterielle, virale, Pilzinfektionen oder Sepsis) und opportunistische Infektionen (z. B. mit Herpesvirus, Kryptokokken, Aspergillus und Pneumocystis jiroveci) traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA[®]-Monotherapie behandelt wurden. Infektionen vom Grad 3 oder höher traten bei Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die am häufigsten aufgetretene Infektion vom Grad 3 oder höher war Pneumonie. Es traten auch Infektionen aufgrund einer HBV-Reaktivierung auf. Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA[®] sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. Bei Patienten, die positiv auf HBV getestet werden oder eine positive Hepatitis B-Serologie aufweisen, wird vor Beginn der Behandlung die Konsultation eines Spezialisten für Lebererkrankungen empfohlen. Die Patienten sollten gemäß den medizinischen Standards zur Vermeidung einer Hepatitis B-Reaktivierung überwacht und behandelt werden.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden.

Zytopenien

Zytopenien vom Grad 3 oder 4, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie anhand von Laborwerten, wurden bei Patienten berichtet, die mit einer BRUKINSA[®]-Monotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das große Blutbild soll während der Behandlung monatlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sekundäre Primärmalignome

Sekundäre Primärmalignome, einschließlich Karzinomen, die nicht die Haut betrafen, traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA[®]-Monotherapie behandelt wurden. Die häufigsten sekundären Primärmalignome waren Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelzellkarzinom der Haut). Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden.

Vorhofflimmern und -flattern

Vorhofflimmern und Vorhofflattern trat bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA[®]-Monotherapie behandelt wurden, insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, Hypertonie und akuten Infektionen. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht und bei Bedarf behandelt werden.

Tumorlysesyndrom

Die Anwendung von Zanubrutinib kann in seltenen Fällen zum Tumorlysesyndrom führen, insbesondere bei Patienten, die wegen chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) behandelt wurden. Bewerten Sie relevante Risiken (z. B. hohe Tumorlast oder Harnsäurespiegel im Blut) und treffen Sie geeignete Vorsichtsmaßnahmen. Überwachen Sie die Patienten engmaschig und behandeln Sie entsprechend.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA[®] eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

BRUKINSA[®] enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zanubrutinib wird hauptsächlich durch das CYP3A metabolisiert.

Wirkstoffe, die die Zanubrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von BRUKINSA[®] und Arzneimitteln, die CYP3A stark oder mäßig hemmen, kann die Zanubrutinib-Exposition erhöhen.

Starke CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Itraconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) erhöhte bei gesunden Probanden die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Zanubrutinib um das 2,6-Fache und die Fläche unter der Kurve (Area Under The Curve, AUC) um das 3,8-Fache.

Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor (z. B. Posaconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir) angewendet werden muss, ist die Dosis von BRUKINSA[®] für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 80 mg (eine Kapsel) zu reduzieren. Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Mäßige CYP3A-Inhibitoren

Simulationen der physiologisch basierten Pharmakokinetik (PBPK) deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen eines mäßigen CYP3A-Inhibitors zu einer Erhöhung der C_{max} und der AUC von Zanubrutinib um etwa das 2-Fache führen kann. Wenn ein mäßiger CYP3A-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Fluconazol, Verapamil, Aprepitant, Imatinib, Grapefruitsaft, Bitterorangen) angewendet werden muss, ist die Dosis von BRUKINSA[®] für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 160 mg (zwei Kapseln) zu reduzieren. Die Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwache CYP3A-Inhibitoren

Simulationen unter nüchternen Bedingungen wiesen darauf hin, dass die schwachen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Cyclosporin und Fluvoxamin) die AUC von Zanubrutinib um das < 1,5-Fache erhöhen können. In Kombination mit schwachen Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten.

Während der Behandlung mit BRUKINSA[®] sollen Grapefruits und Bitterorangen mit Vorsicht verwendet werden, da diese mäßige CYP3A4-Inhibitoren enthalten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wirkstoffe, die die Zanubrutinib-Plasmakonzentration verringern können

Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Zanubrutinib verringern.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Rifampin (ein starker CYP3A-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die C_{max} von Zanubrutinib um 92 % und die AUC um 93 %. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren (Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) und mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Rifabutin (mäßiger CYP3A-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die C_{max} um 48 % und die AUC um 44 %. Schwache CYP3A-Induktoren können mit Vorsicht während der Behandlung mit BRUKINSA[®] angewendet werden.

Magensäurereduzierende Wirkstoffe

Bei gleichzeitiger Anwendung mit magensäurereduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpenhemmer, Antagonisten von Histaminrezeptoren vom Typ 2) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Zanubrutinib beobachtet.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Zanubrutinib verändert werden kann.

Zanubrutinib ist ein schwacher Induktor von CYP3A und CYP2C19. Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib kann die Plasmakonzentration dieser Substrate verringern.

CYP3A-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Zanubrutinib verringerte die C_{\max} von Midazolam (ein CYP3A-Substrat) um 30 % und die AUC von Midazolam um 47 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP3A metabolisiert werden (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Zanubrutinib die Plasmaexposition dieser Arzneimittel verringern kann.

CYP2C19-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Zanubrutinib verringerte die C_{\max} von Omeprazol (ein CYP2C19-Substrat) um 20 % und die AUC von Omeprazol um 36 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. S-Mephenytoin), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Zanubrutinib die Plasmaexposition dieser Arzneimittel verringern kann.

Andere CYP-Substrate

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Zanubrutinib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von S-Warfarin (ein CYP2C9-Substrat) beobachtet.

Gleichzeitige Anwendung mit Transporter-Substraten/Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Zanubrutinib erhöhte die C_{\max} von Digoxin (ein P-Glykoprotein (P-gp)-Substrat) um 34 % und die AUC von Digoxin um 11 %. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Zanubrutinib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosuvastatin (ein Breast Cancer Resistance Protein-Substrat) beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung mit oralen P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) sollte mit Vorsicht erfolgen, da Zanubrutinib deren Konzentrationen erhöhen kann.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Basierend auf Befunden bei Tieren kann BRUKINSA® zur Schädigung des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Frauen müssen während der Anwendung von BRUKINSA® und bis zu einem Monat nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von BRUKINSA® und bis zu einem Monat nach der Beendigung der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Zanubrutinib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern kann. Aus diesem Grund müssen Frauen, die hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Therapie ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Schwangerschaft

BRUKINSA® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von BRUKINSA® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zanubrutinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, und es wurden keine präklinischen Studien durchgeführt. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit BRUKINSA® unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten beobachtet, bei 300 mg/kg/Tag wurden jedoch morphologische Spermienanomalien und ein erhöhter Postimplantationsverlust beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BRUKINSA® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten, die BRUKINSA® einnahmen, wurde über Müdigkeit, Schwindel und Asthenie berichtet. Dies soll berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR).

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im Internetportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan, RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-22: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Blutung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkung</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>
Infektionen (inkl. Infektionen der unteren Atemwege und Hepatitis B-Reaktivierung)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Herzrhythmusstörungen, die sich hauptsächlich als Vorhofflimmern und -flattern äußern	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine
Sekundäre Primärmalignome (außer nicht-melanotischer Hautkrebs)	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine
Sekundär primärer nicht-melanotischer Hautkrebs	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Arzneimittelinteraktion mit CYP3A-Inhibitoren und Induktoren	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>BGB-3111-113</p> <p>Eine Studie über Wechselwirkungen von Zanubrutinib mit moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten mit malignen B-Zell-Lymphomen</p> <p>Finaler Studienbericht: Q3/2022</p>
Teratogenität	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz/ an der Dialyse	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Langzeitsicherheit (> 2 Jahre)	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Nicht speziell benannt <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> BGB-3111-LTE1 Eine Open-Label, multizentrische Langzeitsicherheitsstudie von Zanubrutinib (BGB-3111) bei Patienten mit B-Zell-Malignitäten Einreichung des Interim-Berichtes: Dezember 2024 und Dezember 2025 Voraussichtliches Datum des Studienabschlusses: Dezember 2026 Einreichung des finalen Studienberichtes: geplant für Juni 2027
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (3)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation, der EPAR-Produktinformation sowie dem RMP zu BRUKINSA[®] entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA[®] 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. BeiGene Ireland Ltd. EPAR-Produktinformation Zanubrutinib (Brukinsa[®]). 2022.
3. BeiGene Ltd. EU Risk Management Plan (EU RMP) for Brukinsa (Zanubrutinib) V1.3. 2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	HBV-Test: HBsAg	„Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4)“	ja
2.	HBV-Test: HBcAk	„Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4)“	Ja

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: November 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand EBM-Katalog: Q4 2022 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: Q4 2022. 2022.