

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanubrutinib (Brukinsa[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 08.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib – Studie ROSEWOOD	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ALBVVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CD	Cluster of Differentiation(Antigene auf der Zelloberfläche)
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CrCL	Creatinine clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HBV	Hepatitis-B-Virus
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems German Modification (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Deutsche Modifikation)
ICR	Independent Central Review (unabhängige Prüfungskommission)
inkl.	Inklusive
IRT	Interactive Response Technology (interaktive Sprachdialogtechnologie)
IRR	Infusion-related reaction (Infusionsbedingte Reaktion)
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
MCP	Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison/Prednisolon
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
min	Minute
MW	Morbus Waldenström
MZL	Marginalzonenlymphom
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
N	Anzahl an Patienten (in der Analyse)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechen)
r/r	Rezidiert oder refraktär
p-Wert	Probabilitas-Wert (Wahrscheinlichkeitswert)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PT	Preferred Terms (bevorzugte Begriffe) [nach MedDRA]
PZN	Pharmazentralnummer
R	Rituximab
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon
R-CVP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon
R-FCM	Rituximab in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
RR	Risk Ratio
r/r	Rezidiert oder refraktär
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
SUE	Schwerwiegendes UE
TLS	Tumorlysesyndrom
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
€	Euro

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BeiGene Germany GmbH
Anschrift:	Maximilianstr. 54 80538 München
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BeiGene Ireland Limited
Anschrift:	10 Earlsfort Terrace D02 T380 Dublin 2 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Zanubrutinib
Handelsname:	Brukinsa®
ATC-Code:	L01EL03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43718
Pharmazentralnummer (PZN)	17507588
ICD-10-GM-Code	C82.0; C82.1; C82.3
Alpha-ID	I116042; I116043; I116045
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
BRUKINSA wird in Kombination mit Obinutuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.	15.11.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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.	22.11.2021
Eine BRUKINSA-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.	28.10.2022
Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).	15.11.2022
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b, c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem (r/r) FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustin • CHOP • CVP • Chlorambucil • Cyclophosphamid • MCP • R-FCM jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie; <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung • Lenalidomid in Kombination mit Rituximab • Rituximab-Monotherapie • Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab • [90Y]-radiomarkiertes Ibritumomab tiuxetan • Idelalisib
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Aus den in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 genannten Gründen ist die BeiGene Germany GmbH der Ansicht, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der nachfolgend genannten Wirkstoffe die zVT ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ○ Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CHOP) ○ Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CVP) • Rituximab-Monotherapie • Lenalidomid in Kombination mit Rituximab • Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab • Idelalisib • Mosunetuzumab • Tisagenlecleucel <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 04.05.2023 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 AM-NutzenV stattgefunden (Vorgangsnummer: 2023-B-036). Die darin festgelegte zVT (Tabelle 1-6) bildet nach Meinung der BeiGene Germany GmbH nicht die aktuelle Therapielandschaft ab, die im Praxisalltag des FL Anwendung findet. Gemäß § 6 Abs. 3 VerfO G-BA, 5. Kapitel muss die zVT eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet und demnach eine bewährte Therapieoption im Therapiealltag des FL sein. Gemäß dem ALBVVG können auch Arzneimittel mit einer zulassungsüberschreitenden Anwendung als zVT bestimmt werden, wenn diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet entweder den Therapiestandard darstellen oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation gelten. Dies ist z. B. für Chemoimmuntherapien bestehend aus Kombinationen des Anti-CD20 Antikörpers Rituximab mit Bendamustin bzw. für die Kombination R-CHOP oder aber die Kombination mit R-CVP der Fall. Gemäß den deutschen Leitlinien der AWMF und der DGHO bildet eine Behandlung alleinig mit Chemotherapeutika wie z. B. Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid oder die Kombinationen CVP, CHOP oder MCP nicht mehr die gegenwärtige Versorgungssituation in Deutschland ab, sondern wurde durch etablierte Off-Label-Therapien, u. a. durch R-CHOP und R-CVP, als Therapiestandard ersetzt. Zudem müssen nach Ansicht der BeiGene Germany GmbH die im Jahr 2022 zugelassenen und vom G-BA bewerteten Wirkstoffe Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als zVT berücksichtigt werden. Die DGHO sieht in ihrer aktuellen Leitlinie sowohl Mosunetuzumab als auch Tisagenlecleucel ab dem zweiten Rezidiv als gleichwertige Therapieoptionen zu Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, einer Rituximab-basierten Chemoimmuntherapie und einer allogenen Stammzelltransplantation an.

Aus den genannten Gründen ist eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der nachfolgend genannten Wirkstoffe die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet:

- R-CHOP
- R-CVP
- Rituximab-Monotherapie
- Lenalidomid in Kombination mit Rituximab
- Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab
- Idelalisib
- Mosunetuzumab
- Tisagenlecleucel

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3).

Der medizinische Nutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung erwachsener Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, von der EMA festgestellt und bestätigt.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu einer Obinutuzumab-Monotherapie auf Grundlage der Ergebnisse der Phase II-Studie ROSEWOOD.

In Tabelle 1-7 werden Ergebnisse sowie die Aussagesicherheit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib – Studie ROSEWOOD

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Mortalität						
OS	29/145 (20,0)	NE [NE; NE]	22/72 (30,6)	34,6 [29,3; NE]	HR: 0,62 [0,35; 1,07] ^c 0,0845 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
PFS	57/145 (39,3)	28,0 [16,1; NE]	44/72 (61,1)	10,4 [6,5; 13,8]	HR: 0,50 [0,33; 0,75]^e 0,0007^d	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ORR	100/145 (69,0)	-	33/72 (45,8)	-	RR: 1,49 [1,14; 1,95]^e 0,0012^f	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ- C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
	128/145	-	53/72	-	MWD: -2,7 [-5,2; -0,1]^g 0,0389 Hedges' g: -0,28 [-0,55; -0,02] ^h	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ- C30 (Allgemeiner Gesundheits- zustand und Funktions- skalen)	<i>Kognitive Funktion (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte))</i>					Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	56/145 (38,6)	11,2 [8,4; 23,3]	26/72 (36,1)	6,1 [3,7; NE]	HR: 0,626 [0,392; 0,998]ⁱ 0,0472^j	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Sicherheit						
<i>Gesamtraten</i>						
UE	135/143 (94,4)	0,3 [0,2; 0,3]	64/71 (90,1)	0,2 [0,1; 0,5]	HR: 1,07 [0,79; 1,44] ⁱ 0,5930 ^j	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	90/143 (62,9)	7,8 [4,6; 13,2]	34/71 (47,9)	13,6 [4,0; NE]	HR: 1,34 [0,90; 1,99] ⁱ 0,1456 ^j	
SUE	58/143 (40,6)	23,3 [16,2; NE]	22/71 (31,0)	NE [21,4; NE]	HR: 1,23 [0,75; 2,01] ⁱ 0,4073 ^j	
Therapie- abbrüche aufgrund von UE	21/143 (14,7)	NE [31,3; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	HR: 1,26 [0,56; 2,84] ⁱ 0,5806 ^j	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Tod führten	12/143 (8,4)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	HR: 0,83 [0,32; 2,10] ⁱ 0,6851 ^j	
<i>SOC und PT</i>						
UE	<i>SOC und PT</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
	36/143 (25,2)	NE [26,7; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	HR: 2,17 [1,01; 4,68]ⁱ 0,0418^j	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
<i>Von besonderem Interesse</i>						
UE von besonderem Interesse	<i>Blutungen</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	40/143 (28,0)	NE [32,9; NE]	9/71 (12,7)	NE [NE; NE]	HR: 2,39 [1,16; 4,93]ⁱ 0,0148^j	
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Datenschnitt: 25.06.2022						
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm						
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.						
c: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, und der geografischen Region per IRT, berechnet. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Risiko im Obinutuzumab-Behandlungsarm.						
d: Der p-Wert wurde mit einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT, berechnet.						
e: Für OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. RD wurde nach Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (refraktärer Status gegenüber Rituximab, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, geografische Region per IRT).						
f: Der p-Wert wurde mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT, berechnet.						
g: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.						
h: Die Effektgröße des Hedges'g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung.						
i: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurden mit Hilfe eines nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.						
j: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Mortalität*Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 25.06.2022 waren 29 Patienten (20,0 %) im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und 22 Patienten (30,6 %) im Obinutuzumab-Behandlungsarm verstorben (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,35; 1,07]; p = 0,0845).

Morbidität*Progressionsfreies Überleben*

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur Obinutuzumab-Monotherapie statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden, was einem um 50 % reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, entspricht (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,33; 0,75]; p = 0,0007).

Gesamtansprechen

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (25.06.2022) zeigten im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 69,0 % der Patienten und im Obinutuzumab-Behandlungsarm 45,8 % der Patienten ein Gesamtansprechen (beurteilt gemäß ICR). Beim Vergleich der Behandlungsarme ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (RR [95 %-KI]: 1,49 [1,14; 1,95]; p = 0,0012).

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS ergab sich kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 ergab sich bei den Symptomskalen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)*

In der Funktionsskala kognitive Funktion (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,392; 0,998]; p = 0,0472) zeigte sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. Für die restlichen Funktionsskalen wurde kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten*

Bei den Gesamtraten zeigten sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm für UE (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,79; 1,44]; p = 0,5930), schwere UE (CTCAE)-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 1,34 [0,90; 1,99]; p = 0,1456), SUE (HR [95 %-KI]: 1,23 [0,75; 2,01]; p = 0,4073), Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 1,26 [0,56; 2,84]; p = 0,5806) sowie UE, die zum Tod führten (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,32; 2,10]; p = 0,6851).

Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich für UE jeglichen Schweregrades keine statistisch oder klinisch relevanten signifikanten Unterschiede.

Für SUE kam es bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (25,2 %) vs. Obinutuzumab (11,3 %) (HR [95 %-KI]: 2,17 [1,01; 4,68]; p = 0,0418).

Bei der Analyse der UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad zeigten die Ereigniszeitanalysen für das UE Blutungen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten für die Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Obinutuzumab-Behandlung (Zanubrutinib + Obinutuzumab: 28,0 % vs. Obinutuzumab: 12,7 %; HR [95 %-KI]: 2,39 [1,16; 4,93]; p = 0,0148).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mortalität*Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt OS zeigte sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu einer Obinutuzumab-Monotherapie, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Für die Nutzendimension Mortalität ist der Zusatznutzen somit **nicht belegt**.

Morbidität*Progressionsfreies Überleben*

Im Vergleich zum Endpunkt OS lässt sich mithilfe des Endpunktes PFS früher eine Aussage zur Wirksamkeit eines Wirkstoffes treffen. Ziel der Therapie sollte die Kontrolle des Tumorwachstums und Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankung sein, um die Notwendigkeit von Folgetherapien, die mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein können, hinauszuzögern. Darüber hinaus bedeutet das Auftreten einer Krankheitsprogression für den Patienten eine erhöhte Symptomlast und starke psychische Belastung. Aufgrund der erheblichen Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod unter Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu einer Obinutuzumab-Monotherapie lässt sich für den Endpunkt PFS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesamtansprechen

Ein tiefes und anhaltendes Ansprechen auf eine Therapie stellt einen relevanten Indikator für den Therapieerfolg dar. Durch die initiale Reduktion von Tumorzellen kann die bestehende Symptomatik gelindert werden und das Auftreten neuer Symptome sowie ein Fortschreiten der der Erkrankung verzögert werden. Für den Endpunkt ORR lässt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** zeigen.

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS ergaben sich keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede, sodass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)*

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 konnten keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede gezeigt werden, sodass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)*

Insgesamt kann unter Berücksichtigung der klinisch relevanten Vorteile der Funktionsskala Kognitive Funktion und aufgrund des gleichbleibenden Verlaufs der Mittelwerte im Studienverlauf der übrigen Funktionsskalen ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Sicherheit

Für die Gesamtraten der UE und auf Ebene der SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für UE jeglicher Schweregrade, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie UE, die zum Tod führten.

Für SUE kam es bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zuungunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.

Bei dem Endpunkt UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad zeigte sich für das UE Blutungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für die Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Obinutuzumab-Behandlung.

Für die Nutzendimension Sicherheit ist entsprechend ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigten sich über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Vorteile für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie. Es kam zu einer deutlichen Verlängerung des PFS und einem numerischen Vorteil im Gesamtüberleben. Des Weiteren kam es zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere trat eine Verschlechterung der kognitiven Funktion später ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Nutzendimension Sicherheit kam es bei der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur Obinutuzumab-Monotherapie lediglich für SUE bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und bei dem UE von besonderem Interesse Blutungen zu einem Nachteil durch die Hinzunahme von Zanubrutinib zu der Obinutuzumab-Therapie. Das UE Blutungen umfasste dabei überwiegend Kontusionen, Petechien, Epistaxis, Hämatome oder Zahnfleischbluten mit geringem Schweregrad (CTCAE Grad 1 bis 2), die in der Regel keine Therapieeinschränkung für die betroffenen Patienten darstellen. Hinwegengelassen wurden schwerwiegende und schwere Blutungen (CTCAE Grad ≥ 3) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf und waren insgesamt nur sehr selten, d. h. nur bei 0,7 % bis 2,8 % der Patienten, zu beobachten.

Die gute Verträglichkeit von Zanubrutinib zeigt sich insbesondere darin, dass trotz eines direkten Vergleichs gegenüber einer Monotherapie des eigenen Kombinationspartners keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in allen anderen Sicherheitsanalysen auftraten. In der Gesamtschau konnte die Behandlung von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab entsprechend ein gutes Verträglichkeitsprofil demonstrieren.

Insgesamt ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab, die einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Obinutuzumab entspricht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Zanubrutinib umfasst erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

Das FL ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems und durch Proliferation von neoplastischen B-Lymphozyten charakterisiert. Es ist das häufigste indolente Lymphom in Westeuropa. Die Erkrankung tritt bei einer breiten Altersspanne auf, aber mit einem Durchschnittsalter bei Diagnosestellung von über 60 Jahren sind primär ältere Menschen betroffen.

Vergleichbar mit anderen B-Zellneoplasien wie z. B. der CLL oder dem MZL, ist das FL in der Regel durch einen initial symptomfreien Verlauf gekennzeichnet, sodass die Erkrankung in über 80 % der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird. Das FL manifestiert sich regelhaft in Form einer asymptomatischen Lymphadenopathie, u. a. am Hals, der Achselhöhle oder im Abdomen, die über Jahre hinweg zu- und abnehmen kann. Eine extranodale Manifestation ist eher selten, grundsätzlich können aber alle Organe betroffen sein. Es treten häufig unspezifische Beschwerden wie Übelkeit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und eine erhöhte Infektanfälligkeit auf. Mit fortschreitender Erkrankung kommt es bei etwa 70 % der Patienten zur Knochenmarkinfiltration der malignen B-Lymphozyten mit daraus resultierender Anämie, verstärkter Müdigkeit sowie reduzierter Leistungsfähigkeit. Bei etwa 20 % der Patienten werden typische B-Symptome in Form von unerklärlichem Fieber und Nachtschweiß sowie ungewolltem Gewichtsverlust beobachtet.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapieentscheidung bei der Behandlung von Patienten mit FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, erfolgt patientenindividuell anhand verschiedener Faktoren wie dem Alter und Komorbiditäten, bereits eingesetzter Wirkstoffe (Art der Vortherapie), der Dauer sowie der Zeitpunkt der vorherigen Remission und der klinischen Symptomatik. Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen wie z. B. Chemoimmuntherapien, Signalweginhibitoren oder spezifische Antikörper, gilt das FL in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auch gegenwärtig noch als unheilbar und stellt für die Patienten eine hohe Belastung dar. Neben den körperlichen Auswirkungen nach einem typischerweise langjährigen Verlauf der Erkrankung selbst, reduzieren auch Toxizitäten der Vortherapien die Lebensqualität der Patienten maßgeblich. Insbesondere Patienten, die multiple Rezidive erleiden oder refraktär auf mehrere Therapielinien sind, bedürfen eines neuen wirksamen und verträglichen Therapieansatzes, um eine möglichst langanhaltende Remission zur Verlängerung des PFS und des Gesamtüberleben zu ermöglichen.

Zanubrutinib ist ein oraler BTK-Inhibitor der nächsten Generation, der sich durch eine hohe Selektivität und Wirksamkeit sowie gute Verträglichkeit auszeichnet und bereits in weiteren hämato-onkologischen Indikationen sowohl für Morbus Waldenström, CLL als auch MZL eine Zulassung in der europäischen Union erlangte. Insbesondere für die CLL konnte Zanubrutinib dabei seinen wichtigen Stellenwert in zwei Nutzenbewertungsverfahren beim G-BA unterstreichen. In der multizentrischen Phase-II-Studie ROSEWOOD erfolgte nun eine Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu einer Obinutuzumab-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, in einem randomisierten, aktiv-kontrollierten Studiendesign. Die Studienpopulation umfasst dabei vor allem mit schlechter Prognose assoziierte Hochrisikopatienten. Die Behandlung mit Zanubrutinib bietet auch diesem Patientenkollektiv die Möglichkeit auf eine gut verträgliche und wirksame Therapieoption mit der Chance auf eine langanhaltende Remission und Verbesserung der Lebensqualität.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.	572 [370; 844]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.	Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	572 [370; 844]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.	<u>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</u> 93.457,35 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der nachfolgend genannten Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP • R-CVP • Rituximab-Monotherapie • Lenalidomid in Kombination mit Rituximab • Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab • Idelalisib • Mosunetuzumab • Tisagenlecleucel 	Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.	<u>R-CHOP^b</u> 31.596,37 € <u>R-CVP</u> 29.871,81 € <u>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab</u> 34.836,88 € <u>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</u> 22.568,75 € <u>Rituximab-Monotherapie</u> 22.140,99 € <u>Idelalisib</u> 49.819,09 € <u>Mosunetuzumab</u> 71.852,30 € ^c – 135.857,55 € ^d <u>Tisagenlecleucel</u> 239.994,23 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt. c: Die untere Grenze ergibt sich aus zehn Behandlungstagen pro Jahr. d: Die obere Grenze ergibt sich aus maximal 19 Behandlungstagen pro Jahr. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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 zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Zanubrutinib muss vor der Obinutuzumab-Infusion eingenommen werden. Die empfohlene Dosis von Obinutuzumab beträgt an den Tagen 1, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 2 und bis Zyklus 6 1.000 mg intravenös. Nach Ermessen des Arztes darf Obinutuzumab auch folgendermaßen verabreicht werden: 100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2 von Zyklus 1 anstatt 1.000 mg an Tag 1 von Zyklus 1. Eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (bis zu zwei Jahre lang eine Infusion alle zwei Monate) kann verschrieben werden. In der Fachinformation von Obinutuzumab finden Sie weitere Informationen zur Dosierung, einschließlich der Prämedikation vor jeder Infusion.

Empfohlene Dosisanpassungen für Zanubrutinib bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind in Tabelle 1-13 aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: 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.		

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault) und Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz vor. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) oder Dialysepatienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden. 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.

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

Schwerwiegende und tödlich verlaufende Blutungsereignisse traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA[®] behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher wurden bei Patienten berichtet. Blutungsereignisse jeglichen Grades traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher können Dosisanpassungen wie empfohlen 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. Der Nutzen und das Risiko einer Unterbrechung der Anwendung von Zanubrutinib für 3 bis 7 Tage vor und nach einer Operation soll abhängig von der Art des Eingriffs und des Blutungsrisikos gegeneinander abgewogen werden.

Infektionen mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang (einschließlich bakterielle, virale oder Pilzinfektionen) traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA[®] behandelt wurden. Die am häufigsten aufgetretene Infektion vom Grad 3 oder höher war Pneumonie. Es traten auch Infektionen aufgrund einer Hepatitis B-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.

Patienten sollten regelmäßig auf Zytopenien überwacht werden. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht und bei Bedarf behandelt werden.

Sekundäre Primärmalignome, einschließlich Karzinomen, die nicht die Haut betrafen, traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA[®] behandelt wurden. Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA[®] eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. BRUKINSA[®] darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden.