

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. April 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Zanubrutinib

(Chronische lymphatische Leukämie, Erstdiagnose)

veröffentlicht am 15. März 2023

Vorgangsnummer 2022-12-15-D-895

IQWiG Bericht Nr. 1522

1. Zusammenfassung
 2. Einleitung
 3. Stand des Wissens
 4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 5. Bericht des IQWiG
 6. Ausmaß des Zusatznutzens
 7. Literatur
-

1. Zusammenfassung

Dies ist das zweite Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®) und eine weitere Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Erstdiagnose einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Zanubrutinib wird als Monotherapie bei Pat. mit einer CLL angewendet. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Zanubrutinib bei der CLL

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Ibrutinib oder Ibrutinib / Anti-CD20 AK oder FCR oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Anti-CD20 AK	beträchtlich	Anhaltspunkt	ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
				alle anderen	nicht belegt	

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT beinhaltet den aktuellen Therapiestandard, ist allerdings aufgrund des raschen Wissenszuwachses nicht mehr umfassend. Weitere, in der Erstlinientherapie eingesetzte Arzneimittel sind Venetoclax und Acalabrutinib. Die Kombinationen Bendamustin / Rituximab, FCR und Chlorambucil / Obinutuzumab werden aktuell nicht mehr in der Erstlinientherapie empfohlen.
- Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib versus Bendamustin / Rituximab. Das Dossier beschränkt sich auf Pat. ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) geeignet sind.
- Zanubrutinib führte gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer Steigerung der Ansprechrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebensrate nach 48 Monaten lag in beiden Studienarmen über 90%, ohne signifikanten Unterschied.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im Zanubrutinib- niedriger als im Bendamustin / Rituximab-Arm. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag im Zanubrutinib-Arm etwas niedriger als im Kontroll-Arm.

Zanubrutinib ist ein hochwirksamer BTK-Inhibitor. Die Quantifizierung des Zusatznutzens in der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland ist aufgrund des Fehlens von Daten aus geeigneten, vergleichenden Studien nicht möglich.

2. Einleitung

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt

zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].

Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsrate sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.

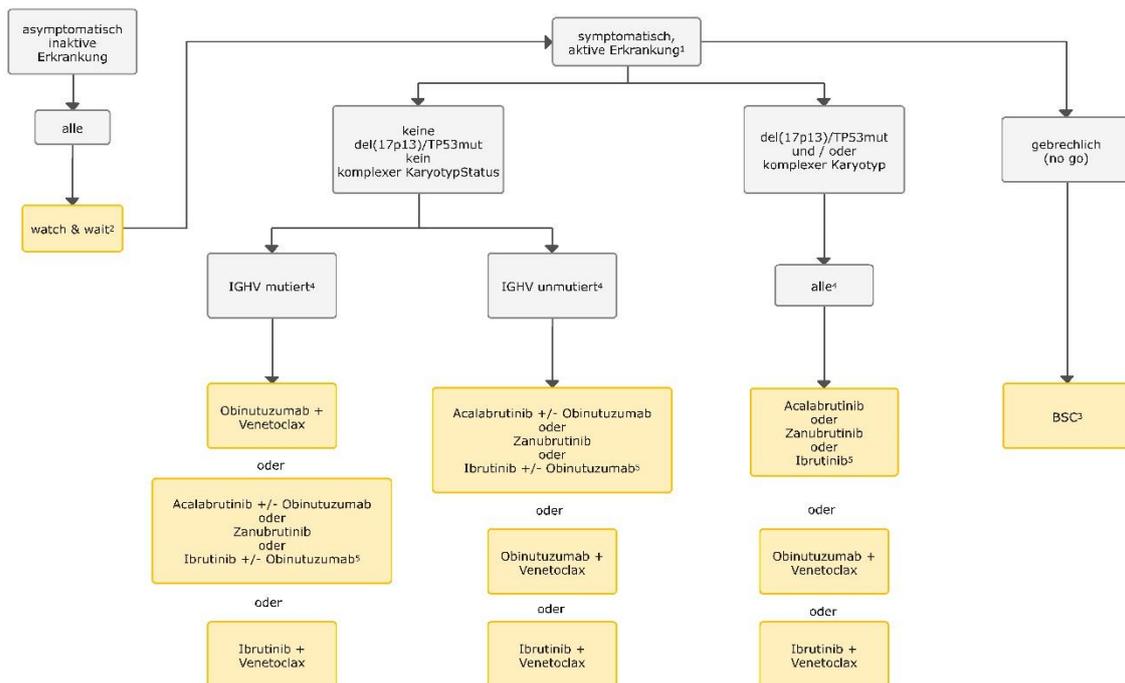
3. Stand des Wissens

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind („active disease“ nach IWCLL Kriterien [5]):

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie
- massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und -gewicht
- massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μ l, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
- eines der folgenden konstitutionellen Symptome
 - ungewollter Gewichtsverlust >10 % in 6 Monaten
 - Fieber >38°C unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - schwerwiegende Fatigue

Die Therapiestruktur der Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL



¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018

² watch & wait – abwartendes Verhalten;

³ BSC – beste supportive Behandlung (best supportive care)

⁴ Die Reihung der nachfolgenden Therapien stellt eine Möglichkeit dar. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist sie nicht verbindlich. Das individuelle Komorbiditätsprofil, Adhärenzaspekte, Applikationsaufwand/ Logistik der therapeutischen Intervention und die Patientenpräferenz für die finale Therapiefestlegung sollten berücksichtigt werden.

⁵ bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib (+/- Obinutuzumab) weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar. Acalabrutinib bzw. Zanubrutinib wurden nicht systematisch bei jüngeren/ fitten Patienten in der Erstlinientherapie evaluiert.

Die Auswahl der im Regelfall Chemotherapie-freien Optionen richtet sich im Wesentlichen nach vorhandenen Komorbiditäten bzw. potentiellen Organtoxizitäten (insbesondere renal bzw. kardial) sowie möglichen Interaktionen mit bereits unabhängig von der CLL verordneten Medikamenten.

Zanubrutinib ist ein oraler niedermolekularer BTK-Inhibitor der nächsten Generation. Er bindet spezifisch, kovalent und irreversibel an die Kinase. Zanubrutinib hat eine hohe Bioverfügbarkeit mit einer Halbwertszeit von 2-4 Stunden. Es wird oral appliziert. Die empfohlene Dosis beträgt 320 mg täglich und ist entweder auf einmal oder aufgeteilt in zwei Dosen (160 mg zweimal täglich) einzunehmen. Daten der Zulassungsstudie zu Zanubrutinib bei der CLL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Zanubrutinib bei der CLL

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵
Tam [6], Dossier	Erstlinie, keine del(17)(p13.1)	Bendamustin Rituximab	Zanubrutinib	479	88,7 vs 97,5 ⁶	n. e. vs n. e. ⁹ 0,42 ⁷ p < 0,0001	
	Erstlinie, keine del(17)(p13.1), FCR ungeeignet			210	91,5 vs 99,0 p = 0,0107	44,0 vs n. e. 0,37 ⁷ p = 0,0009	9,4 vs 5,8 ⁸ 0,54 ⁷ n. s. ⁹

¹ N - Anzahl Patientinnen und Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Todesfallrate in %, beim Datenschnitt; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem früheren Therapiestandard. Aufgrund der höheren Effektivität und der besseren Verträglichkeit wird heute in der Regel eine Chemotherapie-frei Therapie empfohlen. Diese besteht aus:

- BTK-Inhibitor als Monotherapie, in Kombination mit Obinutuzumab oder in Kombination mit Venetoclax (Venetoclax / Ibrutinib)
- Venetoclax in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab oder in Kombination mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib (I+V)

Zum Zweck der frühen Nutzenbewertung ist der BTK-Inhibitor Ibrutinib für den Vergleich geeignet.

4.2. Studien

Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib versus Bendamustin / Rituximab. Die Rekrutierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.

Aus der Gesamtkohorte wurden Pat. identifiziert, die für eine Therapie mit FCR nicht geeignet waren.

Basis des Dossiers ist die Interimsanalyse vom 7. März 2022.

Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

4.3. Endpunkte

4.3.1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Überlebensrate nach 48 Monaten lag über 90%, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4.3.2. Morbidität

4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Dossier-Kohorte war das progressionsfreie Überleben im Zanubrutinib- gegenüber dem Kontroll-Arm statistisch signifikant verlängert (**Median nicht erreicht** vs **44,4** Monate). Die Hazard Ratio lag bei 0,37.

4.3.2.2. Remissionsrate

Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie lag unter Zanubrutinib über 95%, im Kontroll-Arm bei etwa 90%.

4.3.2.3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurde mittels der EQ-5D-VAS und des EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag in der Kohorte dieser frühen Nutzenbewertung im Zanubrutinib- niedriger als im Kontroll-Arm mit **56,7** vs **72,3**%. Hier sind zusätzlich die unterschiedlich langen Erfassungszeiträume zu berücksichtigen.

Am häufigsten traten Neutropenie, Pneumonie, Thrombozytopenie und Anämie auf. Die Rate schwerer kardialer Erkrankungen wird im Dossier für Zanubrutinib mit 7,7% angegeben, im Kontrollarm mit 2,0%.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag ebenfalls etwas niedriger im Zanubrutinib-Arm mit **9,6** vs **13,9**%.

5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG stellt die Sinnhaftigkeit dieser Nutzenbewertung mit dem Vergleichsarm Bendamustin / Rituximab nicht in Frage. Zusätzlich wird eine weitere Subgruppe vorgeschlagen.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Zanubrutinib hat bei Pat. in der Erstlinientherapie einer behandlungspflichtigen CLL eine höhere Wirksamkeit als Bendamustin / Rituximab. Auch die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt niedriger unter Zanubrutinib als unter Bendamustin / Rituximab.

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:

Kontrollarm

In Deutschland hat sich in den letzten Jahren die orale Therapie mit BTK- oder BCL2-Inhibitoren bei der CLL in der Erstlinientherapie durchgesetzt. Offene Fragen betreffen die Notwendigkeit der Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern, die Möglichkeit der Kombination von BTK- und BCL2-Inhibitoren, die Option einer zeitlichen begrenzten gegenüber einer Dauertherapie sowie bei den BTK-Inhibitoren die Wahl zwischen jetzt drei zugelassenen Arzneimitteln.

Keine dieser Fragen wird in der Zulassungsstudie zu Zanubrutinib adressiert. Die Studie vergleicht jedoch, wie bereits andere Studien (E1912, iLLUMINATE, Alliance etc.) zuvor, eine kontinuierliche Therapie (mit einem BTK-Inhibitor) gegen eine zeitlich limitierte Therapie (mit einer Chemotherapie). Deutsche Zentren haben sich an der Zulassungsstudie nicht beteiligt.

Endpunkte

Die Gesamtüberlebenszeit ist kein geeigneter, primärer Endpunkt für Studien zur Erstlinientherapie der CLL mehr. Wir gehen heute davon aus, dass die Mehrzahl von Pat. mit CLL heute eine normale Lebenserwartung hat. Das ist sowohl durch die Effektivität der Erstlinientherapie, die Effektivität von Folgetherapie als auch durch konkurrierende Todesursache beim betagten Patientenkollektiv bedingt.

Nebenwirkungen

Eine kritische Diskussion bei der Bewertung von BTK-Inhibitoren betrifft die kardialen Nebenwirkungen. Die Relevanz wird unterschiedlich bewertet, weil Komplikationen wie Vorhofflimmern in dieser Patientengruppe auch ohne CLL und BTK-Inhibitoren mit zunehmendem Alter auftreten. Dennoch besteht die Erwartung, dass neue BTK-Inhibitoren das Risiko für kardiale Komplikationen senken. In SEQUOIA war die Rate kardialer Komplikationen höher unter Zanubrutinib als im Bendamustin / Rituximab-Arm, aber nicht statistisch signifikant.

Bei der Therapie mit Zanubrutinib sind klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen über CYP3A and CYP2C19 zu beachten.

Zanubrutinib ist eine Alternative zum Einsatz in der Primärtherapie von Pat. mit behandlungsbedürftiger CLL. Ansprechraten und progressionsfreie Überlebensraten sind sehr hoch. Die Rate kardialer Komplikationen ist gegenüber Bendamustin / Rituximab nicht erhöht.

7. Literatur

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, Januar 2023. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html>
3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>
4. <http://www.gekid.de>
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: IWCLL guidelines diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 131:2745-2760, 2018. [DOI:10.1182/blood-2017-09-806398](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398)
6. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 23:1031-1043, 2022. [DOI:10.1016/S1470-2045\(22\)00293-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00293-5)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Johannes Schetelig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer (Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU), Klinik für Innere Medizin III, Ulm) und Prof. Dr. Clemens Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.