

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, rezidiert/refraktär)

veröffentlicht am 15. März 2023

Vorgangsnummer 2022-12-15-D-903

IQWiG Bericht Nr. 1521

- 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 dritte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®) und eine weitere Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidivierter/refraktärer Chronischer Lymphatischer Leukämie (r/r 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
Keine Vorbehandlung mit einem BTK Inhibitor	Ibrutinib oder Venetoclax / Rituximab oder Chemoimmuntherapie	beträchtlich	Anhaltspunkt	<65 Jahre	erheblich	Anhaltspunkt
				≥65 Jahre	gering	Anhaltspunkt
Nach Vorbehandlung mit einem BTK Inhibitor	Venetoclax / Rituximab	beträchtlich	Anhaltspunkt		nicht belegt	-
Nach Vorbehandlung mit einem BCL2- Inhibitor	Ibrutinib	beträchtlich	Anhaltspunkt		nicht belegt	-
Nach Vorbehandlung mit einem BTK Inhibitor und einem BCL2- Inhibitor	Idelalisib / Rituximab oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Rituximab oder Best supportive Care	beträchtlich	Anhaltspunkt		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 dieser Indikation eingesetzte Arzneimittel Acalabrutinib, Venetoclax / Rituximab und Idelalisib / Rituximab. Der Vergleich der Zanubrutinib-Monotherapie gegenüber einer Ibrutinib-Monotherapie ist angemessen.
- Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie ALPINE zum Vergleich von Zanubrutinib versus Ibrutinib bei Pat. mit r/r CLL ohne Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor.
- Die multiple Subgruppenbildung ist angesichts der breiten Zulassung von Zanubrutinib nachvollziehbar, trägt allerdings mangels Daten nicht zum Erkenntnisgewinn bei.
- Zanubrutinib führte gegenüber Ibrutinib zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich bisher kein signifikanter Unterschied. Eine Effektmodifikation bei Pat. <65 Jahre mit Nachweis eines Überlebensvorteils für Zanubrutinib in dieser Altersgruppe ist angesichts der

geringen Zahl von Ereignissen, der für die CLL kurzen Nachbeobachtungszeit sowie der nicht vordefinierten Subgruppen-Analyse mit Vorsicht zu interpretieren.

- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war im Zanubrutinib-Arm etwas niedriger als im Ibrutinib-Arm. Ein deutlicher Unterschied zugunsten von Zanubrutinib zeigte sich bei der Rate kardialer Ereignisse, insbesondere beim Vorhofflimmern und bei den Therapieabbrüchen aufgrund kardialer Ereignisse, aber auch bei der Anzahl von Todesfällen aufgrund kardialer Komplikationen.

Zanubrutinib ist ein BTK-Inhibitor der nächsten Generation mit einer höheren Wirksamkeit und einem günstigeren Nebenwirkungsspektrum als Ibrutinib.

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].

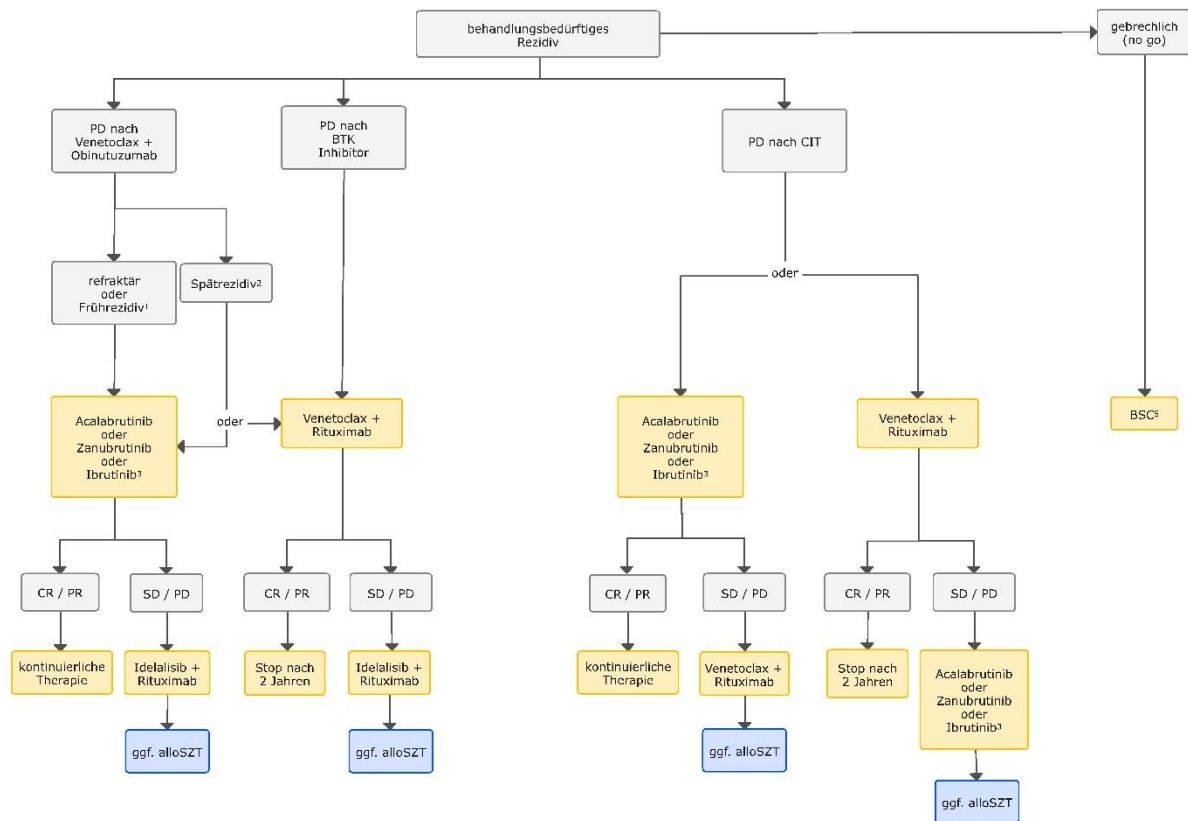
Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten 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

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von mehreren individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose evtl. veränderte biologische Eigenschaften der CLL i.S. einer klonalen Evolution (z. B. Erwerb einer del(17p13) bzw. TP53-Mutation). Nach Therapie mit BTK- oder BCL2-Inhibitoren können außerdem spezifische Resistenzmutationen (u.a. in *BTK*, *PLCγ2* bzw. *BCL2*) auftreten, deren Nachweis die Wiederholung der entsprechenden Therapie nicht sinnvoll erscheinen lässt.

Prinzipiell gilt, dass aufgrund der deutlichen Überlegenheit (einschl. Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit) der neuen Substanzen (insbesondere BTK- und/oder BCL2-Inhibitoren) gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien letztere nur noch in Ausnahmefällen im Rezidiv zum Einsatz kommen sollten (Patientenwunsch, kombinierte kardiale/renale Vorerkrankungen etc.). Sollte ein Patient eine Chemoimmuntherapie als Primärtherapie erhalten haben, wird im Rezidiv, selbst bei langer Remissionsdauer >24 Monate, aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils (z.B. MURANO-Studie) sowie des Risikos von Sekundärmalignomen (u.a. tMDS) keine Wiederholung einer Chemoimmuntherapie empfohlen, sondern eine Therapie mit neuen Substanzen favorisiert. Die Therapiestruktur der CLL bei Rezidiv oder Refraktärität ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie der CLL bei Rezidiv oder Refraktärität



CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; BSC – Best Supportive Care; alloSZT – allogene Stammzelltransplantation,

¹ Frührezidiv: Remissionsdauer unter 2 bis 3 Jahren; bei Progress oder Frührezidiv sollte eine Richter-Transformation mittels PET-CT und Lymphknoten-Histologie ausgeschlossen werden.

² Spätrezidiv: Remissionsdauer länger als 2 bis 3 Jahre.

³ bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar

Pat., die auf die laufende Therapie refraktär sind oder nur eine Remissionsdauer unter 2 bis 3 Jahren erzielen und rezidierte Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit lag vor Einführung der neuen Substanzen bei ein bis zwei Jahren, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Bei dieser Analyse wurde das Erreichen des Status einer „stabilen Erkrankung“ bei behandlungspflichtigen Patienten nach den Kriterien des IWCLL 2018 ebenfalls als Therapieversagen gewertet [5].

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 r/r CLL

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵
--------	------	-----------	---------------	----------------	-----------------	-------------------------------------	-----------------

Brown [6], Dossier	r/r CLL	Ibrutinib	Zanubrutinib	625	75,7 vs 86,2⁶	35,0 vs n. e. 0,65⁷ p = 0,0024	18,5 vs 14,7 0,76⁷ n. s.
-------------------------------	----------------	------------------	---------------------	------------	---------------------------------	--	--

¹ N - Anzahl Patient*innen; 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 „Ibrutinib“ entspricht dem früheren Therapiestandard für Pat. nach Vortherapie mit einer Immunchemotherapie.

Die weitere Subgruppenbildung ist durch die breite Zulassung bedingt, spiegelt aber nicht die Versorgungssituation wider. Es entstehen dann sehr kleine Subgruppen, konkret hatten 15 der 625 eingeschlossenen Pat. (2,4%) in ALPINE eine Vortherapie mit einem BCL2-Inhibitor.

4. 2. Studien

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

Basis des Dossiers ist der finale Datenschnitt vom 8. August 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 zum Datenschnitt lag bei **85,3 vs 81,5%**, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Eine Effektmodifikation aufgrund des Alters wird im Dossier des pU nicht thematisiert.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war unter Zanubrutinib signifikant länger als unter Ibrutinib.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie lag unter Zanubrutinib über 86,2%, im Kontroll-Arm bei 75,7%.

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 durchgehend keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahme ist der Parameter „Diarrhoe“. Die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhoe war im Zanubrutinib- signifikant länger als im Ibrutinib-Arm auf: **22,3** vs **27,4%** (p=0,0145).

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war im Zanubrutinib-Arm niedriger als im Ibrutinib-Arm mit **42,0** vs **50,0%**. Hier sind zusätzlich die unterschiedlich langen Erfassungszeiträume zu berücksichtigen.

Am häufigsten traten Neutropenie, arterielle Hypertonie, COVID-19 und Pneumonie auf. Die Rate kardialer Ereignisse war im Zanubrutinib-Arm niedriger als im Ibrutinib-Arm mit **21,3** vs **29,6%**. Die Raten für Vorhofflimmern waren **5,2** vs **13,3%**. Ein Therapieabbruch aufgrund kardialer Ereignisse wurde bei 0,3% der Pat. im Zanubrutinib-Arm und bei 4,3% im Ibrutinib-Arm dokumentiert. 6 Todesfälle aufgrund kardialer Komplikationen traten im Ibrutinib-Arm auf.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag ebenfalls etwas niedriger im Zanubrutinib-Arm mit **15,4** vs **22,2%**.

5. Bericht des IQWiG

Aufgrund einer Effektmodifikation wird im Bericht des IQWiG ein Überlebensvorteil für Pat. <65 Jahre als relevant für die Nutzenbewertung angesehen. Konkret waren im Ibrutinib-Arm 19 von 125 Pat. (15,2%) beim finalen Datenschnitt verstorben, verglichen mit 7 von 126 Pat. (5,6%) im Zanubrutinib-Arm (HR 0,35; p=0,012). Uns erscheint die Anzahl der Ereignisse bei fehlender Detail-Analyse der Todesfälle zu gering für eine so weitreichende Aussage.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Zanubrutinib führte gegenüber Ibrutinib zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich bisher kein signifikanter Unterschied.

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 Rezidivtherapie durchgesetzt. Offene Fragen betreffen die Möglichkeit der Kombination von BTK- und BCL2-Inhibitoren, die Option einer zeitlichen begrenzten gegenüber einer Dauertherapie mit BTK-Inhibitoren sowie bei den BTK-Inhibitoren die Qual der Wahl zwischen jetzt drei zugelassenen Arzneimitteln.

Endpunkte

Die Gesamtüberlebenszeit ist kein geeigneter, primärer Endpunkt für Studien zur Rezidivtherapie 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 ALPINE war die Rate kardialer Komplikationen statistisch geringer unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

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

Zanubrutinib ist eine Alternative zu Ibrutinib bei Pat. mit behandlungsbedürftiger CLL im Rezidiv. Ansprechraten und progressionsfreie Überlebensraten sind sehr hoch. Die Rate kardialer Komplikationen ist gegenüber Ibrutinib signifikant erniedrigt.

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/II/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 Innere Medizin, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.