

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: 14.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	33
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

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	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (ITT Population).....	18
Tabelle 1-9: Gesamtergebnisüberblick der Sicherheit und Verträglichkeit für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population).....	23
Tabelle 1-10: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population).....	29
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AZ	Allgemeinzustand
bspw.	Beispielsweise
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CXCR-4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alii (und Andere)
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Classification of Diseases
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ITK	Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase
MYD88	Myeloid Differentiation Primary Response 88
MW	Morbus Waldenström
n	Anzahl
N	Normgröße
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte klinische Studie (engl. randomized controlled clinical trial)
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TEC	Tyrosin-Protein-Kinase Tec
u. a.	Unter anderem
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

WHIM	Warzen, Hypogammaglobulinämie, Immunschwäche und Myelokathexis
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**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 Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BeiGene Ireland Limited
Anschrift:	Earlsfort Terrace 10 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	DERZEIT NOCH NICHT VERFÜGBAR, WIRD NACHGE-REICHT
Pharmazentralnummer (PZN)	17507588
ICD-10-GM-Code	<p>C88.0: Makroglobulinämie Waldenström Inkl.: Lymphoplasmozytisches Lymphom mit IgM-Produktion Makroglobulinämie (primär) (idiopathisch)</p> <p>C88.00: Makroglobulinämie Waldenström: Ohne Angabe einer kompletten Remission</p> <p>C88.01: Makroglobulinämie Waldenström: In kompletter Remission</p>
Alpha-ID	<p>I81889 <i>Bing-von-Neel-Syndrom</i> I64263 <i>Idiopathische Makroglobulinämie</i> I116094 <i>Lymphoplasmozytisches Lymphom mit IgM-Produktion</i> I14581 <i>Makroglobulinämie</i> I30531 <i>Makroglobulinämie Waldenström</i> I30532 <i>Morbus Waldenström</i> I64266 <i>Primäre Makroglobulinämie</i> I79587 <i>Waldenström-Syndrom [Makroglobulinämie]</i> I85690 <i>Glomeruläre Krankheit bei Makroglobulinämie</i></p>

	<p>Waldenström</p> <p>I93393 Glomeruläre Störung bei Makroglobulinämie Waldenström</p> <p>I92425 Glomerulonephritis bei Makroglobulinämie Waldenström</p> <p>I116095 Lymphoplasmozytisches Lymphom mit IgM-Produktion in kompletter Remission</p> <p>I31044 Makroglobulinämie in kompletter Remission</p> <p>I31045 Makroglobulinämie Waldenström in kompletter Remission</p> <p>I31046 Morbus Waldenström in kompletter Remission</p> <p>I85704 Glomeruläre Krankheit bei Makroglobulinämie Waldenström in kompletter Remission</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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® ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström indiziert, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	22.11.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustin + Rituximab, oder • Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, oder • <u>lbrutinib</u>, oder • Ibrutinib + Rituximab, oder • Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, oder • Bortezomib + Rituximab, oder • Rituximab
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie 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.		

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

Am 28.01.2021 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hierzu stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-352). Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie als zVT festgelegt. Bei Gene Germany

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

GmbH (im Folgenden als BeiGene bezeichnet) folgt dieser vom G-BA vorgeschlagenen zVT. Da mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann gemäß § 6 Absatz 2a Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bzw. gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 4 Verfo des G-BA der Zusatznutzen auch gegenüber nur einer dieser Therapien nachgewiesen werden. BeiGene wählt aus den nachstehend genannten Gründen aus den verfügbaren gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen Ibrutinib als Einzelsubstanz als zVT.

Zur Behandlung des Morbus Waldenström (MW) stehen den behandelnden Ärzten in Deutschland gemäß Onkopedia-Leitlinie verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die für die Erst- und Zweitlinien-Therapie gleichermaßen für alle Patienten einsetzbar sind und somit zunächst in gleichem Maße als zweckmäßig angesehen werden können.

Gemäß den Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der Verfo des G-BA muss ein Arzneimittel eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben, sofern es als Vergleichstherapie in Betracht kommen sollte. Explizit für das Anwendungsgebiet MW ist lediglich Ibrutinib als Einzelsubstanz und die Kombination Ibrutinib+Rituximab zugelassen.

Darüber hinaus unterstützt das 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der Verfo des G-BA die Auswahl von Ibrutinib als zVT. Demnach sollen diejenigen Therapien bevorzugt als zVT herangezogen werden, die bereits vom G-BA evaluiert wurden. Diesbezüglich liegen zwei Beschlüsse zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V zum Wirkstoff Ibrutinib vor.

Zanubrutinib hat als Zweitgenerationen BTK-Inhibitor den gleichen Wirkmechanismus wie Ibrutinib, der BTK-Inhibitor der ersten Generation. Zanubrutinib ist vergleichsweise selektiver und verträglicher und weist günstigere pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften auf. Dies spricht ebenfalls dafür, eine Ibrutinib-haltige Therapie als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung zu wählen.

Ibrutinib als Einzelsubstanz oder Ibrutinib+Rituximab als Kombinationstherapie können als in gleichem Maße geeignete patientenindividuelle Therapien angesehen werden, da beide für das Anwendungsgebiet zugelassen sind. Ibrutinib verfügt über den gleichen Wirkmechanismus wie Zanubrutinib und wurde bereits vom G-BA evaluiert. Aus den genannten Gründen wählt BeiGene aus den gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen Ibrutinib als Einzelsubstanz als zVT.

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)

Die Bewertung wurde auf Grundlage der bestverfügbaren klinischen Evidenz vorgenommen. Es wurden die verfügbare RCT ASPEN für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib herangezogen. Für diese noch laufende Studie liegen zwei Datenschnitte vor, von denen einer a priori geplant war (31.08.2019). Ein weiterer Datenschnitt (31.08.2020) war in der Studienplanung nicht prä-spezifiziert, weswegen dieser lediglich als zusätzliche Informationsquelle, nicht aber als hauptsächlicher Nutznachweis im Dossier aufgenommen wurde. Der nicht prä-spezifizierte Datenschnitt (31.08.2020) wurde als Reaktion auf eine Anfrage der EMA nach aktualisierten klinischen Daten im Rahmen der 120-Tage-Fragen erstellt und ad-hoc analysiert. Hierfür wurden ein Wirksamkeitsaddendum und ein Sicherheitsupdate vorgelegt. An den entsprechenden Stellen in Abschnitt 4.3.1.3 wird darauf hingewiesen, auf welchen Datenschnitt sich die Erhebungen beziehen. Für die Ableitung des Zusatznutzen werden ausschließlich die Erhebungen des prä-spezifizierten Datenschnitts vom 31.08.2019 herangezogen.

ASPEN ist eine randomisierte, Open-Label Phase-3-Studie zum Vergleich von Ibrutinib und Zanubrutinib bei Patienten mit MW, die aufgrund von Konsenskriterien eine Behandlung benötigen. Patienten mit einer MYD88-Mutation wurden im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ibrutinib in der zugelassenen Dosis von 420 mg einmal täglich oder mit Zanubrutinib, 160 mg zweimal täglich, in 28-tägigen Zyklen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Unverträglichkeit zugewiesen (Kohorte 1). Patienten mit MYD88-Wildtyp oder mit unbestimmtem MYD88-Mutationsstatus wurden in Kohorte 2 aufgenommen und erhielten Zanubrutinib in einem dritten, nicht-randomisierten Arm. Grund für diesen separierten Behandlungsarm ist das schlechte Ansprechen der Patienten mit MYD88-Wildtyp auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib, weshalb eine Behandlung mit Ibrutinib für diese Patienten in der Versorgungsrealität nicht angezeigt ist. Über die Ergebnisse der Kohorte 2 wird gesondert berichtet und die Ergebnisse der Analyse für Kohorte 2 (Patienten mit MW mit MYD88-Wildtyp) nachgelagert dargestellt. Da es sich bei diesem Studienarm um keine randomisierte, kontrollierte Erhebung handelt, werden die Ergebnisse lediglich unterstützend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

In der Gesamtschau zeigen sich für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität numerische Vorteile von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Darüber hinaus zeigt sich ein anderes, insgesamt günstigeres Sicherheitsprofil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, welches im Weiteren näher erläutert wird.

Zur Bestimmung des Behandlungsunterschieds werden in den folgenden Tabellen Hazard Ratios für die Endpunkte Gesamtüberleben (Mortalität), progressionsfreies Überleben (Morbidität) und Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (Morbidität) angegeben.

Zur Bestimmung der Effektstärke der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das Hedges g berechnet. Diese statistische Größe gibt die praktische Relevanz der Behandlungsunterschiede an, indem die Stärke des Effekts beschrieben wird. Aus den Berechnungen geht hervor, dass anhand der Konfidenzintervalle keine relevante Effektstärke festgestellt werden kann.

Mortalität – Gesamtüberleben

In den ersten eineinhalb Jahren nach Studienbeginn starben weniger Patienten im Zanubrutinib-Arm als im Ibrutinib-Arm. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant. Hervorzuheben ist, dass die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Zanubrutinib zum Zeitpunkt des Studieneintritts durchschnittlich ein höheres Krankheitsstadium mit einem höheren Mortalitätsrisiko aufweist als die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Die Überlebensraten nach zwölf Monaten lagen bei 97,0 % im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 93,9 % im Studienarm mit Ibrutinib.

Nach 30 Monaten lagen die Überlebensraten bei 90,7 % im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 90,6 % im Studienarm mit Ibrutinib.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Mortalität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Obwohl die ASPEN Studie nicht für den Nachweis signifikanter Unterschiede beim progressionsfreien Überleben ausgelegt war, zeigten die progressionsfreien Überlebensraten nach 12 Monaten eine Tendenz zugunsten von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib (92,4 % gegenüber 85,9 %). In den ersten eineinhalb Jahren nach Studienbeginn sind die progressionsfreien Überlebensraten im Studienarm mit Zanubrutinib höher als im Studienarm mit Ibrutinib. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist, aufgrund des geringen Studienumfangs, statistisch nicht signifikant.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Morbidität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Therapie

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2019 betrug die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie im Mittel (SD) bei Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib 8,07 (7,95) Monate und bei Patienten im Studienarm mit Ibrutinib 6,68 (4,96) Monate.

In Kombination mit den Ergebnissen zum Endpunkt progressionsfreiem Überleben lässt sich hieraus ableiten, dass Patienten bei einer Behandlung mit Zanubrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ibrutinib länger ohne Progression bleiben und dementsprechend länger keine neue Therapie zur Behandlung des MW benötigen.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Morbidität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Morbidität –Fatigue, Appetitverlust, Diarrhöe und Schmerzen

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2019 zeigt sich ein numerischer Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib hinsichtlich den Subskalen Fatigue, Appetitverlust und Diarrhöe des Fragebogens EORTC QLQ-C30. Die Ergebnisse zur Einzelskala Schmerzen bleiben bis zum Ende des 19ten Behandlungszyklus zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Danach zeigt sich ein Anstieg bei den Patienten in einer Behandlung mit Zanubrutinib.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Morbidität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - allgemeiner Gesundheitszustand

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2019 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im allgemeinen Gesundheitszustand, welcher mittels dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 gemessen wurde, zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

Der **Zusatznutzen** für den **Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität** ist dementsprechend **nicht belegt**.

Sicherheit und Verträglichkeit (Datenschnitt vom 31.08.2019):

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE) lag bei 97,0 % (n=98 Patienten) im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 99,0 % (n=97 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 58,4 % (n=59 Patienten) im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 63,3 % (n=62 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) lag bei 39,6 % (n=40 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 40,8 % (n=40 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Studienarm mit Ibrutinib waren Pneumonie (9 [9,2 %] Patienten), gefolgt von Fieber und Sepsis (jeweils 3 [3,1%] Patienten). Febrile Neutropenie, Influenza und Neutropenie (jeweils 3 [3,0%] Patienten) waren die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Studienarm mit Zanubrutinib.

Der Anteil der Patienten mit UEs mit Todesfolge lag bei 1 % (n=1 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 4,1 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Anteil der Patienten, welche die Studienmedikation wegen UEs abbrachen, lag bei 4 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 9,2 % (n=9 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). In den ersten 21 Monaten nach Studienbeginn brachen weniger Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib als im Studienarm mit Ibrutinib die Studienmedikation auf Grund eines UEs ab. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant.

Besonders hervorzuheben ist die signifikant geringere Rate von zwei unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse in dem Studienarm mit Zanubrutinib im Vergleich zum Studienarm mit Ibrutinib: Die p-Werte (einseitig) waren $< 0,001$ für die Raten von Vorhofflimmern und $< 0,003$ für die Raten von Pneumonie. In dem Studienarm mit Zanubrutinib trat Neutropenie im Vergleich zu dem Studienarm mit Ibrutinib signifikant häufiger auf. Allerdings führte die erhöhte Rate an Neutropenie nicht zu einer erhöhten Rate an Infektionen.

Das Ausmaß der beschriebenen Effekte entspricht für den **Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit**, mit dem gegebenem statistischen Sicherheitsniveau, einem **geringen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (ITT Population)

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Mortalität: Gesamtüberleben Anzahl Tode [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	8 (8,1)	6 (5,9)	9 (9,1)	9 (8,8)	<i>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hazard Ratio ¹		0,83		nv		
95 % KI ¹		(0,29; 2,42)		nv		
p-Wert ¹		0,737		nv		
Gesamtüberleben [% (95% KI)]	12 Monate	93,9 (86,8; 97,2)	97,0 (90,9; 99,0)	93,9 (86,8; 97,2)	97,0 (90,9; 99,0)	
	18 Monate	92,8 (85,5; 96,5)	97,0 (90,9; 99,0)	92,8 (85,5; 96,5)	97,0 (90,9; 99,0)	
	24 Monate	91,0 (82,5; 95,5)	89,5 (76,4; 95,5)	91,8 (84,2; 95,8)	90,7 (82,9; 95,1)	
	30 Monate	-	-	90,6 (82,8; 95,0)	90,7 (82,9; 95,1)	

1: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem CXCR4-Status, den vorherigen Therapielinien (0 versus 1-3 versus > 3) und der Altersgruppe (≤ 65 versus > 65)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Morbidität: Progressionsfreies Überleben Anzahl Tode oder Progression [n (%)] Erhebung unabhängigen Prüfungskomitees (IRC)	Gesamter Studienzeitraum	16 (16,2)	15 (14,7)	<i>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hazard Ratio ¹		0,86		
95 % KI ¹		(0,43; 1,76)		
p-Wert ¹		0,687		
Progressionsfreies Überleben [% (95% KI)] Erhebung des unabhängigen Prüfungskomitees (IRC)	12 Monate	87,2 (78,6; 92,5)	89,7 (81,7; 94,3)	
	18 Monate	83,8 (74,5; 89,9)	85,0 (75,2; 91,2)	
	24 Monate	81,5 (71,1; 88,5)	79,4 (66,2; 88,0)	
1: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem CXCR4-Status, den vorherigen Therapielinien (0 versus 1-3 versus > 3) und der Altersgruppe (≤ 65 versus > 65)				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Morbidität: Zeit bis zur nachfolgenden Therapie in Monaten [Mittel (SD)]	Gesamter Studienzeitraum	6,68 (4,96)	8,07 (7 ,95)	<i>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hazard Ratio ²		0,63		
95 % KI ²		(0,22; 1,77)		
p-Wert ²		0,381		
2: Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Morbidität: EORTC QLQ-C30 Fatigue Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	-11,11	<i>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hedges g		0,12		
95 % KI		(-0,16; 0,41)		
p-Wert		0,402		
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	-16,67	<i>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hedges g		0,24		
95 % KI		(-0,04; 0,54)		
p-Wert		0,099		
EORTC QLQ-C30 Diarrhöe Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	0,00	<i>Kein Zusatznutzen</i>
Hedges g		-0,36		
95 % KI		(-0,65; -0,07)		
p-Wert		0,016		
EORTC QLQ-C30 Schmerzen Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	25,00	<i>Kein Zusatznutzen</i>
Hedges g		0,45		
95 % KI		(0,16; 0,74)		
p-Wert		0,002		

3: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand [95 LS-mean (SE)] ³	Gesamter Studienzeitraum	69,07 (2,369)	68,38 (2,299)	<i>Kein Zusatznutzen</i>
Behandlungsunterschied		-0,69		
95% KI		(-4,95; 3,57)		
p-Wert		0,751		
Hedges g		0,16		
95 % KI		(-0,13; 0,43)		
p-Wert		0,291		
<p>3: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Gesamtergebnisüberblick der Sicherheit und Verträglichkeit für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population)

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	97 (99,0)	98 (97,0)	98 (100)	100 (99,0)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,34		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 3,29)		nv		
Relatives Risiko		0,98		nv		
95 % KI ¹		(0,94; 1,02)		nv		
Risikodifferenz		-0,02		nv		
95 % KI ²		(-0,16; 0,12)		nv		
p-Wert		0,529		nv		
Gesamtrate schwerer UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	62 (63,3)	59 (58,4)	68 (69,4)	69 (68,3)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,82		nv		
95 % KI ¹		(0,46; 1,44)		nv		
Relatives Risiko		0,92		nv		
95 % KI ¹		(0,74; 1,15)		nv		
Risikodifferenz		-0,05		nv		
95 % KI ²		(-0,19; 0,09)		nv		
p-Wert		0,532		nv		

1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko.
 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE) [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	40 (40,8)	40 (39,6)	46 (46,9)	49 (48,5)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,95		nv		
95 % KI ¹		(0,54; 1,68)		nv		
Relatives Risiko		0,97		nv		
95 % KI ¹		(0,69; 1,36)		nv		
Risikodifferenz		-0,01		nv		
95 % KI ²		(-0,15; 0,13)		nv		
p-Wert		0,887		nv		
Gesamtrate der UE mit Todesfolge [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	4 (4,1)	1 (1,0)	4 (4,1)	1 (1,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht-quantifizierbar</i>
Odds Ratio		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,14)		nv		
Relatives Risiko		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,13)		nv		
Risikodifferenz		-0,03		nv		
95 % KI ²		(-0,17; 0,11)		nv		
p-Wert		0,225		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	9 (9,2)	4 (4,0)	15 (15,3)	5 (5,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht-quantifizierbar</i>
Odds Ratio		0,41		nv		
95 % KI ¹		(0,12; 1,37)		nv		
Relatives Risiko		0,43		nv		
95 % KI ¹		(0,14; 1,35)		nv		
Risikodifferenz		-0,05		nv		
95 % KI ²		(-0,19; 0,09)		nv		
p-Wert		0,147		nv		
GesamtrateUE von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	81 (82,7)	86 (85,1)	83 (84,7)	90 (89,1)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		1,2		nv		
95 % KI ¹		(0,56; 2,57)		nv		
Relatives Risiko		1,03		nv		
95 % KI ¹		(0,91; 1,16)		nv		
Risikodifferenz		0,03		nv		
95 % KI ²		(-0,12; 0,16)		nv		
p-Wert		0,711		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE Schweregrad 1 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	8 (8,2)	4 (4,0)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,46		nv		
95 % KI ¹		(0,14; 1,59)		nv		
Relatives Risiko		0,49		nv		
95 % KI ¹		(0,15; 1,56)		nv		
Risikodifferenz		-0,04		nv		
95 % KI ²		(-0,18; 0,1)		nv		
p-Wert		0,245		nv		
Gesamtrate UE Schweregrad 2 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	27 (27,6)	35 (34,7)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		1,39		nv		
95 % KI ¹		(0,76; 2,55)		nv		
Relatives Risiko		1,26		nv		
95 % KI ¹		(0,83; 1,91)		nv		
Risikodifferenz		0,07		nv		
95 % KI ²		(-0,07; 0,21)		nv		
p-Wert		0,287		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE Schweregrad 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	52 (53,1)	38 (37,6)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,53		nv		
95 % KI ¹		(0,3; 0,94)		nv		
Relatives Risiko		0,71		nv		
95 % KI ¹		(0,52; 0,97)		nv		
Risikodifferenz		-0,15		nv		
95 % KI ²		(-0,29; -0,01)		nv		
p-Wert		0,033		nv		
Gesamtrate UE Schweregrad 4 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	6 (6,1)	20 (19,8)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		3,79		nv		
95 % KI ¹		(1,45; 9,89)		nv		
Relatives Risiko		3,23		nv		
95 % KI ¹		(1,36; 7,71)		nv		
Risikodifferenz		0,14		nv		
95 % KI ²		(-0,003, 0,27)		nv		
p-Wert		0,005		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE Schweregrad 5 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	4 (4,1)	1 (1,0)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,14)		nv		
Relatives Risiko		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,13)		nv		
Risikodifferenz		-0,03		nv		
95 % KI ²		(-0,17, 0,11)		nv		
p-Wert		0,225		nv		
<p>1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; nv: nicht verfügbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen</p>						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population)

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Vorhofflimmern [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	14 (14,3)	2 (2,0)	17 (17,3)	5 (5,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht-quantifizierbar</i>
95 % KI		(8,0; 22,8)	(0,2; 7,0)	nv	nv	
Einseitiger p-Wert		0,0008		nv		
Odds Ratio		0,11		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 0,5)		nv		
Relatives Risiko		0,13		nv		
95 % KI ¹		(0,03, 0,55)		nv		
Risikodifferenz		-0,13		nv		
95 % KI ²		(-0,27, 0,01)		nv		
p-Wert		0,001		nv		
Vorhofflimmern Grad ≥ 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	3 (3,1)	0 (0,0)	6 (6,1)	0 (0,0)	
Odds Ratio		0		nv		
95 % KI ¹		(0; 1,07)		nv		
Relatives Risiko		0		nv		
95 % KI ¹		(0; 0,87)		nv		
Risikodifferenz		-0,04		nv		
95 % KI ²		(-0,18; 0,0991)		nv		
p-Wert	0,0426		nv			

1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher.
 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Pneumonie [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	12 (12,2)	2 (2,0)	15 (15,3)	4 (4,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht-quantifizierbar</i>
95 % KI		(6,5; 20,4)	(0,2; 7,0)	nv	nv	
Einseitiger p-Wert		0,0023		nv		
Odds Ratio		0,14		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 0,67)		nv		
Relatives Risiko		0,16		nv		
95 % KI ¹		(0,04; 0,7)		nv		
Risikodifferenz		-0,1		nv		
95 % KI ²		(-0,24; 0,04)		nv		
p-Wert		0,005		nv		
Pneumonie Grad ≥ 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	7 (7,1)	1 (1,0)	9 (9,2)	1 (1,0)	
Odds Ratio		0,13		nv		
95 % KI ¹		(0,02; 1,08)		nv		
Relatives Risiko		0,14		nv		
95 % KI ¹		(0,02; 1,11)		nv		
Risikodifferenz		-0,06		nv		
95 % KI ²		(-0,2; 0,08)		nv		
p-Wert		0,028		nv		

1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko.
 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate Neutropenie [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	13 (13,3)	30 (29,7)	14 (14,3)	27 (26,7)	<i>Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: nicht-quantifizierbar</i>
95 % KI		nv	nv	nv	nv	
Einseitiger p-Wert		Nv		nv		
Odds Ratio		2,76		nv		
95 % KI ¹		(1,34; 5,69)		nv		
Relatives Risiko		2,24		nv		
95 % KI ¹		(1,24; 4,03)		nv		
Risikodifferenz		0,16		nv		
95 % KI ²		(0,02; 0,3)		nv		
p-Wert		0,005		nv		
Gesamtrate Neutropenie Grad ≥ 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	8 (8,2)	20 (19,8)	9 (9,2)	19 (18,8)	
Odds Ratio		2,78		nv		
95 % KI ¹		(1,16; 6,65)		nv		
Relatives Risiko		2,43		nv		
95 % KI ¹		(1,12; 5,25)		nv		
Risikodifferenz		0,12		nv		
95 % KI ²		(-0,02; 0,25)		nv		
p-Wert		0,019		nv		
<p>1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; nv: nicht verfügbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen</p>						

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Zanubrutinib und Ibrutinib eine vergleichbare klinische Wirksamkeit in Bezug auf die Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit MW, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder in der Erstlinienbehandlung für Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind, aufzeigen. In den ersten eineinhalb Jahren der zugrundeliegenden klinischen Studie ASPEN gibt es einen numerischen Vorteil für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Die Überlebensraten nach einem Jahr sind als valider einzustufen als die Überlebensraten am Ende der Studie auf Grund der zunehmenden Anzahl an zensierten Patienten. Hervorzuheben ist, dass die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Zanubrutinib zum Zeitpunkt des Studieneintritts durchschnittlich ein höheres Krankheitsstadium mit einem höheren Mortalitätsrisiko aufweist als die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Zanubrutinib hat ein anderes, insgesamt günstigeres Nebenwirkungsprofil als Ibrutinib, wobei die Rate an Neutropenie, ein Laborparameter, erhöht ist. Die erhöhte Rate an Neutropenie führte nicht zu einer erhöhten Rate an Infektionen, welche darüber hinaus gut behandelbar waren. Die Rate der Infektionen war zwischen den Studienarmen mit Zanubrutinib und Ibrutinib vergleichbar. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass eine potenziell erhöhte Rate an Neutropenie in der Versorgungsrealität nicht mit einem erhöhten Behandlungsaufwand einhergehen wird und darüber hinaus weniger patientenrelevant ist, da sie sich nicht auf die Lebensqualität auswirkt. Zanubrutinib zeigt signifikant geringere Raten an Pneumonie [$n = 2$ (2,0 %) gegenüber $n = 12$ (12,2 %)] und Vorhofflimmern [$n = 4$ (4,0 %) gegenüber $n = 15$ (15,3 %)] im Vergleich zu Ibrutinib. Die hohen Raten von Vorhofflimmern bei einer Behandlung mit Ibrutinib wurden auch außerhalb dieser Studie beispielsweise durch Erhebungen von Jiang et al. (2019) beobachtet. Des Weiteren brachen deutlich weniger Studienteilnehmer unter einer Behandlung mit Zanubrutinib die Studienbehandlung auf Grund eines unerwünschten Ereignisses ab. Das günstigere Nebenwirkungsprofil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib wird durch die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zur Erhebung der Morbidität gestützt.

Die vielen vorgenannten positiven, numerischen Effekte von Zanubrutinib hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ergeben in ihrer Summe einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen kann aufgrund des Studienumfangs bei gegebenem Signifikanzniveau nicht statistisch untermauert werden. Studienumfang und Signifikanz sind miteinander korreliert, wobei der Studienumfang bei seltenen Leiden naturgemäß geringer ausfällt. Die ASPEN Studie ist darauf ausgelegt, lediglich Unterschiede in den primären Endpunkten statistisch zu belegen.

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich für Zanubrutinib, trotz der statistischen Limitationen, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der definierten Zielpopulation.

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 in Frage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Für die Behandlung mit Zanubrutinib kommen alle erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, als Zielpopulation in Betracht.

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)

In Deutschland sind die Kortikosteroide Prednison und Prednisolon, der Wirkstoff Chlorambucil und explizit Ibrutinib als Einzelsubstanz und die Kombinationstherapie von Ibrutinib und Rituximab für eine Behandlung des MW zugelassen. Chlorambucil und Kortikosteroide finden in den Therapieempfehlungen der Onkopedia-Leitlinie keine Erwähnung. Des Weiteren stehen Therapieoptionen aus der Indikation Non-Hodgkin-Lymphom zur Verfügung, die ebenfalls für die Behandlung des MW eingesetzt werden können, aber nicht explizit für die Behandlung des MW zugelassen sind.

Unerwünschte Ereignisse können die gegenwärtige Ibrutinib-Behandlung einschränken, insbesondere kardiotoxische Nebenwirkungen wie Vorhofflimmern und Hypertonie. Zudem beeinflussen die Mutationen der beiden Gene MYD88 und CXCR4 das Ansprechen der Patienten auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib. Kürzlich publizierte Daten zeigen qualitativ, dass Patienten mit einem MYD88-Wildtyp nicht auf die Ibrutinib Therapie ansprechen.

In der ASPEN Studie wurde gezeigt, dass Zanubrutinib auch bei Patienten mit einem MYD88-Wildtyp wirksam ist. Für diese Patienten gibt es bislang keine adäquate Therapieoption. Dem entsprechend steht den MYD88-Wildtyp-Patienten mit MW in Form von Zanubrutinib erstmals eine wirksame Therapieoption zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schlussfolgernd ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für einen wirksamen, sicheren und selektiven BTK-Inhibitor der nächsten Generation aufgrund

- der begrenzten Anzahl bzw. eingeschränkten Zulassung explizit für Morbus Waldenström zugelassener, sicherer und effektiver Medikamente,
- durch die mit dem BTK-Inhibitor der ersten Generation assoziierten Toxizität und
- durch schlechtere Prognosen mit niedrigeren Ansprechraten bei Patienten mit MYD88-Wildtyp-Mutationen.

Dieser Bedarf wird durch eine Therapie mit dem Zweitgenerationen BTK-Inhibitor Zanubrutinib, der vergleichsweise selektiver und verträglicher ist und bessere pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften aufweist als der zugelassene BTK-Inhibitor der ersten Generation, Ibrutinib, weiter geschlossen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	452 - 1.051
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: 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	Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	452 - 1.051
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 1-13 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	75.317,29
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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	Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Zanubrutinib 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.

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.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit BRUKINSA[®] angewendet werden. Die Risiken und Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern, die gleichzeitig mit BRUKINSA[®] angewendet wird, sollen gegeneinander abgewogen werden. Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA[®] eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von BRUKINSA[®] und Arzneimitteln, die CYP3A stark oder mäßig hemmen, kann die Zanubrutinib-Exposition erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Zanubrutinib verringern. 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 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. BRUKINSA[®] darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit BRUKINSA[®] unterbrochen werden.