



(21365) BRUKINSA, BeOne Medicines GmbH

Änderung der Limitierung von BRUKINSA per 1. Oktober 2025

1 Zulassung Swissmedic

BRUKINSA wurde von Swissmedic per 29. August 2023 mit folgenden Indikationen zugelassen:

BRUKINSA (Zanubrutinib) wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström (MW) angewendet, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinien-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, welche für eine Chemo-Immuntherapie nicht in Frage kommen.

BRUKINSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

BRUKINSA in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem follikulärem Lymphom (FL) Grad 1-3a, welche mindestens zwei vorhergehende Therapielinien einschliesslich einer anti-CD20 Antikörpertherapie erhalten haben.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

Zanubrutinib ist ein Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor. Zanubrutinib bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer Hemmung der BTK-Aktivität führt. BTK ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell- Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin- Rezeptors. In B-Zellen führt die BTK-Signalübertragung zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Proliferation, Migration, Chemotaxis und Adhäsion von B-Zellen notwendig sind. (Quelle: Fachinformation)

Krankheitsbild

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen. Das mediane Erkrankungsalter bei 70 Jahren, mit einer grossen Altersspannbreite. Die Erkrankung ist durch eine Lymphozytose charakterisiert, welche häufig zufällig festgestellt wird. Mit Fortschreiten der Erkrankung können Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie, Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz und evtl. Autoimmunzytopenien auftreten. Klinische Beschwerden können sich vor allem im Sinne von B-Symptomen und einer vermehrten Infektneigung manifestieren. (Quelle: Onkopedia, Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), September 2024)

Standard of Care

Empfohlene Therapie der chronische Lymphatischen Leukämie (CLL) ist in abhängigigkeit der Vortherapie folgende:

- Progress nach Venetoclax + Obinutuzumab
 - Refraktär oder Frührezidiv: Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib
 - Spätrezidiv: Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib oder Venetoclax + Rituximab
- Progress nach BTK-Inhibitor
 - Venetoclax + Rituximab
- Progress nach Chemo-Immuntherapie
 - Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib oder Venetoclax + Rituximab

(Quelle: Onkopedia, Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), September 2024)

Studienlage

Es wurde eine randomisierte Phase-III-Studie mit Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer (R/R) CLL durchgeführt

Studie 1 – ALPINE (BGB-3111-305; NCT03734016) – Finale Analyse nach 29.6 Monaten

Brown et al., Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia,

N Engl J Med. 2023 Jan 26;388(4):319-332.

Randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase- III-Studie. An der Studie nahmen 652 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie teil.

Es wurde ein hierarchisches Testverfahren durchgeführt: ORR Nicht-Unterlegenheit > ORR Überlegenheit > PFS Nicht-Unterlegenheit > PFS Überlegenheit.

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre.
- CLL/SSL Diagnose gem. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) criteria.
- CLL/SSL behandlungsbedürftig
- Rezidiv oder Refraktärität gegenüber mindestens einer vorherigen systemischen Therapie für CLL/SLL.
- Messbare Erkrankung durch Computertomographie(CT)/ Magnetresonanztomographie
- Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group von 0, 1 oder 2
- Lebenserwartung ≥ 6 Monate
- Angemessene Knochenmarkfunktion
- Ausreichende Organfunktion

Relevante Ausschlusskriterien

- Klinisch signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Schwere Blutungsstörung
- Schlaganfall oder intrakranielle Blutung
- Schwere oder schwächende Lungenerkrankung
- Infektion, die eine systemische Therapie erfordert
- Bekannte Beteiligung des zentralen Nervensystems durch Leukämie oder Lymphom
- HIV oder aktive Hepatitis B oder C
- Vorherige Behandlung mit einem BTK-Inhibitor
- Andauernde Notwendigkeit der Einnahme von Kortikosteroiden während der Studie
- Behandlung mit Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten
- Aktive und/oder anhaltende autoimmune Anämie und/oder autoimmune Thrombozytopenie
- starke CYP3A-Hemmer/Induktoren

Die Randomisierung wurde nach Alter (< 65 Jahre versus ≥ 65 Jahre), geografischer Region (China versus Nicht-China), Refraktärstatus (ja oder nein) und del(17p)/TP53-Mutationsstatus (liegt vor oder nicht) stratifiziert. Das Durchschnittsalter betrug 67 Jahre (Spanne 35-90 Jahre). 13 Patienten der Studie hatten SLL.

Intervention

1:1 randomisiert (625 Patienten):

- Zanubrutinib: 2 x tgl 160 mg (n = 327)
- Ibrutinib: 1 x tgl 420 mg (n = 325)

Die Behandlung wurde bis Progress oder inakzeptable Toxizität weitergeführt. Die im Voraus geplante Zwischenanalyse wurde etwa 12 Monate nach der Aufnahme der ersten 415 Patienten angesetzt.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR, definiert als partielles Ansprechen oder besser), bewertet durch den Prüfarzt unter Verwendung der iwCLL-Richtlinien von 2008 für CLL und den Lugano-Kriterien für SLL. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung durch einen unabhängigen Überprüfungsausschuss (Independent Review Committee, IRC – explorative Daten).

In der endgültigen Analyse war der Prozentsatz der Patienten in der Intention-to-Treat-Population mit einem Gesamtansprechen, wie von den Prüfern bewertet, in der Zanubrutinib-Gruppe höher als in der Ibrutinib-Gruppe (83.5% und 74.2%); der Prozentsatz der Patienten mit einem Gesamtansprechen, durch IRC bewertet, betrug 86.2% bzw. 75.7%.

Table 6: Vom Prüfarzt und dem IRC ermittelte beste Ansprechrate in der ITT-Population

Endpunkt	Vom Prüfarzt beurteilt		Vom IRC beurteilt	
	Zanubrutinib (n = 207)	Ibrutinib (n = 208)	Zanubrutinib (n = 207)	Ibrutinib (n = 208)
ORR n (%) (95 %-KI)	83.5 (79.0; 87.3)	74.2 (69.0; 78.8)	86.2 (82.0; 89.8)	75.7 (70.7; 80.3)
CR oder CRI ⁷ [n] (%)	23 (7)	16 (4.9)	22 (6.7)	19 (5.8)
PR oder nPR ¹¹ [n] (%)	250 (76.5)	225 (69.2)	260 (79.5)	227 (69.8)

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 29.6 Monate

Sekundäre Endpunkte

Wichtige sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben nach Einschätzung der Prüfarzte und das Auftreten von Vorhofflimmern oder -flattern. Ein weiterer sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS – explorative Daten).

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29.6 Monaten war Zanubrutinib Ibrutinib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben nach Einschätzung der Prüfarzte überlegen. Zanubrutinib war Ibrutinib auch nach Einschätzung des IRC hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in der Zanubrutinib-Gruppe nicht erreicht und betrug in der Ibrutinib-Gruppe 34.2 Monate (95% CI, 33.3 bis nicht abschätzbar).

Table 7: Wirksamkeitsergebnisse für PFS und OS in der ITT-Population, bewertet durch die Prüfarzte

	Vom IRC beurteilt	
	Zanubrutinib (n = 327)	Ibrutinib (n = 325)
PFS		
PFS-Ereignis [%]	26.6	36.3
Hazard Ratio (95 %-KI)	0.65 (0.49; 0.86)	
p-Wert	0.002	
OS		
OS-Ereignisse [%]	14.7	18.5
Hazard Ratio (95 %-KI)	0.76 (0.51; 1.11)	

In einer vordefinierten Untergruppe von Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion, TP53-Mutation oder beidem hatten die Patienten in der Zanubrutinib-Gruppe ein längeres progressionsfreies Überleben als die Patienten in der Ibrutinib-Gruppe (Beurteilung Prüfarzte und IRC).

Sicherheitsrelevante Aspekte

Die Häufigkeit von Vorhofflimmern oder -flattern (ein wichtiger sekundärer Endpunkt) jeglichen Grades war in der Zanubrutinib-Gruppe geringer als in der Ibrutinib-Gruppe (bei 17 von 324 Patienten [5.2%] und bei 43 von 324 Patienten [13.3%]), und die Häufigkeit von Vorhofflimmern oder -flattern des Grades 3 oder höher war in der Zanubrutinib-Gruppe ebenfalls geringer (bei 8 von 324 [2.5%] und bei 13 von 324 [4.0%]).

Table 8: Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftraten ("Sicherheitspopulation¹²⁾")

Event number of patients (percent)	Zanubrutinib (N = 324)	Ibrutinib (N = 324)
≥1 adverse event	318 (98.1)	321 (99.1)
Grade ≥3 adverse events	218 (67.3)	228 (70.4)
Grade ≥3 adverse events reported in >2% of the patients in either trial group		
Neutropenia	52 (16.0)	45 (13.9)
Hypertension	48 (14.8)	36 (11.1)
Covid-19–related pneumonia	23 (7.1)	13 (4.0)
Covid-19	22 (6.8)	16 (4.9)
Pneumonia	19 (5.9)	26 (8.0)
Decreased neutrophil count	17 (5.2)	14 (4.3)
Syncope	9 (2.8)	4 (1.2)
Thrombocytopenia	9 (2.8)	12 (3.7)
Anemia	7 (2.2)	8 (2.5)
Atrial fibrillation	6 (1.9)	12 (3.7)
Increased blood pressure	4 (1.2)	10 (3.1)
Serious adverse events		
All serious adverse events	136 (42.0)	162 (50.0)
Events leading to dose reduction	40 (12.3)	55 (17.0)
Events leading to dose interruption	162 (50.0)	184 (56.8)
Events leading to treatment discontinuation	50 (15.4)	72 (22.2)
Events leading to death	33 (10.2)	36 (11.1)

Studie 2 – ALPINE (BGB-3111-305; NCT03734016) - finaler Datenschnitt nach 42.5 Monaten **Brown et al., Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE, Blood 2024;144(26):2706-2717**

Design: Siehe Studie 1

Ein- und Ausschlusskriterien: Siehe Studie 1

Intervention: Siehe Studie 1

Beim finalen Datenschnittpunkt am 28. Februar 2024 betrug das mediane Follow-up 42.5 Monate insgesamt mit 43.4 Monaten für Zanubrutinib und 41.6 Monaten für Ibrutinib.

Primärer Endpunkt

Die Bewertung durch einen unabhängigen Überprüfungsausschuss (Independent Review Committee, IRC) wurde nicht mehr durchgeführt, die Auswertung basierte in dieser Publikation nur noch auf den Prüfarzt-Bewertungen.

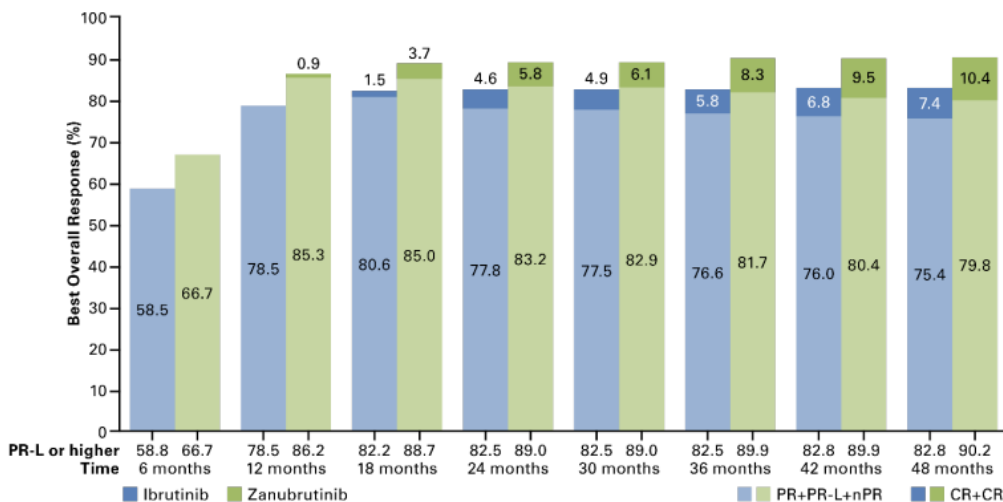
Wie beim letzten Datenschnittpunkt blieb die Gesamtansprechrate (ORR) unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib höher (85.6 % gegenüber 75.4 %; response ratio 1.13; 95 % KI 1.05–1.22); die PR-Rate mit Lymphozytose oder besser betrug 90.2 % gegenüber 82.8 %:

Tabelle: Vom Prüfarzt ermittelte beste Ansprechrate in der ITT-Population (20. Mai 2024) (Quelle: Key Facts Formular (Anmerkung BAG: Korrektur Wert CR oder CRI für Ibrutinib))

Endpunkt ^a	Zanubrutinib-(n=327) ^a	Ibrutinib-(n=325) ^a
ORR·n·(%)-(95%-KI) ^a	85.6%·(81.3; 89.2) ^a	75.4%·(70.3; 80.0) ^a
CR·oder·CRi·[n]·(%) ^a	38·(11.6) ^a	25·(7.7) ^a
PR·L·oder·höher·(%) ^a	295·(90.2) ^a	269·(82.8) ^a

Grafik: Gesamtansprechrate im Zeitverlauf (Quelle: Brown et al. 2024 Supplements)

Figure S4. Best Overall Response Rates Over Time

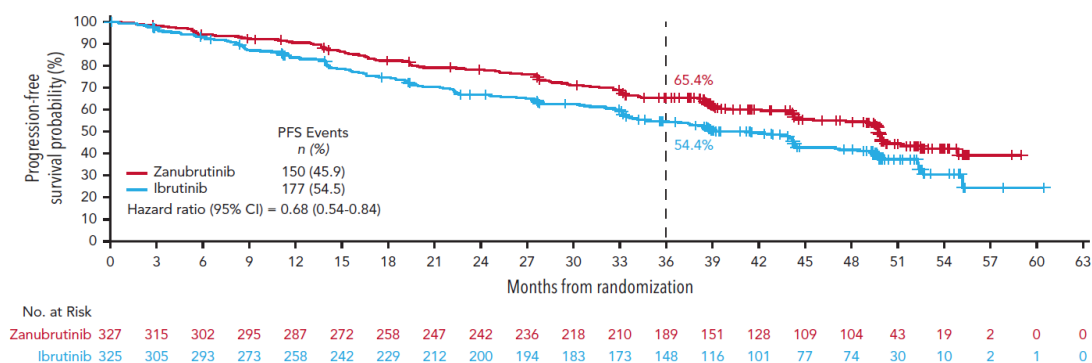


CR, complete response; CRi, CR with incomplete bone marrow recovery; nPR, nodular partial response; ORR, overall response rate; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis.

Sekundäre Endpunkte

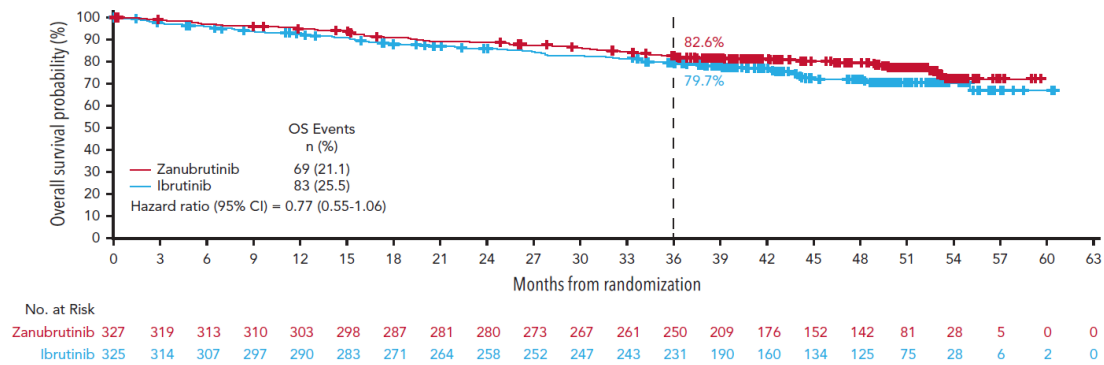
Progressionsfreies Überleben PFS

Der PFS-Vorteil von Zanubrutinib blieb gegenüber Ibrutinib bestehen (HR, 0.68; 95% KI, 0.54–0.84; Abbildung 2A); die 36-Monats-PFS-Rate betrug 65.4% in der Zanubrutinib-Behandlungsgruppe und 54.4% in der Ibrutinib-Behandlungsgruppe:



Gesamtüberleben (OS)

Das mediane OS wurde in keiner der beiden Behandlungsgruppen erreicht. Insgesamt sind 69 mit Zanubrutinib und 83 mit Ibrutinib behandelte Patienten verstorben (OS: HR, 0.77; 95% KI, 0.55–1.06).

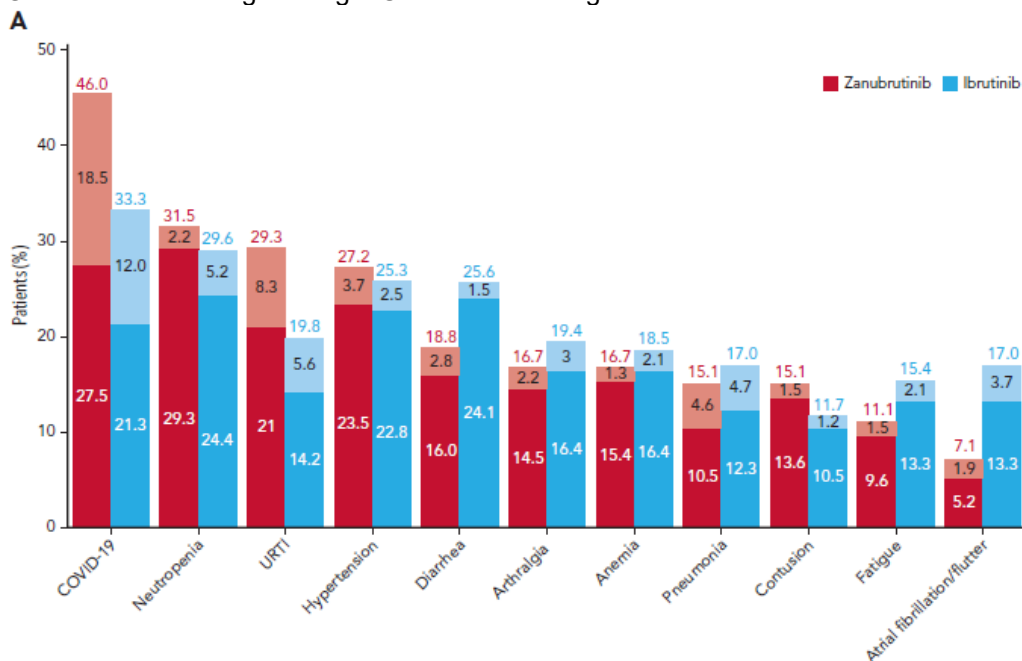


Sicherheitsrelevante Aspekte

Die Prävalenz der meisten unerwünschten Ereignisse (UE) blieb im Jahresvergleich stabil.

Das häufigste behandlungsbedingte nicht-hämatologische UE war COVID-19 assoziierte Infektion mit 46.0% unter Zanubrutinib gegenüber 33.3% unter Ibrutinib.

Grafik A: Behandlungsbedingte UE aller Schweregrade*

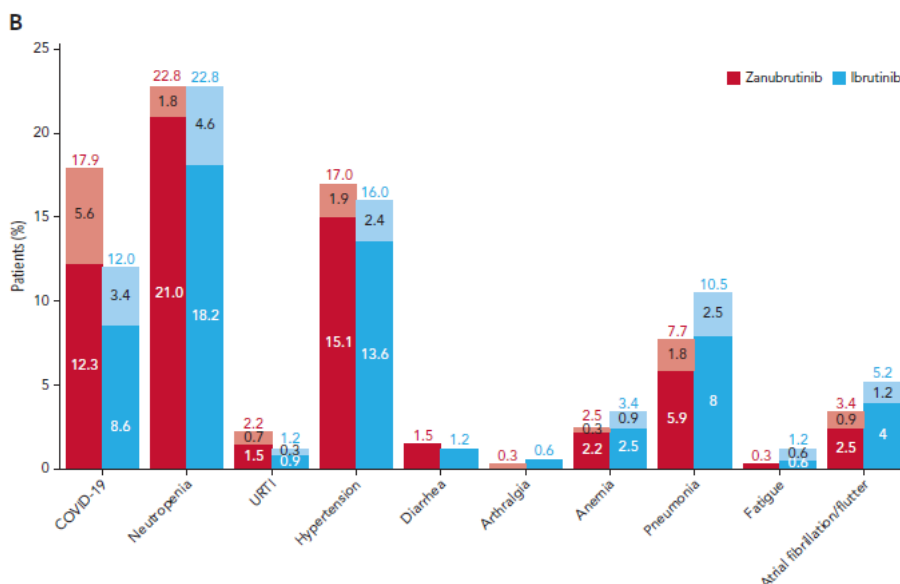


* Die dunkle Füllung gibt den Prozentsatz der Patienten mit einer AE bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,6 Monaten an; die hellere Füllung gibt die Veränderung des Prozentsatzes der Patienten mit einer AE zwischen einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,6 Monaten und 42,5 Monaten an.

Die am häufigsten berichteten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen vom Schweregrad ≥ 3 waren Hypertonie (17.0% gegenüber 16.0%), COVID-19-bedingte Infektionen (17.9% gegenüber 12.0%) und Pneumonie (7.7% gegenüber 10.5%) unter Zanubrutinib versus Ibrutinib.

Neutropenie war das häufigste hämatologische UE aller Schweregrade (31.5% gegenüber 29.6%) und der Schweregrade ≥ 3 (22.8% gegenüber 22.8%) unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Grafik B: Behandlungsbedingte UE vom Schweregrad ≥ 3



Sicherheit / Verträglichkeit

Sicherheit und Verträglichkeit aus obgenannter Studie (ALPINE)

Die Rate tödlicher unerwünschter Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Zanubrutinib, n = 43; Ibrutinib, n = 41); mehr als die Hälfte der tödlichen unerwünschten Ereignisse waren in beiden Behandlungsgruppen auf Infektionen wie COVID-19 und/oder Lungenentzündung zurückzuführen (Zanubrutinib, n = 27/43; Ibrutinib, n = 24/41).

Bei numerisch weniger Patienten unter Zanubrutinib als unter Ibrutinib traten UEs auf, die zu einem Behandlungsabbruch führten (21.4% vs. 28.3%). Insgesamt traten unter Zanubrutinib deutlich weniger kardiale Ereignisse auf als unter dem Erstgenerations-BTKI Ibrutinib (25.9% vs. 35.5%), und die Abbrüche aufgrund kardialer Störungen (0.9% gegenüber 4.9%) waren unter Zanubrutinib ebenfalls geringer als unter Ibrutinib. Die Rate an Vorhofflimmern/Vorhofflattern war unter Zanubrutinib niedriger als unter Ibrutinib (7.1% vs. 17.0%), bei vergleichbaren Hypertonie-Raten (27.2% vs. 25.3%).

Sicherheit und Verträglichkeit aus der Fachinformation (Stand Dezember 2024)

Das Gesamtsicherheitsprofil von BRUKINSA basiert auf gepoolten Daten von 1550 Patienten mit B-Zell-Malignitäten, die in klinischen Studien mit BRUKINSA behandelt wurden. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) waren Infektion der oberen Atemwege, Blutergüsse, Neutropenie, Blutungen/Hämatome inkl. Hämaturie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems inkl. Arthralgie und Rückenschmerzen, Hautausschlag, Pneumonie, Durchfall, Husten, Erschöpfung, Thrombozytopenie, Anämie, Bluthochdruck, Verstopfung, Harnwegsinfektion und Schwindel. Insgesamt ereigneten sich bei 23% der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher ($\geq 5\%$) waren Neutropenie (19%), Pneumonie (12%), Bluthochdruck (8%), Thrombozytopenie (6%) und Anämie (6%). Von den 1550 mit BRUKINSA behandelten Patienten brachen 4% die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, war Pneumonie (2%). Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei 5% und zu einer Unterbrechung der Dosierung bei 20% der Patienten auf. 2% der Patienten verstarben aufgrund von Nebenwirkungen.

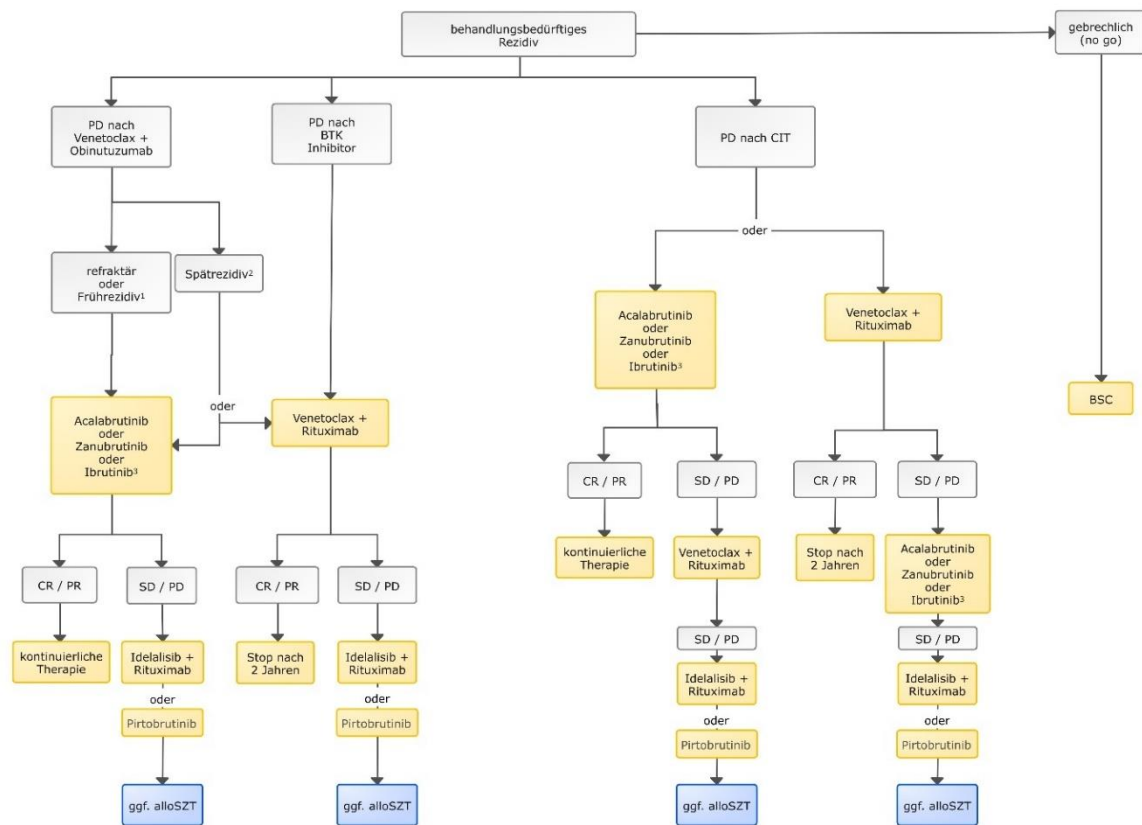
Medizinische Leitlinien

Onkopedia – Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), September 2024

Bei Rezidiv und Refraktärität werden je nach Vortherapie BTK-Inhibitoren oder Venetoclax+Rituximab empfohlen. Bei Verwendung von BTKI seien Zweitgenerations-BTKI (Acalabrutinib, Zanubrutinib) aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der z.T. besseren Effektivität (Zanubrutinib) zu bevorzugen, Ibrutinib stehe als Ausweichtherapie weiterhin zur Verfügung. Gesicherte Daten über die optimale Sequenz liegen bisher nicht vor.

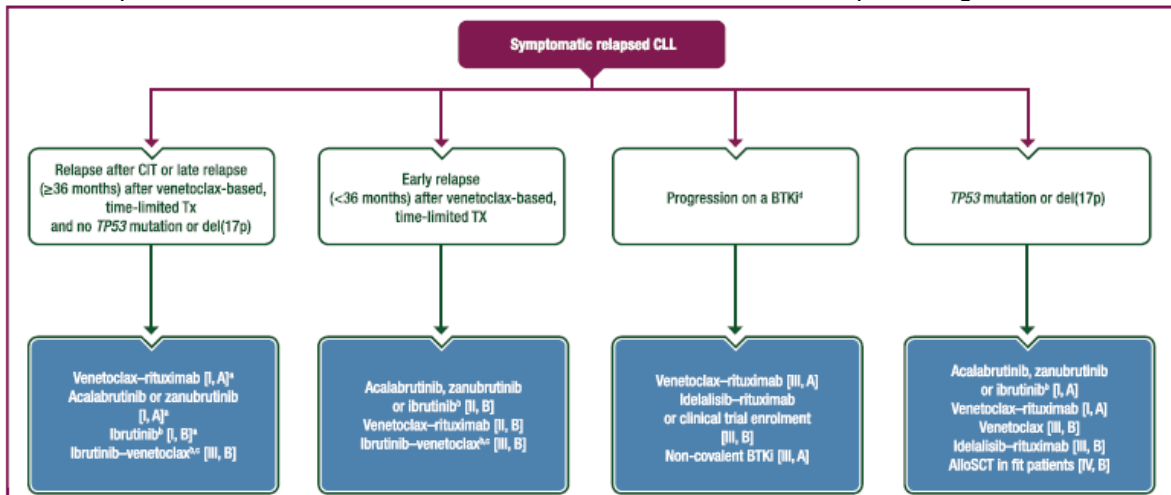
«Im Rahmen einer Rezidivstudie (ALPINE-Trial) wurde im direkten Vergleich von Zanubrutinib und Ibrutinib bei höherer Wirksamkeit (PFS und Gesamtansprechrate) ein verbessertes Toxizitätsprofil zugunsten von Zanubrutinib hinsichtlich kardialer Ereignisse (Vorhofflimmern/ Vorhofflattern) festgestellt.

Zusätzlich zeigte sich in dieser Phase III-Studie auch ein verbessertes PFS unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib (1-Jahres-PFS 90% vs 78%).»



ESMO – Eichhorst et al., ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia, 2024

Es werden je nach Vortherapie und Mutationsstatus BTKI, Venetoclax+Rituximab oder Idelalisib+Rituximab empfohlen. Auch die Kombination Ibrutinib+Venetoclax wird als Option aufgeführt.



NCCN - NCCN Guidelines Version 3.2025, April 2, 2025

Für die zweite Linie werden als präferierte Therapieoptionen Venetoclax+Obinutuzumab, Acalabrutinib, Zanubrutinib oder Pirtobrutinib erwähnt:

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL Without del(17p)/TP53 Mutation
 (alphabetical by category)

SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPY^e	
Preferred Regimens • BCL2i-containing regimen ▶ Venetoclax^{f,h} + obinutuzumab • cBTKi-based regimens ▶ Acalabrutinib^{f,g,p} (category 1) ▶ Zanubrutinib^{f,g,p} (category 1) • ncBTKi-based regimen:^f ▶ Pirtobrutinib (resistance or intolerance to prior cBTKi-based regimens)	Other Recommended Regimens • BCL2i-containing regimens ▶ Venetoclax^{f,h} + rituximab (category 1) ▶ Venetoclax^{f,h,*} ▶ Venetoclax^{f,h} + ibrutinib^{f,g,q} (category 2B) • cBTKi-based regimen ▶ Ibrutinib^{f,g,i} (category 1)

^a Venetoclax ± anti-CD20 mAb (obinutuzumab preferred) is a treatment option for relapse after a period of remission.

“The randomized phase III study (ALPINE) showed that zanubrutinib resulted in a significantly higher ORR and significantly longer PFS in patients with relapsed or refractory CLL/SLL. 153 Zanubrutinib also resulted in a higher ORR and longer PFS across the major subgroups of patients, including those with a del(17p) and/or TP53 mutation. Among patients with del(17p) and/or TP53 mutation, the 36-month PFS rate was 59% for zanubrutinib and 39% for ibrutinib. The corresponding 36-month OS rates were 83% and 80%, respectively.”

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In Studie 1 (ALPINE) wurde die Wirksamkeit von Zanubrutinib mit Ibrutinib verglichen, in Patienten mit behandlungsbedürftiger rezidiver oder refraktärer CLL/SLL nach mindestens einer systemischen Vortherapie.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29.6 Monaten war Zanubrutinib Ibrutinib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben nach Einschätzung der Prüfarzte überlegen. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in der Zanubrutinib-Gruppe nicht erreicht und betrug in der Ibrutinib-Gruppe 34.2 Monate (95% CI, 33.3 bis nicht abschätzbar).

In der Meta-Analyse von Chanan-kahn et al. wurde die relative Wirksamkeit von Zanubrutinib mit den Standard-Therapien (Bendamustin + Rituximab, Ibrutinib, Venetoclax + Rituximab, Acalabrutinib) verglichen. In der Meta-Analyse wurden folgende Studien berücksichtigt: ALPINE, ELEVATE-RR, ASCEND und MURANO.

Die Daten aus der ALPINE Studie stammen aus einer Interim-Analyse.

Table 9: Asher Chanan-Khan et al., network meta-analysis (NMA) Vergleich von PFS und OS von Zanubrutinib im Vergleich mit Standard-Therapien für r/r CLL (adapted).

	r/r PFS	r/r OS
	Hazard Ratio (95% Credible interval)	
Acalabrutinib	0.52 (0.30, 0.90)	0.75 (0.35, 1.59)
Bendamustin + Rituximab	0.13 (0.06, 0.26)	0.52 (0.21, 1.24)
Ibrutinib	0.47 (0.29, 0.76)	0.62 (0.31, 1.22)
Venetoclax + Rituximab	0.69 (0.32, 1.46)	1.27 (0.47, 3.33)

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der randomisierten open-label Studie ALPINE zeigte BRUKINSA bei rezidivierter/refraktärer CLL höhere Werte im Gesamtansprechen und im PFS als der Erstgenerations-BTKI Ibrutinib. Die OS-Daten sind auch im finalen Datenschnitt noch unreif und zeigen vergleichbare Werte nach 36 Monaten für BRUKINSA und Ibrutinib (82.6% vs. 79.7%). Direkte Vergleichsdaten von BRUKINSA vs. Acalabrutinib liegen nicht vor. BRUKINSA wird in allen relevanten CLL-Leitlinien als Therapieoption der zweiten Linie empfohlen für Patienten, die vorgängig nicht bereits mit BTKI behandelt wurden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

BRUKINSA wird angeboten in einer Dosisstärke von 80 mg in einer Packung zu 120 Stk. Die übliche Dosis beträgt 320 mg täglich, entweder einmal (4 Kapseln) oder zweimal täglich (je zwei Kapseln morgens und abends). Diese Packung ermöglicht eine Behandlung für 30 Tage. In der Studie 1 wurden 2-

mal täglich 160 mg eingenommen. Bei Nebenwirkungen kann die Dosis auf 160 mg oder 80 mg pro Tag gesenkt werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA – Assessment report, Brukinsa, 13 October 2022, EMA/CHMP/896488/2022, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Brukinsa ist von der EMA in folgenden Indikationen zugelassen:

- *Waldenström-Makroglobulinämie (auch lymphoplasmozytisches Lymphom genannt)*
Brukinsa wird allein bei zuvor nicht behandelten Patienten angewendet, die keine Chemo-Immuntherapie (eine Art von Krebsbehandlung) erhalten können, oder bei Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben;
- *Marginalzonenlymphom (MZL)*
Brukinsa wird allein angewendet, wenn die Erkrankung nach mindestens einer vorherigen Therapie, die auf ein Protein auf B-Lymphozyten mit der Bezeichnung CD20 abzielte, erneut aufgetreten ist;
- *chronische lymphatische Leukämie (CLL)*
Brukinsa wird allein bei Patienten zur Behandlung von CLL angewendet.

Importance of favourable and unfavourable effects

[...] Since study 305 showed non-inferiority against ibrutinib in the R/R setting and having in mind that ibrutinib is also approved in 1L, and recommended in both fit and unfit patients, it seems justified to extrapolate the use of zanubrutinib to 1L fit patients. Thus, despite the limitations of study 304 and the comparison against BR in an elderly and unfit population, the totality of evidence supports the use of zanubrutinib in both fit and unfit patients. There are no scientific arguments to require a non-inferiority study in 1L against ibrutinib. The integrated safety pool has doubled since the initial approval for Waldenström's MB; from 779 to 1550 patients. Zanubrutinib treatment was generally well tolerated, and the safety profile was consistent across patient groups. The spectrum of adverse events observed across all patient groups is consistent with the known toxicity profile for the BTK inhibitor class as well as those intrinsic to B-cell malignancy patient populations and were generally manageable, and for the most part, were reversible. No new safety concerns were observed.

Balance of benefits and risks

Collectively results from Studies BGB-3111-304 and BGB-3111-305, including favourable PFS and ORR, durable responses, and improvements in important safety and tolerability assessments such as events leading to discontinuation or interruption of treatment, provide substantial evidence of a positive benefit risk assessment for zanubrutinib in the treatment of patients with CLL/SLL. In study 305 zanubrutinib demonstrated efficacy across risk groups.

Conclusion

The overall B/R of Brukinsa is positive.

FDA, SUPPLEMENT APPROVAL, 19. January 2023

This Prior Approval supplemental new drug application provides for a new indication for Brukinsa for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG – Zanubrutinib (chronische lymphatische Leukämie, rezidiert / refraktär), Projekt: A22-132, Version: 1.0, Stand: 10.03.2023, IQWiG-Berichte – Nr. 1521

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

[...] In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich. Für die Gesamtpopulation ergeben sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit geringem Ausmaß. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre mit rezidivierter / refraktärer CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen

Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre mit rezidivierender / refraktärer CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib.

G-BA

Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Ibrutinib

oder

– Venetoclax + Rituximab

oder

– eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren) Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Für die anderen Gruppen (r/r CLL nach Vortherapie mit BTK-Inhibitoren oder BCL2-Inhibitoren oder beidem) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

HAS

Le service médical rendu par BRUKINSA (zanubrutinib) est important :

- dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, uniquement en présence d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine;
- dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

[...]

Amélioration du service médical rendu (ASMR) [...]

Dans la LLC en rechute/réfractaire :

BRUKINSA (zanubrutinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à ibrutinib dans la stratégie thérapeutique actuelle chez les patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. [...]

SMC:

Zanubrutinib (Brukinsa®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL).

SMC restriction: For adults with CLL in whom chemo-immunotherapy is unsuitable.

Zanubrutinib offers an additional treatment choice in the therapeutic class of Bruton tyrosine kinase inhibitor in this setting.

Another medicine within this therapeutic class has been accepted via the end-of-life and orphan medicine process.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

NICE

Zanubrutinib is recommended as an option for treating chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in adults. It is only recommended if the CLL is:

- untreated and
 - there is a 17p deletion or tumour protein 53 (TP53) mutation or
 - there is no 17p deletion or TP53 mutation, and fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab (FCR), or bendamustine plus rituximab (BR) is unsuitable, or

- *relapsed or refractory.*

Zanubrutinib is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.

TLV

[...] Die TLV ist ebenso wie die Zulassungsinhaberin der Ansicht, dass ein BTK-Inhibitor ein relevantes Vergleichspräparat ist. Die TLV ist der Ansicht, dass das Arzneimittel Calquence ein relevantes Vergleichsalternativ zu Brukinsa ist. Auf der Grundlage der vorliegenden Unterlagen kommt die TLV zu dem Schluss, dass es keine eindeutigen Belege dafür gibt, dass eine der beiden Behandlungen der anderen überlegen ist, weshalb sie derzeit als vergleichbar eingestuft werden.

Das Unternehmen, das Brukinsa vermarktet, hat bereits eine Zusatzvereinbarung über Rückvergütungen mit den Regionen unterzeichnet. [...]

Vor diesem Hintergrund beschließt die TLV, Brukinsa für eine weitere Patientengruppe in die Kostenübernahme bei hohen Kosten aufzunehmen. Mit dieser Entscheidung ist die Subvention für Brukinsa mit folgenden Gesamtbeschränkungen verbunden:

Die Subvention wird nur für erwachsene Patienten gewährt für

- 1) die Monotherapie von zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit 17p-Deletion/TP53-Mutation*
- 2) Monotherapie bei zuvor unbehandelter CLL mit nicht mutiertem IGHV*
- 3) Monotherapie bei Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben.*

Die Entscheidung gilt ab dem 18. November 2023.

(aus dem schwedischen übersetzt mit deepl)

NCPE, Zanubrutinib (Brukinsa®). HTA ID: 23010

Indication: Zanubrutinib as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL). The place in therapy for zanubrutinib, proposed by the Applicant, is narrower than the licensed population i.e. as monotherapy for patients with CLL, who are treatment naïve and have del(17p) and/or TP53 mutations or for patients that have relapsed and/or refractory disease. Rapid review outcome: A full HTA is not recommended. The NCPE recommends that zanubrutinib not be considered for reimbursement at the submitted price. This recommendation is contingent on restriction of reimbursement to the proposed place in therapy which is narrower than the licensed indication*

Expertengutachten

Es liegt kein neues Expertengutachten vor.

Bei Erstaufnahme der Indikation CLL wurde ein Expertengutachten eingereicht: „[...] In conclusion, in my opinion, zanubrutinib is an oral drug that can add important treatment options for patients with relapsed CLL or SLL. Better efficacy and better safety make zanubrutinib the first choice if a BTK inhibitor is considered.“

Medizinischer Bedarf

Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie, Antikörper-basierten Therapien oder spezifischen Inhibitoren (BTK, Pi3K oder BCL2) nicht heilbar. Eine Heilung kann nur durch eine allogene Stammzelltransplantation erzielt werden.

Insbesondere bei ungünstiger Genetik (z.B. 17p-Deletion oder TP53-Mutation) oder bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung nach einer Erstlinientherapie Chemo-Immuntherapie besteht ein medizinischer Bedarf für eine wirksame und sichere Behandlung. Die bisher vergüteten BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Ibrutinib) erfüllen bereits teilweise diesen Bedarf. Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf für Therapien, mit welchen eine dauerhafte Remission der Erkrankung erreicht werden kann, sowie an Therapien mit höherer Wirksamkeit und besserer Verträglichkeit insbesondere, wenn die Therapie langfristig angewendet wird.

Zusammenfassung und Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden. Ein medizinischer Bedarf in der Schweiz ist gegeben und der Platz des Arzneimittels in der Therapielandschaft, für die zur Vergütung beantragte Indikation (r/r CLL) ist grösstenteils geklärt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für BRUINKSA Kaps, 80 mg, FI 120 Stk:
Für Venetoclax + Rituximab wird die Dosierung gemäss Fachinformation (Studie GO28667 (MURANO)) berücksichtigt, mit einer Erhöhung der Dosierung über 5 Wochen. Rituximab wird angewendet, nachdem die Aufdosierungsphase abgeschlossen ist und die empfohlene Tagesdosis von 400 mg Venetoclax über 7 Tage erhalten wurde. Venetoclax sollte vom Tag 1 des Zyklus 1 der Rituximab Anwendung über 24 Monate eingenommen werden. Rituximab wird nach der 5-wöchigen Aufdosierungsphase mit einer Dosis von 375 mg/m² in Zyklus 1 und 500 mg/m² für die Zyklen 2 – 6 gegeben. Jeder Zyklus dauerte 28 Tage. Die Anzahl Vials Rituximab werden basierend auf den Angaben der Fachinformation sowie der Standard-Körperoberfläche des BAG von 1.79 m² für Erwachsene berechnet. Im Rahme der Behandlung von Venetoclax + Rituximab über 24 Monate, inkl. Titrationsphase (730 Tage + 5 x 7 Tage) werden folgende Anzahl Packungen berücksichtigt:

Tabelle: Anzahl Packungen VENCLYXTO über 24 x 30.41667 Tage + Aufdosierungsphase von 5 x 7 Tage sowie Anzahl Vials MABTHERA über 6 Zyklen zu 28 Tagen, bei einem KOF von 1.79m².

Packung	Im TQV berücksichtigte Anzahl
VENCLYXTO (Venetoclax)	
Filmtabl. 10 mg, Blist 14 Stk	1
Filmtabl. 50 mg, Blist 7 Stk	1
Filmtabl. 100 mg, Blist 7 Stk	1
Filmtabl. 100 mg, Blist 14 Stk ¹	1 + 3
Filmtabl. 100 mg, Blist 112 Stk	26
MABTHERA (Rituximab)	
100 mg/10 ml, 2 Amp 10 ml	11
500 mg/10 mg, 1 Amp 50 ml	6

Das BAG berücksichtigt aufgrund der Arbeit von Kater et al. (Murano-Studie) ein medianes PFS für Venetoclax + Rituximab von 53.6 Monaten und errechnet daraus die Kosten pro PFS-Monat. Zur Berechnung der Kosten von MABTHERA werden gemäss Handbuch betreffend die SL vom 1. Januar 2025 C.2.2.6 die aktuellen Preise berücksichtigt. Somit resultiert folgender TQV:

¹ 1 Packung Filmtabl 100 mg, Blist 14 Stk wird am Ende der Dauertherapie benötigt, da in 730 Tagen 26.07 Packungen Filmtabl 100 mg, Blist 112 Stk benötigt werden.

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	Dosisstärke [mg]	Packungsgrösse [Stk]	FAP [Fr.] per 01.07.2025	Dosierung	Dosis [mg/d] oder [mg/Zyklus]	Anahl Packungen	Kosten pro Packungsgrösse	Kosten pro Monat [Fr.]
Kosten pro Monat									
BRUKINSA (Zanubrutinib)	Kaps 80 mg, FI 120 Stk	80.00	120.00		4 x 80 mg/d	320.00	1.00	0.00	0.00
CALQUENCE (Acalabrutinib)	Filmtabl 100 mg, 60 Stk	100.00	60.00	4'426.76	2 x 100 mg/d	200.00	1.00	4'426.76	4'488.24
IMBRUVICA (brutinib)	Filmtabl 420 mg, 28 Stk	420.00	28.00	4'117.54	1 x 420 mg/d	420.00	1.00	4'117.54	4'472.92
Kosten pro PFS-Monat									
VENCLYXTO (Venetoclax)	Filmtabl 10 mg, 14 Stk	10.00	14.00	72.05	400 mg/d (inkl. 5- wöchige Aufdosierung)	400.00	1.00	72.05	3'085.71
	Filmtabl 50 mg, 7 Stk	50.00	7.00	180.11			1.00	180.11	
	Filmtabl 100 mg, 7 Stk	100.00	7.00	360.23			1.00	360.23	
	Filmtabl 100 mg, 14 Stk	100.00	14.00	720.46			4.00	2'881.84	
	Filmtabl 100 mg, 112 Stk	100.00	112.00	5'763.66			26.00	149'855.16	
MABTHERA (Rituximab)	Inf Konz 100 mg/10ml, 2 Amp 10 ml	100.00	10.00	464.16	6 Zyklen (1 x 375 mg/m ² + 5 x 500 mg/m ²)	671.25	11.00	5'105.76	
	Inf Konz 500 mg/50ml, Amp 50 ml	500.00	50.00	1'156.45		6 x 895.00	6.00	6'938.70	
TQV-Preis pro Monat									4'015.62
TTK									132.02
TQV-Preis BRUKINSA Kaps 80 mg, FI 120 Stk (FAP)									3'960.62

Es resultiert ein TQV-Preis von Fr. 3'960.62

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 6. August 2025, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.94/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1263/DKK und Fr. 0.0836/SEK.

Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Kaps, 80 mg, FI 120 Stk	Fr. 4'617.08

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Kaps, 80 mg, FI 120 Stk	Fr. 4'288.85	Fr. 4'680.80

- mit einer Limitierung:
„Zanubrutinib wird nicht bei Patienten vergütet, bei denen unter BTK-Inhibitoren eine Krankheitsprogression auftrat. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

2L+ chronisch lymphatische Leukämie (CLL, Monotherapie)

Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21365.01.

Morbus Waldenström (MW, Monotherapie)

Als Monotherapie ab der ersten Linie zur Behandlung symptomatischer erwachsener Patienten mit MW, die für eine Rituximab-basierte Chemo-Immuntherapie (DRC, BR, BDR, VR) nicht in Frage kommen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21365.02. “,

- ohne Auflagen.