



(21365) BRUKINSA, BeOne Medicines GmbH

Änderung der Limitierung von BRUKINSA (Morbus Waldenström) per 1. Oktober 2025

1 Zulassung Swissmedic

BRUKINSA wurde von Swissmedic per 08. Februar 2022 (Erstzulassung) mit folgender Indikation zugelassen:

«BRUKINSA (Zanubrutinib) wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström (WM) 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.»

Das Arzneimittel wird seit 01. Mai 2022 in folgender Indikation vergütet:

«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.

Morbus Waldenström (MW, Monotherapie)

Als Monotherapie in 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, oder als Monotherapie zur Behandlung symptomatischer erwachsener Patienten mit MW, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und innerhalb von 24 Monaten nach einem Rituximab-basierenden Therapieregime einen Rückfall hatten.»

Neu wird die Änderung der Limitierung in folgender Indikation beantragt:

«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.

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.»

2 Beurteilung der Wirksamkeit

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

Wirkmechanismus

Zanubrutinib ist ein Burton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor. Es bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer Hemmung der BTK-Aktivität führt. Die BTK ist

ein Signalmolekül des B-Zell-Antigenrezeptors (BCR) und der Zytokinrezeptor-Signalwege. In B-Zellen führt die BTK-Signaltransduktion zur Aktivierung von Signalwegen, die für die B-Zell-Proliferation, Trafficking, Chemotaxis und Adhäsion erforderlich sind.

In nicht-klinischen Studien hemmte Zanubrutinib die maligne B-Zell-Proliferation und reduzierte das Tumorwachstum.

Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Sie macht 1-2% aller Non-Hodgkin Lymphome aus. Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. In den USA wurde die Inzidenz mit 3,4/1.000.000 Einwohner in der männlichen und mit 1,7/1.000.000 Einwohner in der weiblichen Bevölkerung berechnet. Die Inzidenz bei Kaukasiern ist etwa doppelt so hoch wie bei der nicht-kaukasischen Bevölkerung. In Südengland wurde die Europa-standardisierte Inzidenzrate mit 7,3/1.000.000 Einwohner für Männer und mit 4,2/1.000.000 Einwohner für Frauen berechnet. Das mediane Alter liegt bei 72 bis 75 Jahren.

Die Prognose von Patienten und Patientinnen mit Morbus Waldenström hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert. In einer Auswertung der SEER-Datenbank der USA lag die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 1980 und 2010 bei 73%, für den Zeitraum zwischen 2001 und 2010 bei 78%. In einer retrospektiven Analyse aus Europa lag die 10-Jahresüberlebensrate von zwischen 2000 und 2014 diagnostizierten Patienten und Patientinnen bei 69%.

Das Krankheitsbild wird bestimmt durch:

- Organinfiltration
- IgM Sekretion
- Allgemeinsymptome (B Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß))

Standard of Care

Die Therapie der MW orientiert sich an der Individuellen Symptomatik. Eingesetzt werden Zytostatika, Anti-CD20 Antikörper und gezielte Medikamente. Bei dem Hyperviskositätssyndrom kann eine Plasmaapherese indiziert sein.

Die Standard-Induktionstherapie bei fitten Patienten ist die Kombination von Rituximab und einer Chemotherapie: Rituximab + Bendamustin (R-Bendamustin), Dexamethason + Cyclophosphamid + Rituximab (DCR) und Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison (R-CHOP; nicht geeignet bei Vorliegen einer mit Morbus Waldenström assoziierten Neuropathie). Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid (R-FC) wird nicht mehr zur MW Therapie empfohlen, da die Therapie zum Teil langanhaltende Zytopenien verursacht.

Bei reduziertem Allgemeinzustand (nicht fitten Patienten) ist eine niedrig dosierte Chemotherapie und Rituximab oder eine Ibrutinib-Monotherapie oder Ibrutinib und Rituximab oder Zanubrutinib oder Rituximab Monotherapie eine Alternative. Jedoch ist die Ansprechrate bei einer Rituximab Monotherapie niedriger und das mediane progressionsfreie Intervall deutlich kürzer.

Die Ibrutinib- oder Zanubrutinib Monotherapie stellt in der Primärtherapie eine Therapieoption bei Patientinnen und Patienten dar, die für eine Rituximab-Chemotherapie nicht geeignet sind.

In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird bei einer Remissionsdauer ≥ 24 Monaten nach initialer Therapie eine Wiederholung mit demselben Schema empfohlen, z. B. R-Bendamustin. Bei einer Remissionsdauer < 24 Monate wird eine alternative Therapie empfohlen, z. B. R-Bendamustin nach initialer Gabe von Dexamethason/ Cyclophosphamid/ Rituximab.

Hochwirksame Therapieoptionen sind die oralen BTK – Inhibitoren Ibrutinib, Zanubrutinib und Acalabrutinib, die als Monotherapien eine Ansprechrate bei rezidivierten/refraktären Patient/innen um die 90% beim Morbus Waldenström erzielen.¹

Studienlage

Die ZulassungsinhaberIn hat den finalen Datenschnitt der pivotalen Phase 3 Studie ASPEN (Dimopoulos et al., 2023) eingereicht. In der eingereichten Studie werden zusätzlich Daten zur Effektivität und Sicherheit mit 2 Jahren Follow-up aufgeführt zu den ursprünglichen 19.4 Monaten medianem Follow-up.

¹ Onkopedia, Morbus Waldenström (Lymphoplasmazytisches Lymphom), Stand Januar 2022

In diesem neuen Datenschnitt wurden keine spezifischen Subanalysen zu refraktären/rezidiven Patienten eingereicht.

Die neuen Daten aus dem finalen Datenschnitt sind **blau** hinterlegt. Daten, die sich seit der ersten Aufnahme nicht verändert haben, sind **grau** hinterlegt.

Studie 1 - Tam et al., A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study, Blood. 2020;136(18):2038-2050
Dimopoulos, M. (2023) Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study. Clinical Trial Updates. 41:5099-5106.

Kohorte 1: Randomisierte (1:1), open-label, Phase 3, Superiority Studie mit aktivem Komparator (Ibrutinib) an 201 Patienten (102 Patienten erhielten Zanubrutinib; 99 erhielten Ibrutinib)

Kohorte 2: 3. Behandlungsarm, nicht randomisiert, nur Patienten mit MYD88^{WT}, Behandlung nur mit Zanubrutinib an 26 Patienten

Relevante Einschlusskriterien:

- Behandlungsbedürftige MW
- ≥ 1 vorherige Therapie oder behandlungsnaive (TN) MW, bei denen die Standard-Chemoimmuntherapie als nicht geeignet erachtet wurde.
- Therapiekriterium nach Konsensus-Panel-Kriterien des 7. International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM-7)
- Alter ≥ 18 Jahre alt
- (ECOG) Leistungsstatus von 0 – 2

Relevante Ausschlusskriterien:

- Vorherige Exposition gegenüber einem BTK-Inhibitor
- Derzeit aktive, klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen wie unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, kongestive Herzinsuffizienz, Herzerkrankungen der Klassen 3 oder 4 innerhalb von 6 Monaten vor der Untersuchung
- QTcF-Verlängerung (definiert als QTcF > 450 msec)
- Bekanntes humanes Immundefizienz-Virus (HIV) oder aktive Hepatitis B oder Hepatitis C

Kohorte 1

Patienten mit MYD88^{L265P} wurden 1:1 in die Gruppen A und B Verteilt

- Gruppe A: Zanubrutinib 2 x 160 mg/d (320 mg/d)
- Gruppe B: Ibrutinib 420 mg/d

Kohorte 2

Patienten mit wild-type MYD88 (MYD88^{WT}) oder unbestimmten MYD88 Mutationsstatus wurden in den 3. Behandlungsarm (Gruppe C) verteilt.

- Gruppe C: Zanubrutinib 2 x 160 mg/d

Die Studie wurde stratifiziert nach Warzen, Hypogammaglobulinämie, Immunschwäche und Myelokathexis (WHIM) (CXCR4^{WHIM})-Syndrom-ähnlicher Mutationsstatus und Anzahl der vorherigen Therapielinien.

Eine CXCR4^{WHIM} Mutation hatten 8% und 11% der Ibrutinib und Zanubrutinib Patienten.

Primärer Endpunkt – Kohorte 1:

Der Primärendpunkt war die Rate des vollständigen Ansprechens (complete response, CR) oder des sehr guten partiellen Ansprechens (very good partial response, VGPR) bei R/R MYD88^{MUT} MW Patienten, beurteilt durch ein unabhängiges Gremium (Independent Review Committee, IRC) nach einer medianen Behandlungsdauer von 18.8 Monate.

Gemäss IRC-Bewertung erreichten die primären Studienergebnisse keine statistische Signifikanz im R/R-Analyseset (zweiseitig, $p = 0.12$), sodass die Studie den primären Wirksamkeitseckpunkt nicht erreichte. Folglich gelten alle anderen Endpunkte als deskriptiv. Die von den Prüfarzten beurteilten Wirksamkeitsergebnisse stimmten mit der primären Wirksamkeitsanalyse überein.

Kein Patient erreichte eine CR.

Tabelle 1: Wirksamkeitsergebnisse basierend auf IRC bei Patienten mit MW (Kohorte 1)

Kategorie des Ansprechens	Erstbehandelt		Rezidiert/refraktär		Gesamthaft (ITT)	
	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 83)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 102)	Ibrutinib (N = 99)
VGPR-Rate, n (%)	5 (26.3)	3 (16.7)	24 (28.9)	16 (19.8)	29 (28.4)	19 (19.2)
95%-KI	(9; 51)	(4; 41)	(20; 40)	(12; 30)	(20; 28)	(12; 28)
Risikodifferenz [%] ²	-		10.7		10.2	
95-KI	(-; -)		(-3; 24)		(-2; 22)	
P-wert	-		0.12			

Die VGPR-Raten waren in den prognostisch wichtigen Untergruppen der beiden Arme weitgehend vergleichbar.

In der Subgruppenanalyse (Tam et al. 2020) zu rezidiven/refraktären Patienten mit mind. 1-3 Vortherapien zeigte sich, dass Patienten die ≤ 3 Vortherapien in der Zanubrutinib Gruppe eher das VGPR erreichten als Ibrutinib Patienten. Ibrutinib Patienten mit mehr als 3 Vortherapien erreichten eher das VGPR. Diese Daten basieren aber auf sehr kleinen Patientengruppe (nur numerische Auswertung).

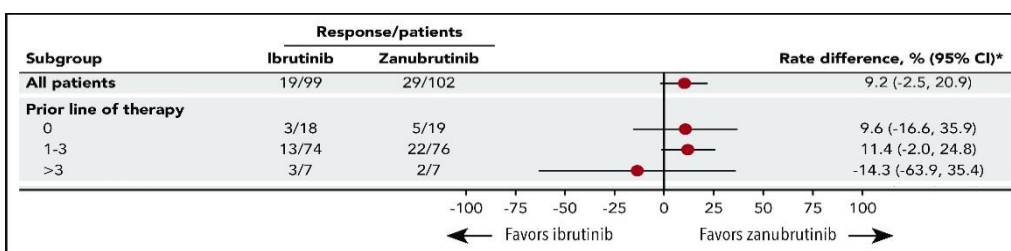


Abbildung 1. Forest plot of subgroup differences in the rate of CR/VGPR. *Unstratified rate difference and 95% CIs. ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IPSS, International Prognostic Scoring System.

Die Wirksamkeitsergebnisse aus dem finalen Datenschnitt sind vergleichbar mit den vorhergehenden Daten (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 2. Wirksamkeitsergebnisse basierend auf IRC bei Patienten mit MW (Kohorte 1) (Dimopoulos et al. 2023) (finaler Datenschnitt)

Gesamthaft – Kohorte 1		
Resultate	Zanubrutinib (n=102)	Ibrutinib (n=99)
Beste Gesamtansprechen, Anzahl (%)	43.37 (0.8-57.2)	42.23 (0.3-57.0)
CR	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR	37 (36.3)	25 (25.3)

Sekundäre Endpunkte – Kohorte 1:

Die relevanten sekundären Endpunkte für Kohorte 1 umfassten die vom IRC beurteilte Hauptansprechrates (major response rate, MRR), Ansprechdauer (DOR von CR/VGPR), und progressionsfreie Überlebenszeit (progression-free survival, PFS).

Die MRR betragen 78 % bzw. 80 % im Zanubrutinib- bzw. Ibrutinib-Arm des primären Wirksamkeitssets (R/R WM MYD88^{MUT}-Patienten). Die MRR für erstbehandelte Patienten betragen 74 % und 67 %

² Basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren pro IRT (Strata CXCR4 WT und unbekannt werden kombiniert) und Altersgruppe (bis und über 65 Jahre). Der P-Wert ist zweiseitig.

im Zanubrutinib- bzw. Ibrutinib-Arm. Die mediane Ansprechdauer (DoR) von CR oder VGPR und PFS wurden in keinem Arm des primären Wirksamkeitssets von R/R MYD88^{MUT} MW-Patienten erreicht.

Tabelle 3: Relevante sekundäre Endpunkte (MRR, DOR, PFS)

Kategorie des Ansprechens	Erstbehandelt		Rezidiert/refraktär		Gesamthaft (ITT)	
	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 83)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 102)	Ibrutinib (N = 99)
Ansprechrate MRR [%]	74	67	78	80	77	78
95%-KI	(49; 91)	(41; 87)	(68; 87)	(70; 88)	(68; 85)	(68; 86)
Ansprechdauer DOR CR/VGPR Median [Mte]	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Median Range	(0+; 25+)	(3+; 28+)	(3+; 25+)	(0+; 26+)	(0+; 25+)	(0+; 28+)
PFS Median [Mte]	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Median Range	(1; 31+)	(0+; 31+)	(0+; 28+)	(0; 28+)	(0+; 31+)	(0+; 31+)

In der finalen Datenanalyse lag die MRR bei 81.4% mit Zanubrutinib und 79.8% mit Ibrutinib. Die mediane DoR wurde nicht erreicht. Die Daten aus dem finalen Schnitt sind vergleichbar mit den Daten aus dem früheren Datenschnitt.

Tabelle 4. Relevante sekundäre Endpunkte aus dem finalen Datenschnitt

Gesamthaft – Kohorte 1		
Resultate	Zanubrutinib (n=102)	Ibrutinib (n=99)
Ansprechrate, % (95% KI)		
VGPR + CR	36.3 (27.0 to 46.4)	25.3 (17.1 to 35.0)
P	0.07	
MRR	81.4 (72.4 to 88.4)	79.8 (70.5 to 87.2)
Zeit bis zum Ansprechen, Monate		
Median Zeit bis VGPR + CR	6.67	16.59
Mediane Zeit bis Hauptansprechen	2.83	2.92
Dauer von VGPR + CR (Monate)		
Median DOR (range)	NE (2.91 to 47.91)	NE (0.01 to 43.01)
24 Monate event-freie rate, % (95% KI)	90.6 (73.6 to 96.9)	79.3 (53.5 to 91.8)
48 Monate event-freie Rate % (92% KI)	81.7 (60.9 to 92.1)	72.7 (45.7 to 87.9)
Ansprechdauer (DOR)		
Median DOR (range)	NE (0.01 to 51.51)	NE (0.01 to 53.21)
PFS		
Events, Anzahl (%)	20 (19.6)	30 (30.3)
HR (95% KI)	0.63 (0.36 to 1.12)	
P	0.12	
Median (range)	NE (0.01 to 55.11)	NE (0.01 to 55.41)
42-month event-free rate, % (95% CI)	78.3 (68.4 to 85.5)	69.7 (58.9 to 78.2)

Endpunkte – Kohorte 2:

In der nicht randomisierten explorativen Untergruppe der mit BRUKINSA behandelten MYD88^{WT} MW-Patienten (Kohorte 2) betragen die VGPR- oder CR-Raten gemäss IRC 20% (95%-KI: 1; 72) für nicht vorbehandelte Patienten (n = 5) und 29 % (95%-KI: 11; 52) für R/R-Patienten (n = 21). Es wurden keine CR beobachtet.

Sicherheitsrelevante Aspekte:

Die mediane Behandlungsdauer war in den Behandlungsarmen von Zanubrutinib (18.7 Monate) und Ibrutinib (18.6 Monate) vergleichbar; 89% bzw. 84% der Patienten hatten eine Mindestexposition von 12 Monaten. Die mediane relative Dosisintensität betrug in beiden Behandlungsgruppen 98%. Die mediane Behandlungsdauer für TN-Patienten betrug in beiden Armen 21 Monate.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Zanubrutinib waren Neutropenie, Infektionen der oberen Atemwege und Diarrhö (bei über 20% der Patienten). Die häufigsten AEs bei Ibrutinib-Patienten waren Durchfall, Infektionen der oberen Atemwege, Prellungen und Muskelkrämpfe. Vorhofflimmern, Durchfall, Prellungen, Muskelkrämpfe, periphere Ödeme und Lungenentzündung wurden mit einer um 10% höheren Inzidenz bei Ibrutinib-Patienten im Vergleich zu Zanubrutinib-Patienten gemeldet; Neutropenie war um 10 % häufiger bei Zanubrutinib-Patienten. AEs des Grades 3 wurden bei 63% der Ibrutinib- und 58% der Zanubrutinib-Patienten gemeldet.

Die mediane Behandlungsdauer war in den Behandlungsarmen von Zanubrutinib (43.37 Monate) und Ibrutinib (42.23 Monate) vergleichbar. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren Nebenwirkungen (Kohorte 1: 9 Zanubrutinib, 20 Ibrutinib; Kohorte 2: sechs) und Fortschreiten der Erkrankung (Kohorte 1: 14 Zanubrutinib, 13 Ibrutinib; Kohorte 2: 8).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Durchfall, Muskelkrämpfe, Bluthochdruck, Vorhofflimmern/-flattern und traten gleich häufig auf bei beiden Gruppen. Lungenentzündungen traten bei Ibrutinib häufiger auf als bei Zanubrutinib; Neutropenie trat bei Ibrutinib seltener auf als bei Zanubrutinib (Kohorte 1).

AEs des Grades 3 wurden bei 72.4% der Ibrutinib- und 74.3% der Zanubrutinib-Patienten gemeldet.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Daten aus der neu eingereichten Studie zeigt, dass keine weiteren neuen AEs aufgetreten sind. Neutropenien traten bei 35.7% der Zanubrutinib Patienten auf im Vergleich zu 20.4% der Ibrutinib Patienten. Neutropenien des Grades ≥ 3 traten bei 23.8% der Zanubrutinib Patienten auf und 10.2% der Ibrutinib Patienten.

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus Fachinformation (Stand November 2023)

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 - Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom), Stand Januar 2022

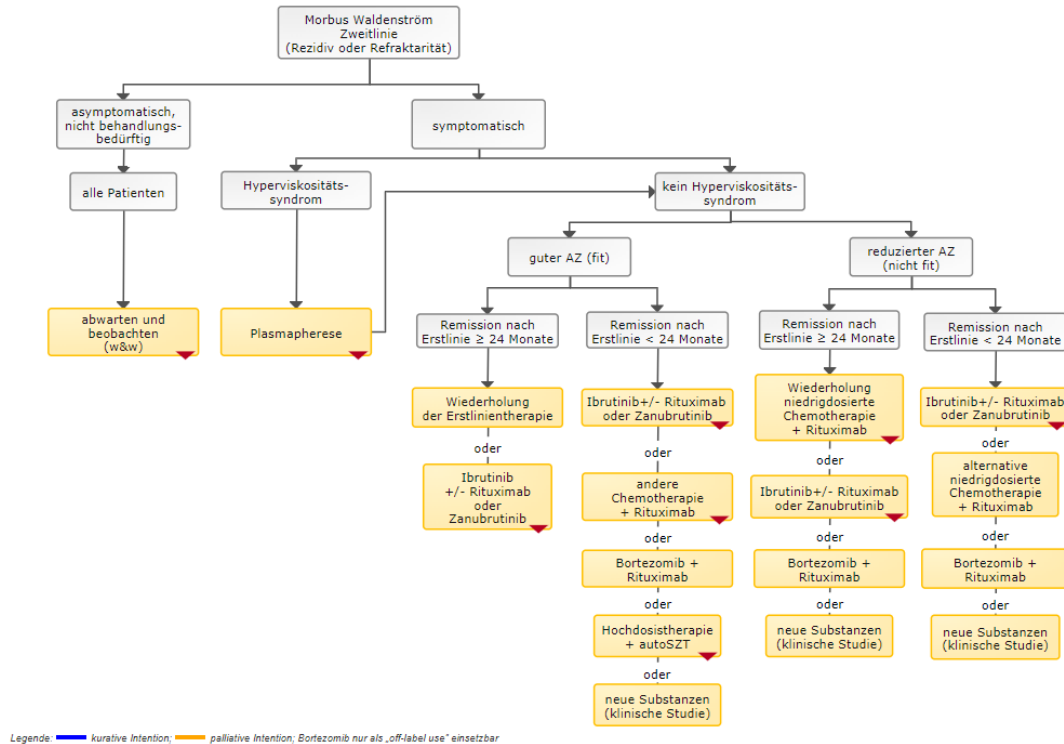
Therapie bei Erstdiagnose

*Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patient*innen mit Morbus Waldenström ist die Kombinationstherapie mit Rituximab und einer Standardchemotherapie. Mögliche Kombinationsregime sind R–Bendamustin, DCR (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab), und R-CHOP (letzteres nicht geeignet bei Vorliegen einer mit Morbus Waldenström assoziierten Neuropathie), siehe Therapieprotokolle Morbus Waldenström. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sind R-Bendamustin (4-6 Zyklen) und DCR (6-Zyklen) (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab) Therapie der Wahl. R-FC verursacht zum Teil langanhaltende Zytopenien und wird nicht mehr zur Therapie des Morbus Waldenström empfohlen.*

*Ibrutinib und Zanubrutinib sind hochwirksame Einzelsubstanzen zur Behandlung des Morbus Waldenström (siehe Kapitel 6.2 Rezidiv/Refraktärität). Die Ibrutinib- oder Zanubrutinib Monotherapie stellt in der Primärtherapie eine Therapieoption bei Patient*innen dar, die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht geeignet sind. Insbesondere bei Vorliegen einer CXCR4 Mutation oder nicht mutierten MYD88 ist*

in einem historischen Vergleich eine Ibrutinib Therapie in Kombination mit Rituximab wirksamer als eine Ibrutinib Monotherapie und sollte deshalb in diesem Fall einer Monotherapie mit Ibrutinib vorgezogen werden.

Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität



Therapie bei Rezidiv/Refraktärität

In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird bei einer Remissionsdauer ≥ 24 Monaten nach initialer Therapie eine Wiederholung mit demselben Schema empfohlen, z. B. R-Bendamustin. Bei einer Remissionsdauer < 24 Monate wird der eine alternative Therapie empfohlen, z. B. R-Bendamustin nach initialer Gabe von Dexamethason/ Cyclophosphamid/ Rituximab.

Hochwirksame Therapieoptionen sind die oralen BTK – Inhibitoren Ibrutinib, Zanubrutinib und Acalabrutinib, die als Monotherapien eine Ansprechrate bei rezidivierten/refraktären Patient*innen um die 90% beim Morbus Waldenström erzielen. Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib sowie Zanubrutinib für Patient*innen mit rezidiviertem Morbus Waldenström zugelassen. Die Wirksamkeit von Ibrutinib und in geringerem Maße von Zanubrutinib wird durch den Mutationsstatus des MYD88 Gens beeinflusst: bei fehlender Mutation des MYD88 Gens (in $< 10\%$ der Patient*innen) vermag Ibrutinib keine partiellen oder kompletten Remissionen zu erzielen, während Zanubrutinib bei 50% der Patient*innen eine PR oder VGPR erzielen konnte. Eine Bestimmung des MYD88 Mutationsstatus bei Planung einer Ibrutinib Therapie wird deshalb empfohlen. In einer prospektiven randomisierten Phase III Studie wurde gezeigt, dass Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Rezidiv und in der Erstlinientherapie unabhängig vom MYD88 Mutationsstatus wirkt. Diese Daten haben zur Zulassung der Kombination in der Erstlinie und im Rezidiv für Patient*innen mit Morbus Waldenström geführt.

Die Kombination Bortezomib/Rituximab ist auch im Rezidiv hochwirksam (nur als ‚off label use‘ einsetzbar).

Bei klinisch aggressivem Verlauf ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) im Rezidiv bei jüngeren Patient*innen eine Therapieoption mit hoher Anti-Lymphomaktivität und akzeptabler Toxizität. Eine allogene Transplantation kann in ausgewählten Fällen nach BTK-Versagen diskutiert werden.

ESMO – Kastritis et al., [Waldenström's macroglobulinaemia](#): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv41–iv50, 2018

Treatment choice is guided by the disease presentation (ie, mainly cytopenias versus hyperviscosity) or complications requiring immediate treatment response or presentation with bulky disease. For an

immediate relief of symptomatic hyperviscosity, plasmapheresis should be used concomitantly with an appropriate systemic therapy.

Treatment options for WM increased significantly in the last decade with the addition of novel targeted approaches such as B-cell receptor inhibition; however, anti-CD20-based (rituximab-based) combinations still represent the core of first-line regimens. For patients with comorbidities and low tumor burden, a combination of rituximab with oral or intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (DRC regimen for 6 cycles) remains one of the primary options with favorable short- and long-term safety profiles and a progression-free survival (PFS) of about 3 years. For patients with high tumor burden, the combination of bendamustin with rituximab (BR) has been shown to lead to longer PFS and overall survival (OS) than rituximab with cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisolone. Bortezomib alone or in combination with rituximab and dexamethasone is also active in WM, and bortezomib should preferably be given subcutaneously and at weekly intervals (1.6 mg/m²). Current evidence does not support routine use of rituximab maintenance. For elderly patients with comorbidities not tolerating conventional chemotherapy or with other contraindications, targeting the B-cell receptor pathway with ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, is an approved treatment option with substantial activity alone or in combination with rituximab.

In relapsed disease, ibrutinib is particularly recommended in patients relapsing <1 year after their last rituximab-containing treatment, including rituximab-refractory patients. Ibrutinib is also recommended for relapse within 3 years after their last rituximab-containing treatment. For patients relapsing >3 years, an alternative rituximab-based combination could also be considered.

Kommentar BAG: BRUKINSA wird nicht in diesen Guidelines erwähnt. Die Leitlinien wurden vor der Indikationszulassung von BRUKINSA verfasst und seitdem nicht mehr aktualisiert.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 1.2025, September 13, 2024

Primary Therapy for WM/LPL (Waldenström Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma)
Preferred Regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustin/Rituximab • Ibrutinib ± Rituximab (Kategorie 1) • Zanubrutinib (Kategorie 1)
Other Recommended Regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine • Bortezomib/dexamethasone/rituximab • Carfilzomib/rituximab/dexamethasone • Ixazomib/rituximab/dexamethasone • Rituximab • Rituximab/cyclophosphamide/dexamethasone ± bortezomib • Rituximab/cyclophosphamide/prednisone

Zanubrutinib: Zanubrutinib is a BTK inhibitor with a higher affinity to BTK than ibrutinib. In the phase III ASPEN trial, 201 patients with treatment naïve or relapsed/refractory WM were randomized 1:1 to receive either zanubrutinib or ibrutinib. All patients had a MYD88 (L265P) mutation and 26% had a CXCR4 mutation. There was no statistical difference in VGPR between the zanubrutinib and ibrutinib groups (28% vs. 19%; *P* = .09).⁵¹ The 42-month PFS rate for zanubrutinib was 78% and for ibrutinib was 70% with a HR 0.63 (95% CI 0.36-1.12).⁵² Zanubrutinib induced higher VGPR (21% vs. 10%) and 42-month PFS rates (73% vs. 49%) than ibrutinib in patients with CXCR4 mutations. The ASPEN safety data comparing zanubrutinib monotherapy showed a decrease in the incidence of atrial fibrillation (4% vs. 17%) and a lower incidence in most non-hematologic adverse events (AEs) compared with ibrutinib. The incidence of hematologic AEs was similar except for neutropenia, in which zanubrutinib was associated with a twofold likelihood of any grade (29% vs. 13%) and grade ≥3 (20% vs. 8%) neutropenia compared to ibrutinib. A larger proportion of patients received granulocyte colony-

stimulating factor with zanubrutinib compared to ibrutinib.⁵¹ The NCCN Panel has included zanubrutinib as a Preferred Regimen for Primary Therapy (category 1). [...]

[...] Therapy for Previously Treated WM

Many patients inevitably experience relapse after initial therapy and require further treatment. According to the NCCN Guidelines, administering the same regimen used for primary treatment is reasonable as therapy for relapsed disease, especially if the regimen was well-tolerated and the patient had a prolonged response. The panel notes that caution should be used when re-treating with myelosuppressive regimens due to cumulative toxicities. **For patients with remissions lasting less than 24 months or who show progressive disease/resistance to a first-line regimen, second-line treatment may include agents of a different class of drugs, either alone or in combination.** In addition, it is important to avoid exposure to stem cell damaging agents, such as an alkylator or nucleoside analogs, in patients who are candidates for autologous SCT. Regimens that are not toxic to stem cells must be offered, especially if stem cells have not previously been harvested. All regimens listed under primary treatment options are effective options for consideration in patients with previously treated WM.

Therapy for previously treated WM/LPL (Waldenström Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma)
Preferred Regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustin/Rituximab • Ibrutinib ± Rituximab (Kategorie 1) • Rituximab/Cyclophosphamid/Dexamethason • Zanubrutinib (Kategorie 1)

Za-

zanubrutinib: Based on the phase III ASPEN trial results, that included relapsed/refractory WM (trial details listed under Primary Therapy for WM/LPL). The NCCN Panel has included zanubrutinib as one of the Preferred Regimens for Therapy for Previously Treated WM/LPL (category 1)

UpToDate, Ansell et al., Treatment and prognosis of Waldenströmmacroglobulinemia, Literature review current through: Sep 2024.

CHOICE OF INITIAL THERAPY

For most patients with treatment-naïve, symptomatic WM, we prefer bendamustine plus rituximab (BR) rather than other chemotherapy regimens or a Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor, as BR is an effective option that can be given over a short, defined course (four to six months) with an acceptable toxicity profile. Continuous therapy with a BTK inhibitor is an appropriate alternative for older adults and for others who are not eligible for or do not want systemic chemotherapy.

BTK inhibitors (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib) – A BTK inhibitor is an appropriate alternative for older patients and for others who are not eligible for or do not want systemic chemotherapy. BTK inhibitors are highly effective oral medications given until disease progression or unacceptable toxicity. While toxicity is greatest in the first six months of treatment, it continues for the duration of therapy. Important toxicities include bleeding, cardiac arrhythmias, and hypertension. Other toxicities include fatigue, rash, infections, and myalgia/arthralgia.

Zanubrutinib is our preferred option for older patients and for others who are not eligible for or do not want systemic chemotherapy. It is a highly effective, oral therapy for WM. When compared with ibrutinib zanubrutinib appears to be more effective and better tolerated. Zanubrutinib is also effective and well-tolerated in patients intolerant of ibrutinib or acalabrutinib.

TREATMENT OF RELAPSED OR REFRACTORY DISEASE

Treatment options for patients with relapsed or refractory disease depend on the initial therapy given and the timing of progression. In general, it is not necessary to restart therapy based on monoclonal protein elevations alone in patients who have previously achieved a major response to therapy; rather, the criteria for reinitiation of therapy are similar to those used in newly diagnosed patients and include recurrence of symptoms and cytopenias. Similarly, for patients treated with a BTK inhibitor, it is reasonable to continue therapy despite a rise in monoclonal protein levels as long as the patient is demonstrating a clinical benefit and the therapy is well-tolerated. **Relapsed or refractory disease**

must be distinguished from histologic transformation, which requires a different treatment approach.

Experts differ in their approach to the management of relapsed or refractory disease, and there have been no randomized trials to guide therapy. The following approach is based on a review of the existing data, clinical experience, and observations:

- **For symptomatic patients relapsing more than three years following initial systemic chemotherapy (eg, bendamustine plus rituximab [BR]), we repeat the original treatment. With such an approach, patients may respond almost equally well as they did the first time. A Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor is an acceptable alternative for older patients and for others who are no longer eligible for or do not want systemic chemotherapy. (See 'Bendamustine plus rituximab' above.)**
- **For symptomatic patients relapsing less than three years after systemic chemotherapy, we suggest a BTK inhibitor. BTK inhibitors are highly effective and well-tolerated treatments. (See 'Bruton tyrosine kinase inhibitors' above.)**

For symptomatic patients with WM progression despite initial therapy with a BTK inhibitor, we offer systemic chemotherapy as given for previously untreated disease. If the patient is not able to tolerate systemic chemotherapy, we usually offer off-label treatment with venetoclax or a next generation BTK inhibitor (eg, pirtobrutinib) as used for multiply relapsed WM, although data on this approach are limited.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es wurde keine neue direkt vergleichende Studie eingereicht, sondern nur eine neue Auswertung (=finaler Datenschnitt) der pivotalen Studie, die Zanubrutinib mit Ibrutinib vergleicht. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht, so kann nur von einer Nicht-Überlegenheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib ausgegangen werden.

Bezüglich VGPR oder CR bei MYD88^{MUT} MW Patienten (TN und/oder r/r) konnte keine Überlegenheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib beobachtet werden.

In der Studie war der Grossteil der eingeschlossenen Patienten rezidiv/refraktär gewesen mit 1-3 Vortherapien. Allerdings wird in der Studie nicht angegeben wie lange die letzte Therapie bis zur Remission zurücklag.

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Zanubrutinib und Ibrutinib im finalen Datenschnitt (mediane Behandlungsdauer: 42.8 Monate) der ASPEN-Studie ist vergleichbar mit dem vorangehenden Datenschnitt (mediane Behandlungsdauer: 18.8 Monate).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die zusätzlich eingereichten Langzeitdaten sind mit den Daten aus dem früheren Datenschnitt vergleichbar und es traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

In den Onkopedia Leitlinien wird BRUKINSA in der Primärtherapie nur bei Patienten, die nicht für eine Immunchemotherapie in Frage kommen und einen reduzierten Allgemeinzustand aufweisen, empfohlen. Bei refraktären Patienten/Patientinnen wird BRUKINSA bei allen Patientengruppen empfohlen.

In den NCCN Guidelines wird BRUKINSA bei allen vorbehandelten MW Patienten empfohlen.

In UptoDate wird bei rezidiven Patienten, die eine Remissionsdauer <3 Jahren nach systemischer Chemotherapie oder einer Remissionsdauer >3 Jahre und nicht für eine weitere Chemotherapie in Frage kommen oder älter sind eine BRUKINSA Therapie empfohlen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

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

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

BRUKINSA wird in der Dosisstärke 80 mg in Packungen zu 120 Stk angeboten. Gemäss Fachinformation beträgt die übliche Dosis 320 mg täglich zur Einnahme, entweder einmal (4 Kapseln) oder zweimal täglich (je zwei Kapseln morgens und abends). Diese Packung ermöglicht eine Behandlung für 30 Tage.

Bei Nebenwirkungen kann die Dosis bis auf 80 mg/d gesenkt werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA – EPAR Public Assessment Report (16. September 2021)

Overall, clinically meaningful results have been shown. Efficacy and safety of zanubrutinib are considered established. Zanubrutinib offers another treatment option in the armamentarium for patients with WM, which is highly welcomed, especially in older patients with cardio-vascular comorbidity.

Efficacy has been established, while the safety profile is considered superior in the context of derogations from market exclusivity. The majority of AEs observed are manageable in the clinical setting. The B/R balance is therefore positive.

FDA – Multi-Discipline Review (January 2022)

In summary, the totality of the evidence from Cohort 1 (MYD88MUT) and Cohort 2 (MYD88WT) in the Study BGB-3111-302, supports a positive benefit-risk assessment for granting regular approval of zanubrutinib for the treatment of adult patients with Waldenström's Macroglobulinemia. The approval is consistent with the original approval for ibrutinib in January 2015. Ibrutinib was granted regular approval based on Major response rates in a single arm trial in patients with Waldenström's Macroglobulinemia. Several Postmarketing commitments (PMCs) will be issued with this application to obtain additional safety and efficacy data in treatment naïve patients with MYD88MUT WM and patients with MYD88 WT (treatment naïve and relapsed/refractory). In addition, racial and ethnic subgroups were underrepresented in the ASPEN study. In Cohort 1, only 4% of patients enrolled were Asian and no Black patients were enrolled; 4% patients were Hispanic or Latino and 15.7% were unknown or not reported ethnicity. In Cohort 2, 27/28 (96%) patients were Caucasian and one (4%) was race "not reported/unknown". A PMC will be issued to obtain additional safety and efficacy data with zanubrutinib in racial and ethnic subgroups with WM.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG – Dossierbewertung Version 1.0 (10. März 2022)

Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist	patientenindividuelle Therapie ^b unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab werden in der Leitlinie sowie der Stellungnahme der Fachgesellschaften zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie empfohlen. Die Wirkstoffe Bortezomib und Rituximab sind, mit Ausnahme der Kombination Ibrutinib + Rituximab, für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. von Leitlinie und Fachgesellschaften empfohlenen Arzneimitteltherapien. Im Rahmen einer klinischen Studie werden Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als geeignete Komparatoren angesehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die Studie ASPEN ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. In der Studie haben alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Ibrutinib als Monotherapie erhalten. Der pU legt weder eine Begründung dazu vor, warum Ibrutinib für die in die Studie ASPEN eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström die patientenindividuelle Therapie darstellt, noch diskutiert er, inwieweit andere,

prinzipiell zur Auswahl stehende Therapieoptionen unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten als patientenindividuelle Therapie nicht vorzuziehen waren [...]

[...] Die vom pU vorgelegte Studie erlaubt daher keinen Vergleich von Zanubrutinib mit einer patientenindividuellen Therapie gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

NICE Guidance Zanubrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia (Stand 19 October 2022)

Zanubrutinib is recommended as an option for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia in adults who have had at least 1 treatment, only if:

- bendamustine plus rituximab is also suitable and*
- the company provides it according to the commercial arrangement.*

The committee was aware that the recommendation would exclude some people for whom the whole marketing authorisation for zanubrutinib applied. It recognised that they would be disappointed by the recommendation. But, based on the evidence available, zanubrutinib is not cost effective as a first-line treatment when chemotherapy is unsuitable, or for people who would have DRC after at least 1 treatment. For second-line use when chemoimmunotherapy is unsuitable, the company did not provide any information on the relevant comparators, or clinical or cost effectiveness. So, the committee was unable to make any recommendation for that population. The committee concluded that the treatment pathway may change for the treatment of Waldenstrom's macroglobulinaemia for people who are able to tolerate chemoimmunotherapy. It may mean that people would be more likely to have the generally better-tolerated DRC as their first-line treatment to preserve the option of zanubrutinib second line. But for some people, the benefits of first-line BR would outweigh the risk of being ineligible for zanubrutinib later. Unfortunately, the pathway when chemoimmunotherapy is unsuitable would be unchanged. Despite these disadvantages, the committee considered that it was not possible to make a different recommendation. It concluded that zanubrutinib could only be recommended for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia in adults who have had at least 1 treatment, but only when BR is also suitable.

SMC – Stand 07. November 2022

zanubrutinib (Brukinsa®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.

In a phase III study, there was no significant difference between zanubrutinib and a first-generation Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor in the rates of patients achieving a complete response or very good partial response.

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.

This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

NCPE – Stand 16. November 2021

Indication: Monotherapy for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinaemia who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy

*A full HTA is not recommended. The NCPE recommends that zanubrutinib (Brukinsa®) not be considered for reimbursement at the submitted price**

**This recommendation should be considered while also having regard to the criteria specified in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods Act) 2013*

The HSE has approved reimbursement following confidential price negotiations May 2022.

HAS – Stand 30. November 2023

Avis favorable au remboursement uniquement « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur ».

Avis défavorable au remboursement « en monothérapie pour le traitement en première intention de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) inéligibles à une chimio-immunothérapie »

Compte tenu de l'insuffisance des données d'efficacité disponibles chez les patients naïfs, BRUKINSA (zanubrutinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie, en 1ère ligne chez les patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström inéligibles à une chimio-immunothérapie.

Au regard des caractéristiques des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström, à savoir des patients âgés à risque ou atteints de comorbidités cardiaques, du besoin médical partiellement couvert notamment par un autre inhibiteur de BTK, IMBRUVICA (ibrutinib) dont le profil de tolérance comporte un risque de toxicité cardiaque, et de l'importance de disposer d'une alternative thérapeutique avec un moindre signal de toxicité cardiovasculaire dans cette maladie rare, BRUKINSA (zanubrutinib) a une place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie chez les patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Les données d'efficacité disponibles ne permettent pas de hiérarchiser l'utilisation des deux inhibiteurs de BTK, ibrutinib et zanubrutinib.

Le service médical rendu par BRUKINSA (zanubrutinib) est **faible** uniquement dans l'indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur ».

Le service médical rendu par BRUKINSA (zanubrutinib) est **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « en monothérapie en première intention pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) inéligibles à une chimio-immunothérapie »

En monothérapie, en première intention, chez les patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) inéligibles à une chimio immunothérapie: **Sans objet**.

TLV – FASS Text Stand 15. November 2023

Die BRUKINSA-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström Makroglobulinämie (WM), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder für die Erstlinienbehandlung von Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind.

Die BRUKINSA-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Marginalzonen-Lymphom (MZL), die zuvor mindestens eine Anti-CD20-basierte Therapie erhalten haben.

Die BRUKINSA-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

BRUKINSA in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL), die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben.

Die Erstattung erfolgt nur für erwachsene Patienten für 1) die Behandlung in einer Monotherapie mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, 2) die Behandlung in einer Monotherapie mit zuvor unbehandelter CLL mit unmutiertem IGHV und 3) die Behandlung in einer Monotherapie von Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Australien – Stand 11. August 2022

The efficacy results however for zanubrutinib alone are numerically greater but of the same order of magnitude as those accepted for ibrutinib for its initial registration for use in WM. If considered in isolation of the comparator arm of the study, taking into account the rarity of the condition and the clinical value of alternatives to ibrutinib there may be a place for zanubrutinib in the landscape of WM treatment. In correspondence dated 28 June 2021 the sponsor provided the Delegate with a copy of the NCCN guidelines V1.2022;20 dated 26 June 2021 that include zanubrutinib as an option in the WM treatment algorithm, suggesting clinical acceptance in this setting.

If a decision were taken to register zanubrutinib for the proposed indications, the following conditions of registration would be imposed. The sponsor should be aware additional conditions of registration may be imposed, subject to the advice of the ACM.

Kanada – Stand December 2021

The CADTH pCODR Expert Review Committee (pERC) recommends that zanubrutinib be reimbursed for the treatment of patients with relapsed or refractory (R/R) Waldenström macroglobulinemia (WM) only if the conditions listed in Table 1 are met.

Table 1: Reimbursement Conditions and Reasons

Reimbursement condition	Reason
Initiation	
1. Treatment with zanubrutinib should only be initiated in adult patients who have R/R WM and meet all of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> 1.1. Received at least 1 prior line of therapy 1.2. Meet at least 1 criterion for treatment according to IWWM consensus panel criteria 	Evidence from the ASPEN trial showed that zanubrutinib had similar efficacy for CR/VGPR when compared to ibrutinib (i.e., lack of demonstrated superiority or noninferiority) among adult patients with R/R WM who had received at least 1 prior line of therapy and met at least 1 of the established criteria for requiring treatment.
2. Patients must have an ECOG PS \leq 2.	The CADTH review identified no evidence to demonstrate a benefit of zanubrutinib in patients with ECOG PS > 2 at baseline as these patients were not enrolled in the ASPEN trial.
3. Patients must not have any of the following: <ul style="list-style-type: none"> 3.1. Prior exposure to a BTK inhibitor 3.2. Disease transformation 	The CADTH review identified no evidence to demonstrate a benefit of zanubrutinib in patients with prior exposure to a BTK inhibitor or disease transformation, as these patients were not enrolled in the ASPEN trial.
Renewal	
4. Renewal of zanubrutinib should be based on the following assessments: <ul style="list-style-type: none"> 4.1. Blood work should be performed monthly at the beginning of treatment and then can be performed less frequently at the discretion of the treating physician 4.2. Imaging at baseline; and for patients with extramedullary disease, imaging should be at the discretion of the treating physician 	<p>This condition reflects the type of assessments that were performed in the ASPEN trial to assess patients' response to zanubrutinib.</p> <p>In the ASPEN trial, blood work was performed every 28 days until cycle 12, and every 3 cycles thereafter. This bloodwork schedule was considered more frequent compared to that used for other BTK inhibitors. Blood work should be performed monthly at the beginning of treatment and then can be performed less frequently at the discretion of the treating physician.</p> <p>Imaging should be performed at baseline for all patients as per the ASPEN trial; however, for patients with extramedullary disease, the frequency of imaging used in the trial (i.e., every 3 cycles until cycle 12; thereafter every 6 cycles) was considered unnecessary based on Canadian clinical practice, and therefore imaging should be performed at the discretion of the treating physician.</p>
Discontinuation	
5. Treatment with zanubrutinib should be discontinued upon the occurrence of any of the following: <ul style="list-style-type: none"> 5.1. Progression of disease according to IWWM response assessment criteria 5.2. Unacceptable toxicity 	The CADTH review identified no evidence that continuing treatment with zanubrutinib in patients whose disease has progressed is effective.

Reimbursement condition	Reason
Prescribing	
6. Zanubrutinib should only be prescribed by a clinician with expertise and experience in the treatment of WM and monitoring of therapy. As an oral therapy, zanubrutinib would likely be provided in an outpatient clinic.	To ensure that zanubrutinib is prescribed only for appropriate patients and adverse effects are managed in an optimized and timely manner.
Pricing	
7. Zanubrutinib should be negotiated so that it does not exceed the drug program cost of treatment with the least costly comparator reimbursed for the treatment of R/R WM.	There is insufficient evidence to justify a cost premium for zanubrutinib over the least expensive comparator reimbursed for R/R WM. This is due to the absence of direct head-to-head evidence and methodological limitations associated with the indirect comparison. Given that zanubrutinib is given until disease progression rather than for a fixed period, this would require price reductions of more than 93% to ensure lifetime drug costs were equal.
Feasibility of adoption	
8. The feasibility of adoption of zanubrutinib must be addressed.	At the submitted price, the magnitude of uncertainty in the budget impact must be addressed to ensure the feasibility of adoption, given the difference between the sponsor's estimate and CADTH's estimate.

BTK = Bruton tyrosine kinase; CNS = central nervous system CR = complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IWWM = International Workshop on Waldenström macroglobulinemia; PS = performance status; VGPR = very good partial response; R/R = relapsed/refractory; WM = Waldenström macroglobulinemia.

Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz sind sowohl Chlorambucil (LEUKERAN), Cladribin (LITAK, 2L) und Ibrutinib (IMBRUVICA) zur Behandlung des MW zugelassen. LEUKERAN und IMBRUVICA werden in dieser Indikation auch vergütet. Zudem gibt es verschiedene weitere Chemotherapie-Regime, welche in dieser Indikation empfohlen werden. Von den empfohlenen Therapieoptionen (Zanubrutinib, Ibrutinib, Rituximab, BR, DRC, BDR, VR) ist aktuell nur Zanubrutinib und Ibrutinib zugelassen und vergütet.

Mit der aktuellen Limitierung von Zanubrutinib sollte die Vergütung der Therapie auf die Patienten mit dem höchsten Bedarf eingeschränkt werden, da mit Zanubrutinib kein Wirksamkeitsnachweis versus den anderen Alternativtherapien vorliegt und die Behandlung jedoch eine lange Therapiedauer und somit auch hohe anfallende Kosten mit sich zieht.

Es besteht nach wie vor ein medizinischer Bedarf für rezidiv/refraktäre MW Patienten.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der medizinische Bedarf für weitere Therapien in der Schweiz für rezidiv/refraktäre Patienten ist vorhanden. Die Guidelines haben den Platz von BRUKINSA in dieser Patientenpopulation weiter definiert und angepasst. Es liegen aber immer noch keine Wirksamkeitsnachweise von Zanubrutinib gegenüber den Alternativtherapien vor. Statistisch signifikante Daten zu einem klinischen Mehrwert von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib fehlen weiterhin.

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) in der Hauptindikation «2L+ CLL» für BRUKINSA/120 Stk/80 mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	Dosisstärke [mg]	Packungsgrösse [Stk]	FAP [Fr.] per 01.07.2025	Dosierung	Dosis [mg/d] oder [mg/Zyklus]	Anzahl Packungen	Kosten pro Packungsgrösse	Kosten pro Monat [Fr.]
Kosten pro Monat									
BRUKINSA (Zanubrutinib)	Kaps 80 mg, Fl 120 Stk	80.00	120.00	4'473.26	4 x 80 mg/d	320.00	1.00	4'473.26	4'535.39

CALQUENCE (Acalabrutinib)	Kps 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 (Ibrutinib)	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 Auf- dosierung)	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 (=1.79*500)	6.00	6'938.70	
TQV-Preis pro Monat									
TTK									
TQV-Preis BRUKINSA Kaps 80 mg, FI 120 Stk (FAP)									

- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Nebenindikation «Morbus Waldenström» für BRUKINSA/120 Stk./80 mg:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	TTK [Fr.]
BRUKINSA (Zanubrutinib)	120 Stk. / 80 mg	4'473.26	320 mg pro Tag	149.11
IMBRUVICA (Ibrutinib)	28 Stk. / 420 mg	4'232.57	420 mg pro Tag	151.16
			TQV-Niveau	151.16
			TQV Preis	4'534.90

- 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, 120 Stk	Fr. 4'617.08

- Bei Arzneimitteln mit mehreren unterschiedlichen Indikationen wird für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit die Hauptindikation berücksichtigt. Das BAG hat die Möglichkeit, für weitere Indikationen Auflagen und Bedingungen festzulegen, damit das Arzneimittel auch in diesen Indikationen das Kriterium der Wirtschaftlichkeit erfüllt.

Die Wirtschaftlichkeit der beantragten Nebenindikation wird mittels TQV bestimmt, ohne Berücksichtigung des APV.

Der Preis der Nebenindikation ist höher als der Preis in der Hauptindikation. Es gilt der wirtschaftliche Preis der Hauptindikation.

- APV und TQV der Hauptindikation werden je hälftig gewichtet,

	APV	TQV aus HI	Wirtschaftlicher Preis
Kaps, 80 mg, 120 Stk	Fr. 4'617.08	Fr. 3'960.62	Fr. 4'288.85

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Kapseln, 80 mg, 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.