

# Zanubrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A22-130

Version: 1.0

Stand: 10.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1522

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Zanubrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

15.12.2022

## **Interne Projektnummer**

A22-130

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Christa Knebel.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christian Siebel
- Christiane Balg
- Benjamin Becker
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Regine Potthast

### **Schlagwörter**

Zanubrutinib, Leukämie – B-Zell – chronische, Nutzenbewertung, NCT03336333

### **Keywords**

Zanubrutinib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT03336333

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Zanubrutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Eine Zanubrutinib-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Zanubrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abbildungsverzeichnis .....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.19
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.21
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.21
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.21
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.38
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.38
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.40
I 4.3 Ergebnisse .....	I.42
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.49
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.53
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.53
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.58
I 6 Literatur .....	I.62
I Anhang A Suchstrategien.....	I.65
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.66
I Anhang B.1 Gesamtüberleben .....	I.66
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.66
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	I.72
I Anhang B.4 Nebenwirkungen .....	I.75
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.82
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.88

**I Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib.....	I.9
Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.17
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib.....	I.19
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab.....	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab .....	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab.....	I.24
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab .....	I.29
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (relevante Teilpopulation).....	I.31
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab.....	I.34
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab .....	I.36
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab.....	I.39
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab .....	I.41
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab.....	I.43
Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab.....	I.50
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab.....	I.54
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab .....	I.59
Tabelle 18: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.61
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab.....	I.82

Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab.....	I.84
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab .....	I.85
Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab .....	I.86

**I      Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.66
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.66
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ- C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.67
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ- C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Effektmodifikation Geschlecht) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.67
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.68
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.68
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Effektmodifikation Alter) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.69
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.69
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.70
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.70
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.71
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.71
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	I.72

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt physische Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.72
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.73
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.73
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Effektmodifikation Geschlecht) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.74
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.74
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.75
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.75
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.76
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.76
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Blutungen (UEs) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.77
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Blutungen (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.77
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.78
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.78
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.79
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (UEs) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.79
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (UEs) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.80
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.80
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022 .....	1.81



Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des  
Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022..... I.81

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
17p-Deletion	Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17
CD	Cluster of Differentiation
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Zanubrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2022 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder FCR <sup>c, d</sup> oder <b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab<sup>d, e</sup></b> oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab <sup>d, e</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und &lt; 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten eine Therapie mit FCR geeignet ist</p> <p>d. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region.</p> <p>e. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie &lt; 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Bendamustin + Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Diese Option stellt eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren dar, für die außerdem eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) nicht geeignet ist. Hierzu zählen gemäß G-BA Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahren sowie  $< 65$  Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Studienpool und Studiendesign**

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie SEQUOIA. Hierbei handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)-20-positiver CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL). Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 2$  sowie eine adäquate Knochenmarksfunktion und Organfunktion aufweisen. Zudem durfte bei den Patientinnen und Patienten keine klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass eine Therapie mit FCR für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet ist. Dies war gemäß Studienprotokoll der Fall, wenn die Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre alt waren oder, sofern jünger, mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Cumulative-Illness-Rating-Scale(CIRS)-Wert  $> 6$
- Kreatinin-Clearance  $< 70$  ml/min
- Vorgeschichte einer schweren Infektion oder multipler Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre

In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten wurden einer von 4 Kohorten zugewiesen. Der aktiv kontrollierte Teil der Studie umfasst die Kohorten 1 und 1a, in die Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) eingeschlossen wurden. Die Kohorte 1a umfasst dabei ausschließlich Patientinnen und Patienten aus chinesischen Studienzentren. In den beiden 1-armigen Kohorten 2 und 3 sind Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion (Kohorte 2) bzw. mit 17p-

Deletion oder einer TP53-Mutation (Kohorte 3) eingeschlossen. Ab Protokoll-Version 5 wurden in die Kohorte 3 auch Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten erhielten Zanubrutinib (Kohorte 2) bzw. eine Kombinationstherapie aus Zanubrutinib mit Venetoclax (Kohorte 3).

Der pU zieht für die Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Patientinnen und Patienten der aktiv kontrollierten Kohorte 1 zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab für die Nutzenbewertung heran (weitere Erläuterung siehe Abschnitt unten). In die Kohorte 1 der Studie wurden insgesamt 479 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Zanubrutinib (N = 241) oder Bendamustin + Rituximab (N = 238) zugeteilt.

Die Behandlung mit Zanubrutinib im Interventionsarm der Kohorte 1 erfolgte als orale 2-mal tägliche Gabe von 160 mg und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation.

Bendamustin und Rituximab wurden im Vergleichsarm der Kohorte 1 jeweils maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage) verabreicht. Zur Anwendung von Bendamustin in einer Kombinationstherapie mit Rituximab liegen keine konkreten Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen vor. Die Anwendung in der Studie SEQUOIA entspricht jedoch dem Vorgehen der zur Kombination von Bendamustin und Rituximab im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien. Die Behandlung mit Rituximab erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation.

Der primäre Endpunkt der Studie SEQUOIA ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen.

#### ***Relevanz der 4 Kohorten der Studie SEQUOIA für die vorliegende Nutzenbewertung***

Der pU zieht ausschließlich die Daten der aktiv kontrollierten Kohorte 1 der Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab für die Nutzenbewertung heran. Die Ergebnisse der Kohorte 1a sowie der Kohorten 2 und 3 berücksichtigt der pU nicht.

Die Kohorte 1a der Studie SEQUOIA umfasst insgesamt 80 Patientinnen und Patienten ausschließlich chinesischer Studienzentren, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Zanubrutinib und Bendamustin + Rituximab randomisiert wurden. Die Nichtberücksichtigung der Ergebnisse dieser Kohorte für die Ableitung des Zusatznutzens begründet der pU mit der fehlenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1a stellen eine relevante Teilpopulation der Studie SEQUOIA für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Der Anteil der 80 Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1a an der Gesamtanzahl der Kohorten 1 und 1a (559 Patientinnen und Patienten) liegt bei lediglich 14 %.

Daher wird davon ausgegangen, dass die Kohorte 1a keinen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat. Die Nichtberücksichtigung der Kohorte 1a bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher ohne Konsequenzen.

Die Kohorten 2 und 3 sind für einen Vergleich von Zanubrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant, da sie keine Kontrollgruppe umfassen sowie, in Kohorte 3, eine Kombinationstherapie aus Zanubrutinib mit Venetoclax untersucht wurde.

### ***Vom pU vorgelegte Teilpopulation***

Für den Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und  $\geq 65$  Jahren sowie der Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und  $< 65$  Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist, relevant. Gemäß G-BA werden als genetische Risikofaktoren eine 17p-Deletion, eine Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) sowie ein unmutierter Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region(IGHV)-Status angesehen.

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 vor, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen. Diese Teilpopulation umfasst 104 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 106 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

### ***Datenschnitte***

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 07.03.2022 herangezogen. Der pU legt zu diesem Datenschnitt für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen in Modul 4 A vor.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SEQUOIA als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien als hoch bewertet. Für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem offenen Studiendesign.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der großen Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen Interventionsarm und Vergleichsarm sowie des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Zudem liegen bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), schweren

unerwünschten Ereignissen (UEs) und spezifischen UEs unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

##### *Fatigue, Schmerzen, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation*

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

##### *Übelkeit und Erbrechen*

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

##### *Appetitverlust*

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für den Endpunkt Appetitverlust ergibt sich bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30*

#### *Allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion*

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### *Rollenfunktion*

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

#### *Kognitive Funktion*

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich für den Endpunkt kognitive Funktion hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

### ***Nebenwirkungen***

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate abbildet.

#### *SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.



### *Blutungen (UEs)*

Für den Endpunkt Blutungen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

### *Blutungen (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Blutungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Herzerkrankungen (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

### *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Weitere spezifische UEs*

#### *Obstipation (UEs), Übelkeit (UEs), Fieber (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Obstipation (UEs), Übelkeit (UEs), Fieber (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Daten für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren vor, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt sowie für Patientinnen und Patienten mit genetischen Risikofaktoren liegen keine Daten vor.

In der Gesamtschau zeigen sich für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist sowohl positive als auch negative Effekte von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Die Vorteile ergeben sich insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit Anhaltspunkten für einen geringeren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes. Bei den Gesamtraten der schwerwiegenden sowie der schweren UEs ist das Ausmaß jeweils erheblich. Darüber hinaus zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich. Für die patientenberichteten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab für einzelne Symptom- und Funktionsskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) (teilweise nur für Subgruppen) mit beträchtlichem und geringem Ausmaß. Dem stehen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit Ausmaß gering in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur für Frauen) sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit Ausmaß beträchtlich in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber.

Insgesamt gründet sich in der vorliegenden Situation der Zusatznutzen somit maßgeblich auf Vorteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Die zugrunde liegenden Auswertungen bilden dabei aufgrund der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten nur etwa die ersten 8 Monate der Studie ab. Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die einen Vergleich über einen ca. 4-mal längeren Beobachtungszeitraum ermöglichen, zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede nur in wenigen Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (teilweise nur für Subgruppen). Daraus lässt sich somit nicht ableiten, dass die Vorteile von Zanubrutinib auch über die ersten 8 Monate hinaus mit

erheblichen Ausmaß bestehen. In dieser spezifischen Datensituation ist daher eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine genetischen Risikofaktoren aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab.

Für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt sowie für Patientinnen und Patienten mit genetischen Risikofaktoren ist aufgrund fehlender Daten ein Zusatznutzen von Zanubrutinib nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Zanubrutinib.

Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder FCR <sup>c, d</sup> oder <b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab<sup>d, e</sup></b> oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab <sup>d, e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li> <li>▪ alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und &lt; 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten eine Therapie mit FCR geeignet ist</p> <p>d. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region.</p> <p>e. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie &lt; 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder FCR <sup>c, d</sup> oder <b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab<sup>d, e</sup></b> oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab <sup>d, e</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und &lt; 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten eine Therapie mit FCR geeignet ist</p> <p>d. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region.</p> <p>e. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie &lt; 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Bendamustin + Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Diese Option stellt eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren dar, für die außerdem eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) nicht geeignet ist. Hierzu zählen gemäß G-BA Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren sowie

< 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Zanubrutinib (Stand zum 19.10.2022)
- bibliografische Recherche zu Zanubrutinib (letzte Suche am 20.10.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Zanubrutinib (letzte Suche am 19.10.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Zanubrutinib (letzte Suche am 19.10.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Zanubrutinib (letzte Suche am 21.12.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
BGB-3111-304 (SEQUOIA <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

#### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
SEQUOIA	RCT (teilweise randomisiert) <sup>b</sup> , offen, parallel	Erwachsene mit nicht vorbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL oder SLL <sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für die eine FCR-Therapie ungeeignet ist<sup>d</sup></li> <li>▪ ECOG-PS ≤ 2</li> <li>▪ Lebenserwartung von ≥ 6 Monaten</li> </ul>	<u>Kohorte 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zanubrutinib (N = 241)</li> <li>▪ Bendamustin + Rituximab (N = 238)</li> </ul> <u>Kohorte 1a<sup>e</sup>:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zanubrutinib (N = 40)</li> <li>▪ Bendamustin + Rituximab (N = 40)</li> </ul> <u>nicht randomisierte Kohorten<sup>f</sup>:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kohorte 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zanubrutinib (N = 111)</li> </ul> </li> <li>▪ Kohorte 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zanubrutinib + Venetoclax (N = k. A.)<sup>g</sup></li> </ul> </li> </ul> davon relevante Teilpopulation der Kohorte 1 <sup>h</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zanubrutinib (n = 104)</li> <li>▪ Bendamustin + Rituximab (n = 106)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: ≤ 35 Tage</li> <li>▪ Behandlung<sup>i</sup>: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder Ende der Studie</li> <li>▪ Beobachtung<sup>j</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie</li> </ul>	153 Zentren in: Australien, Belgien, China, Frankreich, Italien, Neuseeland, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich  10/2017–laufend  Datenschnitte (Interimsanalysen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 07.05.2021<sup>k</sup></li> <li>▪ 07.09.2021<sup>l</sup></li> <li>▪ 07.03.2022<sup>m</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ primär: PFS (ICR)</li> <li>▪ sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</li> </ul>



Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Studie umfasst 4 Kohorten: Kohorte 1 und 1a jeweils mit aktiver Kontrollgruppe und randomisierter Zuteilung der Patientinnen und Patienten, Kohorte 2 und 3 jeweils ohne Kontrollgruppe.</p> <p>c. Diagnose einer CD20-positiven CLL oder SLL und Behandlungsbedürftigkeit gemäß IWCLL-Kriterien [6]</p> <p>d. Definiert als <math>\geq 65</math> Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung oder 18 bis 64 Jahre und Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ CIRS-Wert <math>&gt; 6</math> (ein CIRS-Wert zu Studienbeginn ist nicht erforderlich, falls mindestens 1 der beiden nachfolgenden Kriterien erfüllt ist)</li> <li>▫ Kreatinin-Clearance <math>&lt; 70</math> ml/min</li> <li>▫ Vorgeschichte schwerer oder multipler Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre</li> </ul> <p>e. Die Kohorte 1a umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten aus chinesischen Studienzentren. Zu dieser Kohorte liegen für die vorliegende Nutzenbewertung keine Auswertungen vor. Dies bleibt für die Bewertung ohne Konsequenz (siehe nachfolgenden Text zur Erläuterung). Die Kohorte 1a wird in den nachfolgenden Tabellen daher nicht mehr separat dargestellt.</p> <p>f. Beide Kohorten sind für die Bewertung nicht relevant und werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. für die Kohorte 3 liegen keine Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor (geplant: 110 Patientinnen und Patienten)</p> <p>h. umfasst Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 ohne genetische Risikofaktoren</p> <p>i. Im Vergleichsarm (Bendamustin + Rituximab) war die Behandlung auf maximal 6 Zyklen begrenzt.</p> <p>j. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>k. prädefinierte Interimsanalyse des PFS nach 107 Ereignissen in Kohorte 1 (geplant nach etwa 86 Ereignissen in Kohorte 1)</p> <p>l. Prädefinierte Interimsanalyse für das Gesamtüberleben zum erwarteten Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (geplant nach 118 PFS-Ereignissen in Kohorte 1). Die finale Analyse des PFS wurde nicht durchgeführt, da die Überlegenheit für den Endpunkt PFS bereits in der Interimsanalyse vom 07.05.2021 gezeigt wurde.</p> <p>m. Follow-up Auswertungen für das Gesamtüberleben; durchgeführt aufgrund einer Anforderung der FDA zur Unterstützung des Zulassungsantrags</p> <p>CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FDA: Food and Drug Administration; ICR: Independent Central Review; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich <sup>a</sup>
SEQUOIA	<u>Zanubrutinib</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 160 mg 2-mal täglich, oral<sup>b</sup></li> </ul>	<u>Bendamustin</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 90 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v. an Tag 1 und 2 des Zyklus, über 6 Zyklen à 28 Tage</li> </ul> + <u>Rituximab</u> i. v., über 6 Zyklen à 28 Tage <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zyklus 1: an Tag 0, 375 mg/m<sup>2</sup> KOF</li> <li>▪ Zyklus 2 bis 6: an Tag 1, 500 mg/m<sup>2</sup> KOF</li> </ul>
	<b>Therapieanpassung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zanubrutinib: Therapieunterbrechung bei Toxizität<sup>c</sup>; maximal 2 Dosisreduktionen ab dem 2. Auftreten von schweren Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) gemäß Fachinformation [7]               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ jeweils Halbierung der Dosis</li> <li>▫ Abbruch der Studienmedikation bei wiederkehrendem schwerem Ereignis unter minimaler Dosis<sup>d</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Bendamustin: nach der 1. Unterbrechung wegen Zytopenie ≥ Grad 3 und / oder aktiver Infektion an Tag 1 eines Zyklus Verschiebung des nächsten Zyklus und Reduktion auf 70 mg/m<sup>2</sup> KOF in weiteren Zyklen, nach der 2. Unterbrechung Reduktion auf 50 mg/m<sup>2</sup> KOF. Abbruch der Studienmedikation nach dem 3. Auftreten<sup>e</sup></li> <li>▪ Rituximab: Dosisreduktion nicht erlaubt<sup>e</sup></li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorangegangene systemische Therapie für CLL / SLL<sup>f</sup> sowie jegliche Krebstherapie für CLL/SLL (Zytostatika, Biologika, Immuntherapie) während der Studienbehandlung</li> <li>▪ Einnahme von Kortikosteroiden während der Studie<sup>g</sup></li> <li>▪ große operative Eingriffe innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</li> <li>▪ Impfung mit einem Lebendvakzin innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ andauernde, erforderliche Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor oder –Induktor<sup>h</sup></li> </ul>	
	<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren</li> <li>▪ kurzzeitige oder intermittierende Einnahme von Kortikosteroiden<sup>i</sup></li> <li>▪ unterstützende Behandlung zur Symptomreduktion gemäß Therapiestandard und lokaler Leitlinien</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich <sup>a</sup>
	<p>a. Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung im Vergleichsarm erhielten, hatten die Möglichkeit, nach Krankheitsprogression (bestätigt durch ein ICR), in den Zanubrutinib-Arm zu wechseln. Insgesamt hatten 9 Patientinnen und Patienten (8,5 %) im Vergleichsarm (N = 106) bis zum Datenschnitt vom 07.03.2022 in den Zanubrutinib-Arm gewechselt.</p> <p>b. bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder bis zum Ende der Studie</p> <p>c. Wiederaufnahme der Behandlung, sobald die Toxizität auf Grad <math>\leq 1</math> oder zum Ausgangswert abgeklungen ist</p> <p>d. Über die Vorgaben der Fachinformation hinaus sollte bei Blutungen Grad <math>\geq 3</math>, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, die Behandlung mit Zanubrutinib abgebrochen werden (außer die Ursache der Blutung konnte vollständig behandelt werden und das Risiko einer erneuten Blutung wurde als vertretbar erachtet). Bei intrakraniellen Blutungen sollte die Behandlung mit Zanubrutinib unabhängig vom Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienmedikation abgebrochen werden, wenn das Risiko einer erneuten Blutung als nicht vertretbar eingeschätzt wurde.</p> <p>e. Bei Unterbrechung einer Behandlungskomponente im Vergleichsarm sollte auch die jeweils andere Komponente unterbrochen werden.</p> <p>f. mit Ausnahme eines abgebrochenen Therapieregimes mit einer Dauer von <math>&lt; 2</math> Wochen und <math>&gt; 4</math> Wochen vor der Randomisierung</p> <p>g. Systemische Kortikosteroide müssen mind. 5 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation vollständig abgesetzt werden.</p> <p>h. Falls eine Einnahme von CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren während der Studienbehandlung erforderlich war, sollte eine Dosisanpassung gemäß Fachinformation erfolgen.</p> <p>i. zur Behandlung nicht mit der CLL / SLL in Verbindung stehender Erkrankungen sowie zur Kontrolle oder Vorbeugung von Infusionsreaktionen</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CYP: Cytochrom P450; ICR: Independent Central Review; i. v.; intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom</p>	

Bei der Studie SEQUOIA handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien [6] behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)-20-positiver CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL). Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 2$  sowie eine adäquate Knochenmarksfunktion und Organfunktion aufweisen. Zudem durfte bei den Patientinnen und Patienten keine klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass eine Therapie mit FCR für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet ist. Dies war gemäß Studienprotokoll der Fall, wenn die Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre alt waren oder, sofern jünger, mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Cumulative-Illness-Rating-Scale(CIRS)-Wert > 6
- Kreatinin-Clearance < 70 ml/min
- Vorgeschichte einer schweren Infektion oder multipler Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre

Es ist unklar, ob eine schwere Infektion oder multiple Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn als alleiniges Kriterium ausreichend ist, um eine Nichteignung für eine Therapie mit FCR zu begründen. In den Leitlinien zur Behandlung der CLL werden als Kriterien die körperliche Fitness, das Alter, Begleiterkrankungen (z. B. ein CIRS-Wert > 6) sowie eine Niereninsuffizienz aufgeführt. Ein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens über die Kriterien zur Eignung bzw. Nichteignung einer Therapie mit FCR bei Patientinnen und Patienten mit CLL besteht jedoch nicht [8,9]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die in der Studie angelegten Kriterien ausreichend sind, um eine Patientenpopulation abzubilden, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.

In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten wurden einer von 4 Kohorten zugewiesen. Der aktiv kontrollierte Teil der Studie umfasst die Kohorten 1 und 1a, in die Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) eingeschlossen wurden. Die Kohorte 1a umfasst dabei ausschließlich Patientinnen und Patienten aus chinesischen Studienzentren. In den beiden 1-armigen Kohorten 2 und 3 sind Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion (Kohorte 2) bzw. mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation (Kohorte 3) eingeschlossen. Ab Protokoll-Version 5 wurden in die Kohorte 3 auch Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten erhielten Zanubrutinib (Kohorte 2) bzw. eine Kombinationstherapie aus Zanubrutinib mit Venetoclax (Kohorte 3).

Der pU zieht für die Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Patientinnen und Patienten der aktiv kontrollierten Kohorte 1 zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab für die Nutzenbewertung heran (weitere Erläuterung siehe Abschnitt unten). In die Kohorte 1 der Studie wurden insgesamt 479 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Zanubrutinib (N = 241) oder Bendamustin + Rituximab (N = 238) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Krankheitsstadium (Binet-Stadium C vs. A oder B), Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region(IGHV)-Mutationsstatus (unmutiert vs. mutiert) und Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik).

Die Behandlung mit Zanubrutinib im Interventionsarm der Kohorte 1 erfolgte als orale 2-mal tägliche Gabe von 160 mg und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [7]. Die in der Fachinformation vorgesehene Möglichkeit einer 1-mal täglichen Dosierung von Zanubrutinib (320 mg) bestand in der Studie SEQUOIA nicht. Zudem war in der Studie

entgegen den Vorgaben der Fachinformation bei Auftreten von Blutungen Grad  $\geq 3$ , die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, ein Abbruch der Behandlung mit Zanubrutinib vorgesehen, sofern die Ursache der Blutung nicht vollständig behandelt werden konnte. Die Behandlung mit Zanubrutinib war bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studieneende vorgesehen.

Bendamustin und Rituximab wurden im Vergleichsarm der Kohorte 1 jeweils maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage) verabreicht. Die Patientinnen und Patienten erhielten Bendamustin intravenös in einer Dosierung von 90 mg/m<sup>2</sup>. Zur Anwendung von Bendamustin in einer Kombinationstherapie mit Rituximab liegen keine konkreten Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen vor. So bezieht sich die Fachinformation von Rituximab bspw. insgesamt auf die Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie und nicht explizit auf die Kombination mit Bendamustin [10,11]. Die Anwendung in der Studie SEQUOIA entspricht jedoch dem Vorgehen der zur Kombination von Bendamustin und Rituximab im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien [12-14]. Die Behandlung mit Rituximab erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation [11], wobei unklar ist, ob in allen Behandlungszyklen die Infusion von Rituximab vor der Gabe von Bendamustin erfolgte. Zudem liegen keine Angaben zur Hydratation und Behandlung mit Urikostatika zur Prävention eines Tumorlysesyndroms in der Studie vor. Insgesamt bleiben die beschriebenen Unsicherheiten jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Der primäre Endpunkt der Studie SEQUOIA ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen.

#### **Relevanz der 4 Kohorten der Studie SEQUOIA für die vorliegende Nutzenbewertung**

Der pU zieht ausschließlich die Daten der aktiv kontrollierten Kohorte 1 der Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab für die Nutzenbewertung heran. Die Ergebnisse der Kohorte 1a sowie der Kohorten 2 und 3 berücksichtigt der pU nicht.

Die Kohorte 1a der Studie SEQUOIA umfasst insgesamt 80 Patientinnen und Patienten ausschließlich chinesischer Studienzentren, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Zanubrutinib und Bendamustin + Rituximab randomisiert wurden. Die Nichtberücksichtigung der Ergebnisse dieser Kohorte für die Ableitung des Zusatznutzens begründet der pU mit der fehlenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1a stellen eine relevante Teilpopulation der Studie SEQUOIA für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Der Anteil der 80 Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1a an der Gesamtanzahl der Kohorten 1 und 1a (559 Patientinnen und Patienten) liegt bei lediglich 14 %.

Daher wird davon ausgegangen, dass die Kohorte 1a keinen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat. Die Nichtberücksichtigung der Kohorte 1a bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher ohne Konsequenzen.

Die Ergebnisse zu Kohorte 2 stellt der pU in Modul 4 A ergänzend dar, zu Kohorte 3 liegen keine Ergebnisse vor. Die Kohorten 2 und 3 sind für einen Vergleich von Zanubrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant, da sie keine Kontrollgruppe umfassen sowie, in Kohorte 3, eine Kombinationstherapie aus Zanubrutinib mit Venetoclax untersucht wurde.

### **Vom pU vorgelegte Teilpopulation**

Für den Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und  $\geq 65$  Jahren sowie der Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und  $< 65$  Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist, relevant. Gemäß G-BA werden als genetische Risikofaktoren eine 17p-Deletion, eine Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 vor, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen. Diese Teilpopulation umfasst 104 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 106 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. So ist durch die Einschlusskriterien für Kohorte 1 bereits eine Patientenpopulation abgebildet, für die aufgrund des Alters oder weiterer festgelegter Kriterien eine Therapie mit FCR nicht geeignet war, und die keine 17p-Deletion aufwiesen. Nach Angaben in Modul 4 A betrachtet der pU zudem ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten der Kohorte 1, die keine TP53-Mutation sowie einen unmutierten IGHV-Status aufweisen. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation bildet somit insgesamt die relevante Teilpopulation für den Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab ab.

### **Datenschnitte**

Für die Studie SEQUOIA liegen aktuell 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1: 07.05.2021 (prädefinierte Interimsanalyse des PFS nach 107 Ereignissen in Kohorte 1)
- Datenschnitt 2: 07.09.2021 (prädefinierte Interimsanalyse für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt, der ursprünglich für die finale Analyse des PFS erwartet wurde)

- Datenschnitt 3: 07.03.2022 (Follow-up Daten für das Gesamtüberleben; angeforderter Datenschnitt der Food and Drug Administration)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 07.03.2022 herangezogen. Der pU legt zu diesem Datenschnitt für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen in Modul 4 A vor.

### Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>SEQUOIA</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ bis zur Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	▪ bis zur Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. bis 90 Tage (Bendamustin + Rituximab) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Krankheitsprogression (je nachdem, was später<sup>a</sup> eintrat)<sup>b</sup></li> <li>▪ bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. bis 90 Tage (Bendamustin + Rituximab) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden CLL-Therapie (je nachdem, was später<sup>a</sup> eintrat)<sup>b, c</sup></li> </ul>
<p>a. widersprüchliche Angaben im Dossier (siehe nachfolgenden Text zur Erläuterung)</p> <p>b. Potenziell durch die Studienmedikation bedingte SUEs, UEs, die während des geplanten Beobachtungszeitraums auftraten und sich im Anschluss auf Grad 5 verschlechterten sowie sekundäre Primärtumore unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation sollten über die zuvor definierten Zeiträume hinaus berichtet werden.</p> <p>c. betrifft Patientinnen und Patienten, die eine neue CLL-Therapie vor dem Fortschreiten der Erkrankung begonnen haben</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Nebenwirkungen sollten gemäß Angaben des pU in Modul 4 A sowie den Studienunterlagen bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. bis 90 Tage (Bendamustin + Rituximab) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Krankheitsprogression beobachtet werden, je nachdem, was später eintrat. Für Patientinnen und Patienten, die eine nachfolgende CLL-Therapie vor dem Fortschreiten der Erkrankung begonnen haben, sollte die Beobachtung bis zum Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage) oder bis zum Beginn der nachfolgenden CLL-Therapie erfolgen, je nachdem, was später eintrat.

Auf Basis der Angaben zum Studienverlauf (siehe Tabelle 10) ist jedoch davon auszugehen, dass die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten zu Nebenwirkungen lediglich den Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage im Interventionsarm bzw. 90 Tage im Vergleichsarm) abdecken. So beträgt die mediane Behandlungsdauer im Vergleichsarm 4,8 Monate und die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte zu Nebenwirkungen 7,8 Monate (was etwa der Behandlungsdauer zuzüglich 90 Tagen entspricht). Diese Art der Auswertung entspricht der im Studienprotokoll aufgeführten Definition der Treatment-Emergent Adverse Events. Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, die den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression bzw. dem Beginn einer neuen CLL-Therapie umfassen legt der pU nicht vor, obwohl die Erhebung über einen längeren Zeitraum gemäß den Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen ebenfalls prädefiniert war. Eine Erläuterung, weshalb der pU Auswertungen, die eine Aussage über einen längeren Zeitraum als bis zum Behandlungsende erlauben, nicht vorgelegt hat, findet sich in Modul 4 A nicht. Darüber hinaus ist anzumerken, dass auch für die Endpunkte zu Nebenwirkungen – wie oben für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität beschrieben – Auswertungen über den gesamten Zeitraum erforderlich sind, um verlässliche Aussagen über den gesamten Studienzeitraum zu treffen.

### **Charakterisierung der relevanten Teilpopulation**

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.



Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 106
<b>SEQUOIA</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	70 (7)	70 (8)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	18 (17)	18 (17)
≥ 65 bis < 74 Jahre	60 (58)	59 (56)
≥ 65 Jahre	26 (25)	29 (27)
Geschlecht [w/m], %	39/61	42/59
geografische Region, n (%)		
Europa	74 (71)	74 (70)
Asien-Pazifik-Raum	15 (14)	19 (18)
Nordamerika	15 (14)	13 (12)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	94 (90)	89 (84)
asiatisch	1 (1)	6 (6)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (1)	0 (0)
unbekannt	8 (8)	11 (10)
ECOG-PS n (%)		
0	52 (50)	50 (47)
1	48 (46)	45 (43)
2	4 (4)	11 (10)
Krebsart, n (%)		
CLL	93 (89)	95 (90)
SLL	11 (11)	11 (10)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	60,2 (55,0)	43,5 (42,4)
Bulky Disease, n (%)		
≥ 5 cm	20 (19)	25 (24)
≥ 10 cm	5 (5)	2 (2)
Binet-Stadium, n (%)		
A	16 (15)	12 (11)
B	50 (48)	59 (56)
C	38 (37)	35 (33)
Zytopenie <sup>a</sup> , n (%)		
ja	49 (47)	50 (47)
nein	55 (53)	56 (53)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 106
β2-Mikroglobulin, n (%)		
≤ 3,5 mg/l	47 (45)	49 (46)
> 3,5 mg/l	54 (52)	54 (51)
11q-Deletion, n (%)		
ja	11 (11)	13 (12)
nein	93 (89)	93 (88)
13q-Deletion, n (%)		
ja	69 (66)	66 (62)
nein	35 (34)	40 (38)
Trisomie-12, n (%)		
ja	14 (14)	17 (16)
nein	90 (87)	89 (84)
TP53-Mutation, n (%)		
ja	0 (0)	0 (0)
nein	102 (98)	99 (93)
unbekannt	2 (2)	7 (7)
IGHV-Status, n (%)		
mutiert	98 (94)	101 (95)
unmutiert	3 (3)	3 (3)
unbekannt	3 (3)	2 (2)
komplexer Karyotyp, n (%)		
< 3 Abnormalitäten	51 (49)	45 (43)
≥ 3 Abnormalitäten	7 (7)	5 (5)
unbekannt	46 (44)	56 (53)
Therapieabbruch, n (%) <sup>b</sup>	17 (16)	18 (17)
Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>	10 (10)	21 (20)
<p>a. Hämoglobin ≤ 110 g/l oder Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10<sup>9</sup>/l oder absolute Neutrophilenzahl ≤ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l  b. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren unerwünschte Ereignisse (11 vs. 14 Patientinnen und Patienten).  c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Tod (6 vs. 10 Patientinnen und Patienten), Rücknahme der Einverständniserklärung (4 vs. 8 Patientinnen und Patienten).</p> <p>11q-Deletion: Deletion im langen Arm von Chromosom 11; 13q-Deletion: Deletion im langen Arm von Chromosom 13; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53-Mutation: Mutation des Tumorseitens p53; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt. In beiden Behandlungsarmen bestand mit etwa 60 % die Mehrheit der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation aus Männern. Der überwiegende Anteil (ca. 93 %) der Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1. Etwa 13 % der Patientinnen und Patienten hatten bei Studieneinschluss eine CLL oder SLL im Binet-Stadium A, ca. 52 % im Binet-Stadium B und ca. 35 % im Binet-Stadium C. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht trotz Randomisierung in der Zeit zwischen Erstdiagnose der Erkrankung und Randomisierung (60,2 Monate im Interventionsarm vs. 43,5 Monate im Vergleichsarm). Es zeigen sich allerdings keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die auf Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsschwere hindeuten. Insbesondere ist die Verteilung der Krankheitsstadien zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Obwohl der pU angibt den IGHV-Status bei der Bildung der relevanten Teilpopulation zu berücksichtigen, wiesen je 3 Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einen unmutierten IGHV-Status auf.

#### **Angaben zum Studienverlauf**

Tabelle 10 zeigt die mediane / mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane / mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 106
<b>SEQUOIA</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	36,3 [33,4; 39,8]	4,8 [4,7; 5,2]
Mittelwert (SD)	34,8 (8,5)	7,7 (10,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>a, b</sup>		
Median [Min; Max]	36,3 [7,7; 47,0]	35,7 [0; 47,7]
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Median [Q1; Q3]	33,4 [28,3; 38,7]	33,2 [23,1; 34,0]
Mittelwert (SD)	31,5 (8,8)	28,0 (11,9)
EQ-5D VAS		
Median [Q1; Q3]	33,4 [29,2; 38,7]	33,2 [27,7; 34,2]
Mittelwert (SD)	31,6 (8,8)	28,1 (11,9)
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	36,3 [33,5; 40,0]	7,8 [7,6; 8,1]
Mittelwert (SD)	35,0 (8,2)	7,2 (1,9)
a. Mediane Nachbeobachtungsdauer berechnet nach inverser Kaplan-Meier Methode.		
b. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A betrug im Interventionsarm die maximale Behandlungsdauer 47,5 Monate und die maximale Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben 47,0 Monate. Eine Erklärung für die um 0,5 Monate längere Behandlungsdauer im Vergleich zur Beobachtungsdauer legt der pU nicht vor.		
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala;		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation ist im Interventionsarm mit 36,3 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 4,8 Monaten. Dies ist dadurch begründet, dass im Interventionsarm Zanubrutinib bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität vorgesehen war, während im Vergleichsarm die Behandlung auf maximal 6 Zyklen festgelegt war.

Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität war die Beobachtung lediglich bis zur Krankheitsprogression geplant. In der vorliegenden Datensituation ist die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt

Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität dennoch vergleichbar.

Die fixe Behandlungsdauer im Vergleichsarm und die Koppelung der Beobachtungszeit für Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer führte für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zu einer deutlich längeren Beobachtungszeit im Interventionsarm (Median 36,3 Monate) als im Vergleichsarm (Median 7,8 Monate). Dieser Unterschied in den Beobachtungszeiten wird bei der Herleitung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

### **Angaben zu Folgetherapien**

Für die gesamte Population der Kohorte 1 geht aus den Studienunterlagen hervor, dass insgesamt 15 (6,2 %) Patientinnen und Patienten im Zanubrutinib-Arm und 34 (14,3 %) Patientinnen und Patienten im Bendamustin + Rituximab-Arm eine nachfolgende Antikrebstherapie erhalten haben. Zur Verfügung standen für die Zweitlinientherapie gemäß den Studienunterlagen dabei B-Zell-Lymphom-2-Inhibitoren (Venetoclax) sowie für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib). Diese Optionen werden auch in den Leitlinien empfohlen [8,9].

Für die bewertungsrelevante Teilpopulation legt der pU in Modul 4 A hingegen keine Angaben zu Folgetherapien vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie in der Teilpopulation ist somit unklar. Auch fehlen die konkreten Angaben zu den eingesetzten Therapien. Aus den Angaben in den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien die Entscheidung für eine Folgetherapie getroffen wurde. So geht aus den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge einer chronischen lymphatischen Leukämie beispielsweise hervor, dass auch in der Rezidivsituation eine Therapie nur bei klinischen Symptomen begonnen werden sollte [8].

Darüber hinaus ist anzumerken, dass in der Studie ein Behandlungswechsel der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf eine Behandlung mit Zanubrutinib nach Krankheitsprogression erlaubt war. Insgesamt wechselten in der bewertungsrelevanten Teilpopulation bis zum 3. Datenschnitt 9 (8,5 %) Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm in den Zanubrutinib-Arm. Zwar ist Zanubrutinib zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CLL, die bereits eine oder mehrere Vorbehandlungen erhalten haben. Allerdings erfolgte diese Zulassung zeitgleich mit der Zulassung von Zanubrutinib in der Erstlinientherapie, die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet wird. Somit ist unklar, inwieweit die Anwendung von Zanubrutinib in der Folgetherapie bereits etabliert ist. Eine Anwendung von Zanubrutinib in der Folgetherapie ist in der S3-Leitlinie nicht beschrieben [8]. Die im Januar 2023 aktualisierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt dagegen eine Behandlung mit

Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase, einschließlich Zanubrutinib, in der Zweitlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt wurden [9].

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben werden maßgeblich durch die nach einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst. Der Einsatz adäquater Folgetherapien ist daher von großer Bedeutung für die Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Für die Studie SEQUOIA ist aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung nicht beurteilbar, ob die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in beiden Behandlungsarmen eine leitlinienkonforme Folgetherapie erhalten haben.

Die Unsicherheit bezüglich der eingesetzten Folgetherapien sowie der Behandlungswechsel aus dem Vergleichsarm in den Zanubrutinib-Arm wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SEQUOIA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SEQUOIA als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU gibt an, dass die meisten Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in Europa und Nordamerika eingeschlossen wurden und überwiegend kaukasischer Abstammung seien. Zudem deckt sich die Geschlechterverteilung in der Studie aus Sicht des pU mit der Schätzung des Robert Koch-Instituts sowie einer retrospektiv durchgeführten Analyse von Krankenkassendaten [15,16]. Der pU beschreibt, dass das mediane Erkrankungsalter der CLL bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen liegt und das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie somit dem deutschen Versorgungskontext entspreche. Darüber hinaus würden gemäß pU durch die Berücksichtigung der IWCLL-Kriterien zur Diagnosestellung und Behandlungsbedürftigkeit die Empfehlungen der DGHO berücksichtigt [9]. Auch sei eine Kombinationstherapie mit Bendamustin und Rituximab bei Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist gemäß DGHO-Leitlinie empfohlen. Die Ergebnisse der Studie seien somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - SUEs (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Blutungen (Standardized MedDRA Query [SMQ], UEs)
  - Blutungen (SMQ, schwere UEs)
  - Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs)
  - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)
  - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.



Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Blutungen (SMQ <sup>b</sup> , UEs)	Blutungen (SMQ <sup>b</sup> , schwere UEs <sup>a</sup> )	Herzkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Weitere spezifische UEs <sup>a, c</sup>
SEQUOIA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>b. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Obstipation (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Fieber (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).</p> <p>d. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen werden jedoch in den Gesamtraten SUE und schwere UE berücksichtigt (siehe nachfolgender Text).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

### Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

#### ***SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

In die Auswertungen der Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbrüche wegen UEs sowie der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ gehen Ereignisse wie beispielsweise die bevorzugten Begriffe (PTs) Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie ein, die sowohl Nebenwirkungen sein können als auch die Progression der Grunderkrankung abbilden. Inwieweit die aufgetretenen Ereignisse der Endpunktkategorie Morbidität oder Nebenwirkungen zuzuordnen sind, lässt sich nicht abschließend klären [17]. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz.

### **Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion**

Eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde in der Studie SEQUOIA als UE dokumentiert (PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“). Grundsätzlich konnten aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaften intravenösen Gabe nur im Vergleichsarm gegenüber einer oralen Gabe im Interventionsarm Ereignisse für das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ auch nur im Vergleichsarm erfasst werden. Zudem geht aus den Angaben des pU nicht hervor, welche Ereignisse als infusionsbedingt erachtet wurden und dementsprechend in das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ eingingen. Es liegen somit für diesen Endpunkt keine geeigneten (vergleichenden) Daten für die Nutzenbewertung vor, wobei schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen in der Gesamtrate SUEs und schwere UEs berücksichtigt werden (siehe unten). Um die notwendigen vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung zu erhalten, ist es erforderlich alle symptomatischen UEs (unabhängig ob infusionsbedingt oder nicht; z. B. Dyspnoe) im Rahmen der UE-Auswertung zu betrachten. Dazu müssen die jeweiligen Symptome über das entsprechende PT (z. B. das PT „Dyspnoe“) in die UE-Auswertungen einfließen (wie z. B. in der Studie MAIA, siehe [18]). So ist es auch in unverblindeten Studien mit einem Vergleich von oral und intravenös verabreichten Wirkstoffen möglich, diese Ereignisse in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Aus den Angaben des pU im Dossier geht nicht hervor, ob Ereignisse, die dem Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde lagen, in die Auswertungen zu UEs auf PT- bzw. SOC-Ebene eingingen. Es bleibt daher unklar, ob diese Ereignisse in den vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu PT / SOC vollständig erfasst wurden. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies einen relevanten Einfluss auf die Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene hat. Für die übergeordneten UE Endpunkte (SUEs, schwere UEs) hat dies ebenfalls keine relevanten Auswirkungen, da es keinen Unterschied macht, ob eine Patientin oder ein Patient mit dem Ereignis „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ oder mit einem zugrundeliegenden Ereignis (z. B. Dyspnoe) in die Auswertung eingeht. Um ein vollständiges Bild über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu erhalten, ist grundsätzlich eine aggregierte Analyse dieser spezifischen UEs (z. B. mittels einer präspezifizierten PT-Liste) wünschenswert, in die entsprechende PTs für beide Behandlungsgruppen unabhängig von einem dokumentierten Zusammenhang mit einer Infusion eingehen.

#### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Blutungen (SMQ <sup>b</sup> , UEs)	Blutungen (SMQ <sup>b</sup> , schwere UEs <sup>a</sup> )	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Weitere spezifische UEs <sup>a, c</sup>
SEQUOIA	N	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f, g</sup>	H <sup>f, g</sup>	H <sup>e, g</sup>	H <sup>e, f, g</sup>	H <sup>f, g</sup>	H <sup>f, g</sup>	H <sup>f, g</sup>	– <sup>h</sup>	H <sup>e, f, g</sup>

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
b. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen  
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Obstipation (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Fieber (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).  
d. fehlende Angaben zu Folgetherapien. Zudem war nach Krankheitsprogression für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Behandlungswechsel auf eine Behandlung mit Zanubrutinib erlaubt, dies betrifft 8,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.  
e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch; bei den weiteren spezifischen Nebenwirkungen trägt dieser Aspekt nur zu hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bei, wenn es sich nicht um schwere Nebenwirkungen von einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  handelt  
f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen  
g. großer Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer zwischen dem Interventionsarm (36 Monate) und dem Vergleichsarm (8 Monate)  
h. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt I 4.1).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse maßgeblich aufgrund der fehlenden Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien als hoch bewertet. Für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem offenen Studiendesign.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der großen Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen Interventionsarm und Vergleichsarm als hoch eingeschätzt. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, die nicht den SUEs oder den schweren UEs zugeordnet werden können, kommt als weiterer potenziell verzerrender Aspekt das offene Studiendesign hinzu. Zudem liegen bei den SUEs, schweren UEs und spezifischen UEs unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SEQUOIA</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	104	n. e. 6 (5,8)	106	n. e. 10 (9,4)	0,54 [0,20; 1,49]; 0,113
<b>Morbidität</b>					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen <sup>b</sup>					
Fatigue	104	19,4 [11,2; 30,8] 58 (55,8)	106	11,1 [5,9; 33,2] 48 (45,3)	0,85 [0,58; 1,25]; 0,415
Übelkeit und Erbrechen	104	n. e. 30 (28,8)	106	n. e. [38,9; n. b.] 27 (25,5)	0,83 [0,49; 1,40]; 0,491
Schmerzen	104	11,6 [5,9; 19,7] 64 (61,5)	106	12,2 [8,4; 22,2] 49 (46,2)	1,12 [0,77; 1,63]; 0,541
Appetitverlust	104	n. e. [36,3; n. b.] 33 (31,7)	106	n. e. [30,7; n. b.] 31 (29,2)	0,75 [0,46; 1,23]; 0,253
Diarrhö	104	39,3 [33,4; n. b.] 37 (35,6)	106	n. e. [21,7; n. b.] 32 (30,2)	0,90 [0,56; 1,44]; 0,655
Dyspnoe	104	n. e. [25,1; n. b.] 42 (40,4)	106	n. e. [33,3; n. b.] 30 (28,3)	1,13 [0,71; 1,80]; 0,617
Schlaflosigkeit	104	30,5 [16,9; n. b.] 49 (47,1)	106	39,3 [21,8; n. b.] 35 (33,0)	1,06 [0,69; 1,64]; 0,790
Obstipation	104	n. e. [36,0; n. b.] 35 (33,7)	106	n. e. [27,7; n. b.] 29 (27,4)	0,95 [0,58; 1,55]; 0,827
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>	104	n. e. [38,9; n. b.] 34 (32,7)	106	n. e. 22 (20,8)	1,24 [0,72; 2,12]; 0,431
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen <sup>b</sup>					
allgemeiner Gesundheitszustand	104	30,8 [14,1; n. b.] 50 (48,1)	106	33,1 [8,4; n. b.] 42 (39,6)	0,91 [0,60; 1,37]; 0,640
physische Funktion	104	38,9 [33,3; n. b.] 38 (36,5)	106	n. e. [19,6; n. b.] 32 (30,2)	0,84 [0,52; 1,34]; 0,461

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Rollenfunktion	104	33,7 [22,2; n. b.] 46 (44,2)	106	16,4 [8,3; 28,3] 48 (45,3)	0,61 [0,41; 0,92]; 0,016
kognitive Funktion	104	16,6 [10,3; 20,1] 63 (60,6)	106	14,2 [11,6; 24,9] 46 (43,4)	1,15 [0,79; 1,68]; 0,478
emotionale Funktion	104	n. e. [33,2; n. b.] 38 (36,5)	106	n. e. [22,2; n. b.] 33 (31,1)	0,91 [0,57; 1,45]; 0,693
soziale Funktion	104	30,8 [17,3; n. b.] 49 (47,1)	106	14,2 [6,6; 30,6] 48 (45,3)	0,69 [0,46; 1,03]; 0,070
<b>Nebenwirkungen<sup>d</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	104	0,5 [0,5; 1,0] 101 (97,1)	101	0,1 [0,1; 0,2] 93 (92,1)	–
SUEs	104	39,3 [24,8; n. b.] 50 (48,1)	101	n. e. 38 (37,6)	0,39 [0,23; 0,68]; < 0,001
schwere UEs <sup>e</sup>	104	25,1 [13,9; n. b.] 59 (56,7)	101	2,1 [1,2; 3,7] 73 (72,3)	0,27 [0,18; 0,42]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	104	n. e. [44,1; n. b.] 10 (9,6)	101	n. e. 14 (13,9)	0,06 [0,01; 0,48]; < 0,001
Blutungen (SMQ <sup>f</sup> , UEs)	104	21,6 [4,8; n. b.] 53 (51,0)	101	n. e. 7 (6,9)	8,43 [3,81; 18,66]; < 0,001
Blutungen (SMQ <sup>f</sup> , schwere UEs <sup>e</sup> )	104	n. e. 4 (3,8)	101	n. e. 0 (0)	n. b. <sup>g</sup> ; 0,165
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>e</sup> )	104	n. e. 8 (7,7)	101	n. e. 2 (2,0)	1,42 [0,24; 8,53]; 0,697
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>e</sup> )	104	n. e. 22 (21,2)	101	n. e. 14 (13,9)	0,31 [0,11; 0,87]; 0,018
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion			Auswertung nicht geeignet <sup>h</sup>		
Obstipation (PT, UEs)	104	n. e. 13 (12,5)	101	n. e. 24 (23,8)	0,20 [0,08; 0,49]; < 0,001

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Übelkeit (PT, UEs)	104	n. e. 13 (12,5)	101	n. e. 34 (33,7)	0,19 [0,09; 0,41]; < 0,001
Fieber (PT, UEs)	104	n. e. 8 (7,7)	101	n. e. 34 (33,7)	0,09 [0,03; 0,26]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs <sup>e</sup> )	104	n. e. 17 (16,3)	101	n. e. [4,8; n. b.] 41 (40,6)	0,24 [0,13; 0,45]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEs <sup>e</sup> )	104	n. e. 6 (5,8)	101	n. e. 17 (16,8)	0,21 [0,07; 0,61]; 0,002
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs <sup>e</sup> )	104	n. e. 2 (1,9)	101	n. e. 5 (5,0)	0,00 [0,00; n. b.]; 0,022

a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Für den Endpunkt Gesamtüberleben: jeweils stratifiziert nach Alter, Binet-Stadium, IGHV-Status, Region; ansonsten jeweils unstratifiziert  
b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme (Symptomatik) bzw. Abnahme (gesundheitsbezogene Lebensqualität) des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
d. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm führt dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet.  
e. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
f. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen  
g. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ  
h. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen werden jedoch in den Gesamtraten der SUE und schweren UE berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.1).

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## Morbidität

### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Endpunkte der Symptomatik wurden über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

### *Fatigue, Schmerzen, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation*

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.



### *Übelkeit und Erbrechen*

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab (siehe Abschnitt I 4.4).

### *Appetitverlust*

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für den Endpunkt Appetitverlust ergibt sich bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (siehe Abschnitt I 4.4).

### **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***EORTC QLQ-C30***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

#### *Allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion*

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### *Rollenfunktion*

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

### *Kognitive Funktion*

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich für den Endpunkt kognitive Funktion hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab (siehe Abschnitt I 4.4).

### **Nebenwirkungen**

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate abbildet.

### ***SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

### ***Blutungen (UEs)***

Für den Endpunkt Blutungen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

### ***Blutungen (schwere UEs)***

Für den Endpunkt Blutungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Herzerkrankungen (schwere UEs)***

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)***

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

### ***Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion***

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Weitere spezifische UEs***

*Obstipation (UEs), Übelkeit (UEs), Fieber (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Obstipation (UEs), Übelkeit (UEs), Fieber (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Binet-Stadium (A oder B vs. C)

Der pU legt Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Binet-Stadium für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zusammen. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p- Wert <sup>b</sup>
<b>SEQUOIA</b>						
<b>Morbidity</b>						
Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) <sup>c</sup>						
Geschlecht						
Männer	63	n. e. [33,1; n. b.] 21 (33,3)	62	n. e. [38,9; n. b.] 10 (16,1)	1,80 [0,85; 3,84]	0,121
Frauen	41	n. e. 9 (22,0)	44	28,1 [6,7; n. b.] 17 (38,6)	0,33 [0,15; 0,75]	0,005
Gesamt					Interaktion:	0,003
Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) <sup>c</sup>						
Alter						
< 65 Jahre	18	n. e. [19,9; n. b.] 4 (22,2)	18	11,2 [5,8; n. b.] 8 (44,4)	0,21 [0,06; 0,75]	0,010
≥ 65 Jahre	86	n. e. [35,9; n. b.] 29 (33,7)	88	n. e. 23 (26,1)	0,94 [0,54; 1,62]	0,819
Gesamt					Interaktion	0,034

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p- Wert <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) <sup>c</sup>						
Geschlecht						
Männer	63	19,4 [11,1; 33,1] 35 (55,6)	62	12,1 [6,0; 19,6] 31 (50,0)	0,81 [0,50; 1,32]	0,386
Frauen	41	11,2 [5,7; 22,3] 28 (68,3)	44	n. e. [13,9; n. b.] 15 (34,1)	1,92 [1,02; 3,59]	0,040
Gesamt					Interaktion	0,033
a. unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell						
b. unstratifizierter Log-Rank-Test						
c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme (Symptomatik) bzw. Abnahme (gesundheitsbezogene Lebensqualität) des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala						

## Morbidity

### Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

#### Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Frauen zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

### *Appetitverlust*

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30***

#### *Kognitive Funktion*

Für den Endpunkt kognitive Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Frauen zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen**

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

##### ***Symptomatik***

###### ***Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust (EORTC QLQ-C30)***

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

##### ***Nebenwirkungen***

###### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,54 [0,20; 1,49]; p = 0,113	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>		
Fatigue	19,4 vs. 11,1 HR: 0,85 [0,58; 1,25]; p = 0,415	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen		
Geschlecht		
Männer	n. e. vs. n. e. HR: 1,80 [0,85; 3,84]; p = 0,121	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	n. e. vs. 28,1 HR: 0,33 [0,15; 0,75]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	11,6 vs. 12,2 HR: 1,12 [0,77; 1,63]; p = 0,541	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust		
Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. 11,2 HR: 0,21 [0,06; 0,75]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 0,94 [0,54; 1,62]; p = 0,819	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt



Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Diarrhö	39,3 vs. n. e. HR: 0,90 [0,56; 1,44]; p = 0,655	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	n. e. vs. n. e. HR: 1,13 [0,71; 1,80]; p = 0,617	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	30,5 vs. 39,3 HR: 1,06 [0,69; 1,64]; p = 0,790	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 0,95 [0,58; 1,55]; p = 0,827	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>		
EQ-5D VAS	n. e. vs. n. e. HR: 1,24 [0,72; 2,12]; p = 0,431	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
allgemeiner Gesundheitszustand	30,8 vs. 33,1 HR: 0,91 [0,60; 1,37]; p = 0,640	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
physische Funktion	38,9 vs. n. e. HR: 0,84 [0,52; 1,34]; p = 0,461	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	33,7 vs. 16,4 HR: 0,61 [0,41; 0,92]; p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
kognitive Funktion Geschlecht Männer	19,4 vs. 12,1 HR: 0,81 [0,50; 1,32]; p = 0,386	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Frauen	11,2 vs. n. e. HR: 1,92 [1,02; 3,59]; HR: 0,52 [0,28; 0,98] <sup>c</sup> ; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,57; 1,45]; p = 0,693	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	30,8 vs. 14,2 HR: 0,69 [0,46; 1,03]; p = 0,070	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen<sup>d</sup></b>		
SUEs	39,3 vs. n. e. HR: 0,39 [0,23; 0,68]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UEs	25,1 vs. 2,1 HR: 0,27 [0,18; 0,42]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,06 [0,01; 0,48]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Blutungen (UEs)	21,6 vs. n. e. HR: 8,43 [3,81; 18,66]; HR: 0,12 [0,05; 0,26] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Blutungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b. <sup>e</sup> ; p = 0,165	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Herzerkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,42 [0,24; 8,53]; p = 0,697	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,31 [0,11; 0,87]; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet <sup>f</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Obstipation (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,20 [0,08; 0,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,19 [0,09; 0,41]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,09 [0,03; 0,26]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,24 [0,13; 0,45]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Untersuchungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,21 [0,07; 0,61]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,00 [0,00; n. e.]; p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm führt dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>e. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>f. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen werden jedoch in den Gesamtraten SUE und schwere UE berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
–	–
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer<sup>a</sup></b>	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übelkeit und Erbrechen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Geschlecht (Frauen): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> <li>▪ Appetitverlust: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter (&lt; 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> </ul>	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kognitive Funktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Geschlecht (Frauen): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering</li> </ul> </li> </ul>
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUEs, schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul> </li> </ul>	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UEs, Obstipation (UEs), Übelkeit (UEs), Fieber (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutungen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
<p>a. Die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bis zur Krankheitsprogression erhoben (siehe Tabelle 8). Für die Endpunkte der Nebenwirkungen führt die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Daten für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren vor, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist

(siehe Abschnitt 1.3.2). Für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt sowie für Patientinnen und Patienten mit genetischen Risikofaktoren liegen keine Daten vor.

In der Gesamtschau zeigen sich für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist sowohl positive als auch negative Effekte von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Die Vorteile ergeben sich insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit Anhaltspunkten für einen geringeren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes. Bei den Gesamtraten der schwerwiegenden sowie der schweren UEs ist das Ausmaß jeweils erheblich. Darüber hinaus zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich. Für die patientenberichteten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab für einzelne Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (teilweise nur für Subgruppen) mit beträchtlichem und geringem Ausmaß. Dem stehen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit Ausmaß gering in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur für Frauen) sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit Ausmaß beträchtlich in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber.

Insgesamt gründet sich in der vorliegenden Situation der Zusatznutzen somit maßgeblich auf Vorteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Die zugrunde liegenden Auswertungen bilden dabei aufgrund der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten nur etwa die ersten 8 Monate der Studie ab. Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die einen Vergleich über einen ca. 4-mal längeren Beobachtungszeitraum ermöglichen, zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede nur in wenigen Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (teilweise nur für Subgruppen). Daraus lässt sich somit nicht ableiten, dass die Vorteile von Zanubrutinib auch über die ersten 8 Monate hinaus mit erheblichen Ausmaß bestehen. In dieser spezifischen Datensituation ist daher eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich. Es ist an dieser Stelle allerdings darauf hinzuweisen, dass gemäß Studienprotokoll der Studie SEQUOIA zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zudem Daten bis zur Krankheitsprogression bzw. dem Beginn einer nachfolgenden CLL-Therapie erhoben werden sollten. Entsprechende Auswertungen, die einen deutlich längeren Zeitraum umfassen legt der pU jedoch nicht vor.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine genetischen Risikofaktoren aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab.

Für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt sowie für Patientinnen und Patienten mit genetischen Risikofaktoren ist aufgrund fehlender Daten ein Zusatznutzen von Zanubrutinib nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder FCR <sup>c, d</sup> oder <b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab<sup>d, e</sup></b> oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab <sup>d, e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li> <li>▪ alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und &lt; 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten eine Therapie mit FCR geeignet ist</p> <p>d. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region.</p> <p>e. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie &lt; 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. BeiGene. An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (SEQUOIA); Clinical Study Report (data cut-off data: 07 March 2022) [unveröffentlicht]. 2022.
3. BeiGene. A Study Comparing Zanubrutinib With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Previously Untreated CLL or SLL [online]. 2022 [Zugriff: 09.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336333>.
4. BeiGene. An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small lymphocytic Lymphoma [online]. [Zugriff: 09.01.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001551-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31).
5. Tam CS, Brown JR, Kahl BS et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(8): 1031-1043. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00293-5](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00293-5).
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12): 5446-5456. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906>.
7. BeiGene. Brukinsa 80 mg Hartkapseln [online]. 2022 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023639>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2018 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/>.



9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. 2023 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ll/@@guideline/html/index.html>.
10. medac. Bendamustin medac 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020946>.
11. Roche. MabThera i.v. [online]. 2022 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002730>.
12. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2012; 30(26): 3209-3216. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2688>.
13. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2016; 17(7): 928-942. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30051-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30051-1).
14. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica 2018; 103(4): 698-706. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.170480>.
15. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. 2016.
16. Krinke K-S, Schnaidt S, Jacob C. The Target Population of Zanubrutinib in Germany. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Zanubrutinib; Report. 2022.
17. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018; 131(25): 2745-2760. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-126\\_daratumumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf).

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### ***Suche zu Zanubrutinib***

##### **1. *ClinicalTrials.gov***

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
Zanubrutinib OR BGB-3111

##### **2. *EU Clinical Trials Register***

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
Zanubrutinib* OR BGB-3111 OR BGB3111 OR (BGB 3111)

##### **3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal***

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
Zanubrutinib OR BGB-3111 OR BGB3111 OR BGB 3111

**I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven**

**I Anhang B.1 Gesamtüberleben**

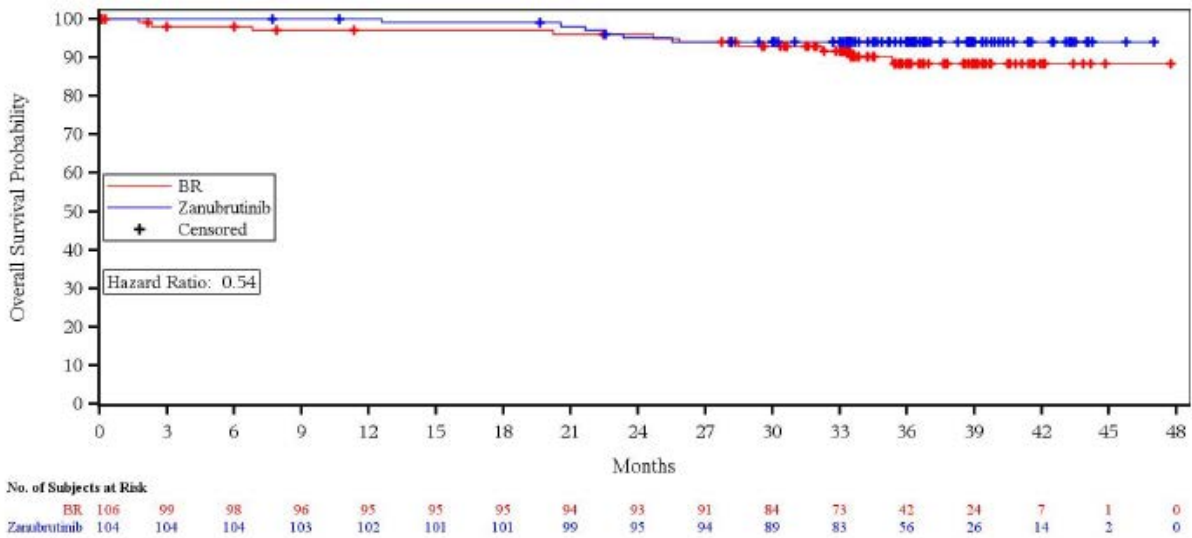


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – Datenschnitt 07.03.2022

**I Anhang B.2 Morbidität**

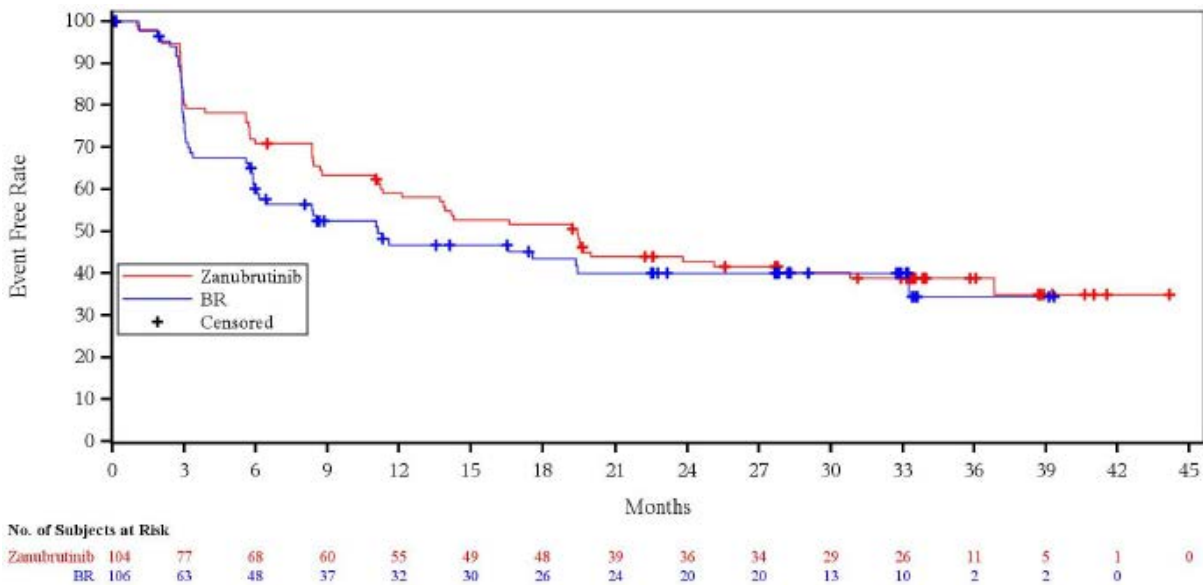


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

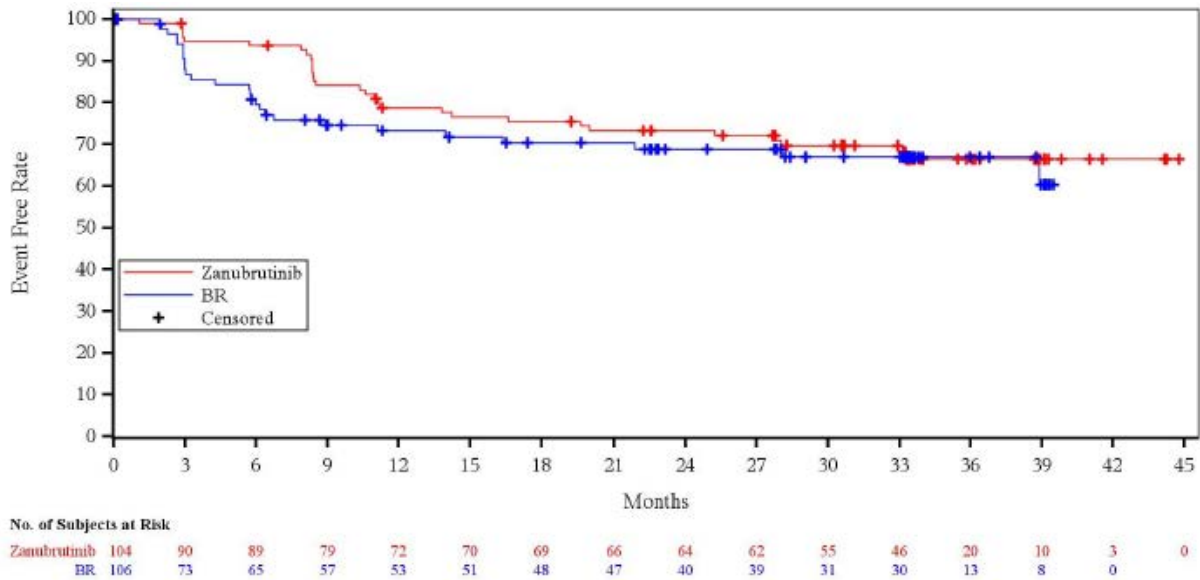


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

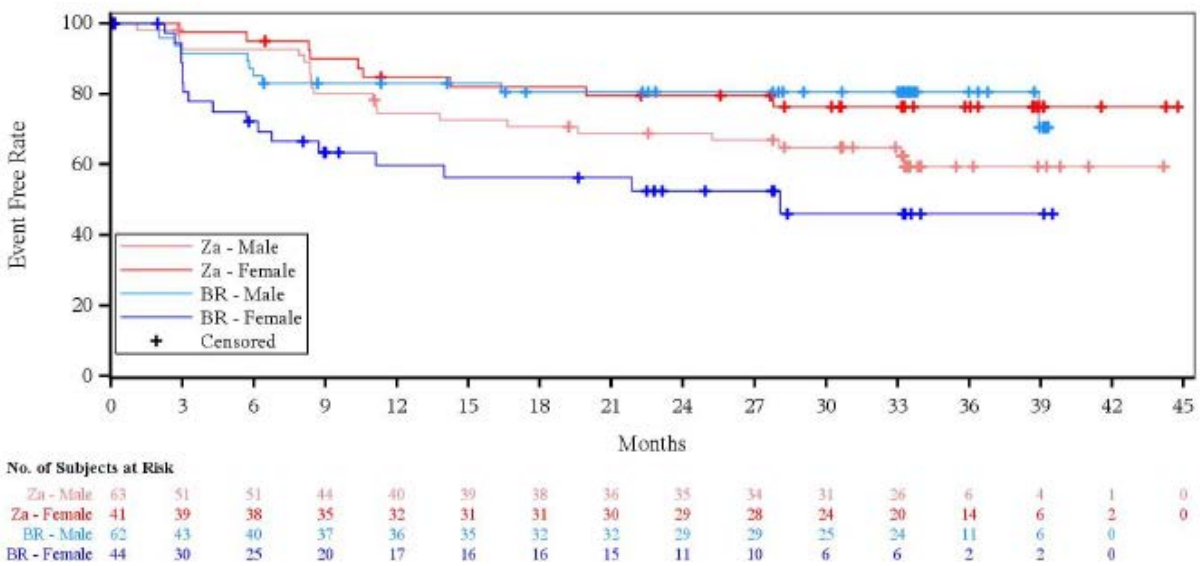


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Effektmodifikation Geschlecht) – Datenschnitt 07.03.2022

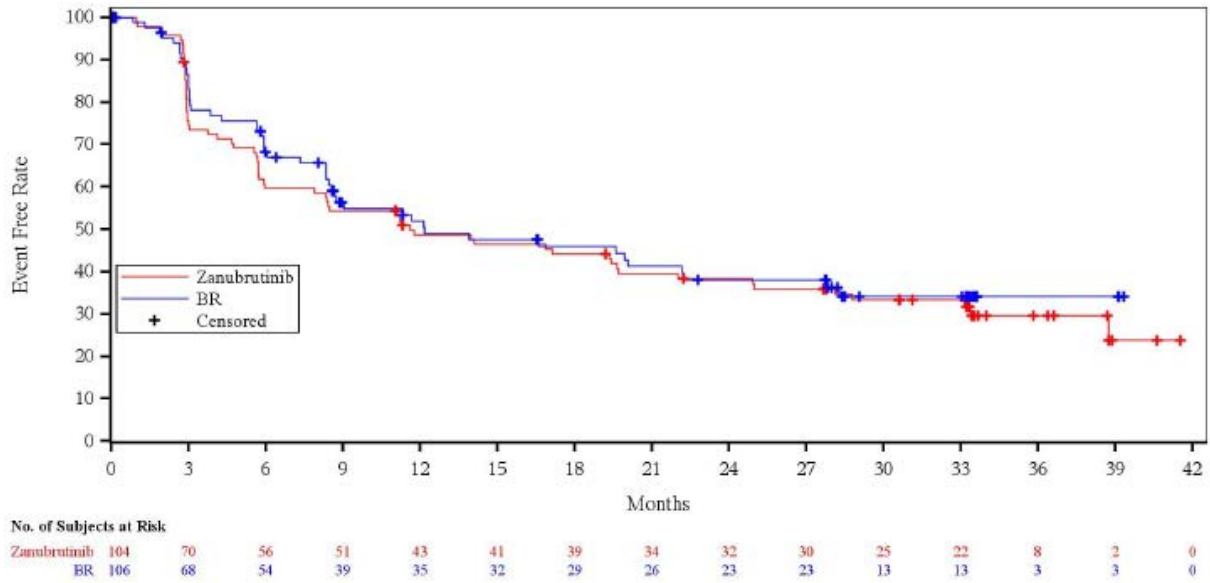


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

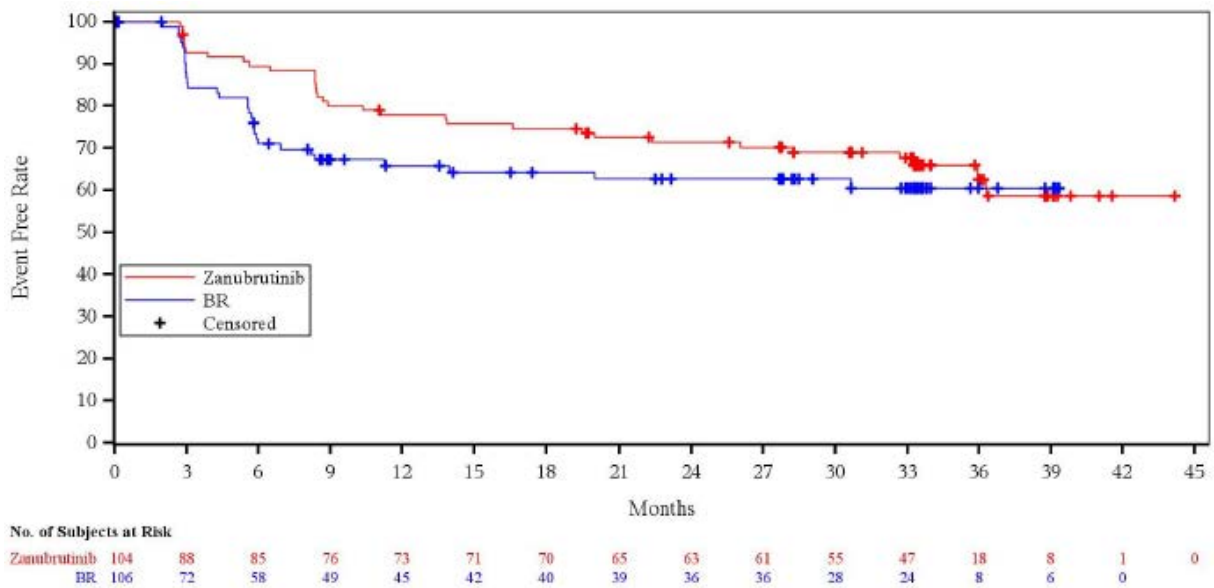


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

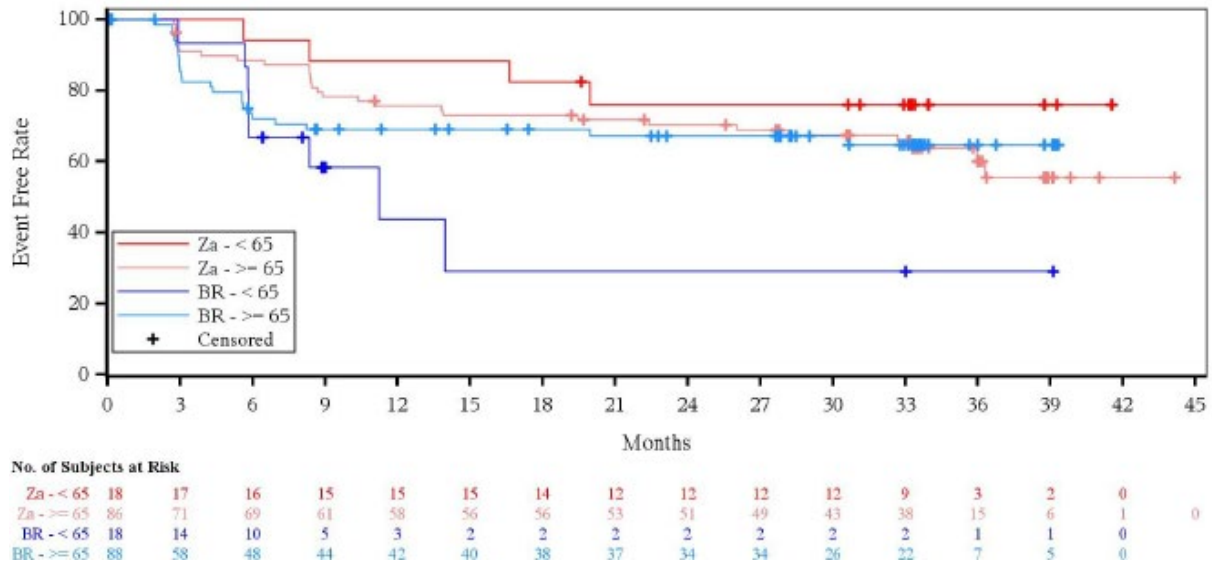


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Effektmodifikation Alter) – Datenschnitt 07.03.2022

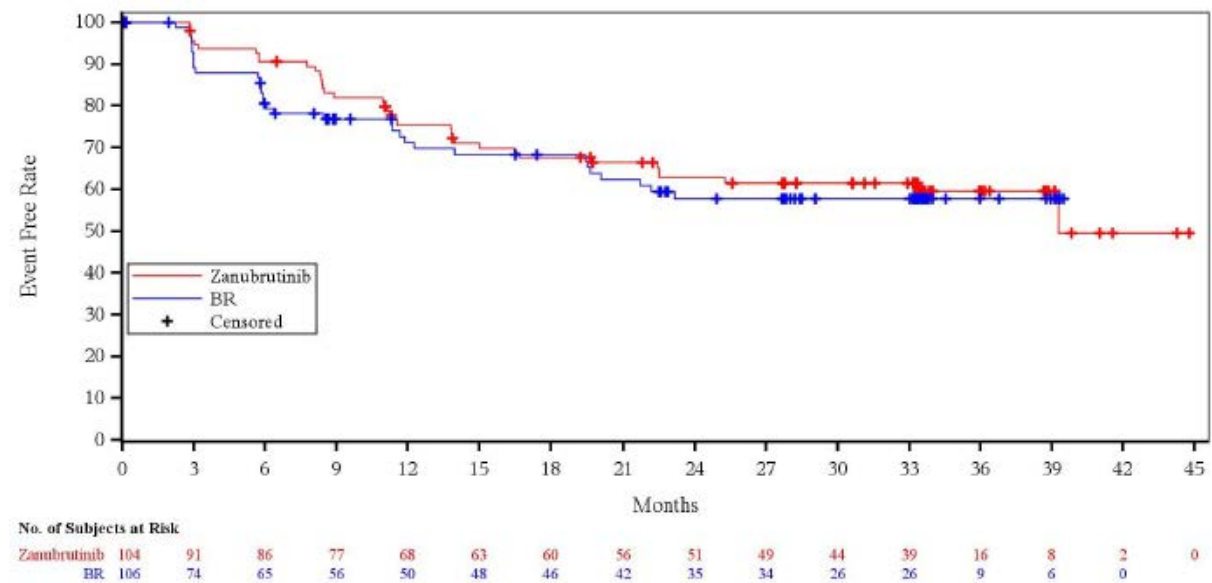


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

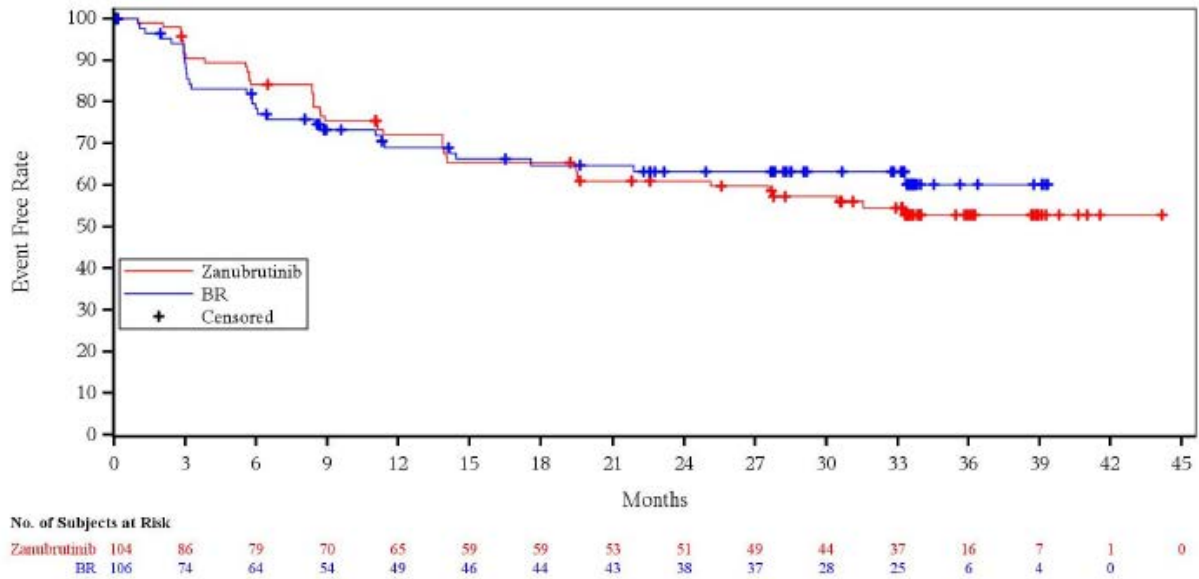


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

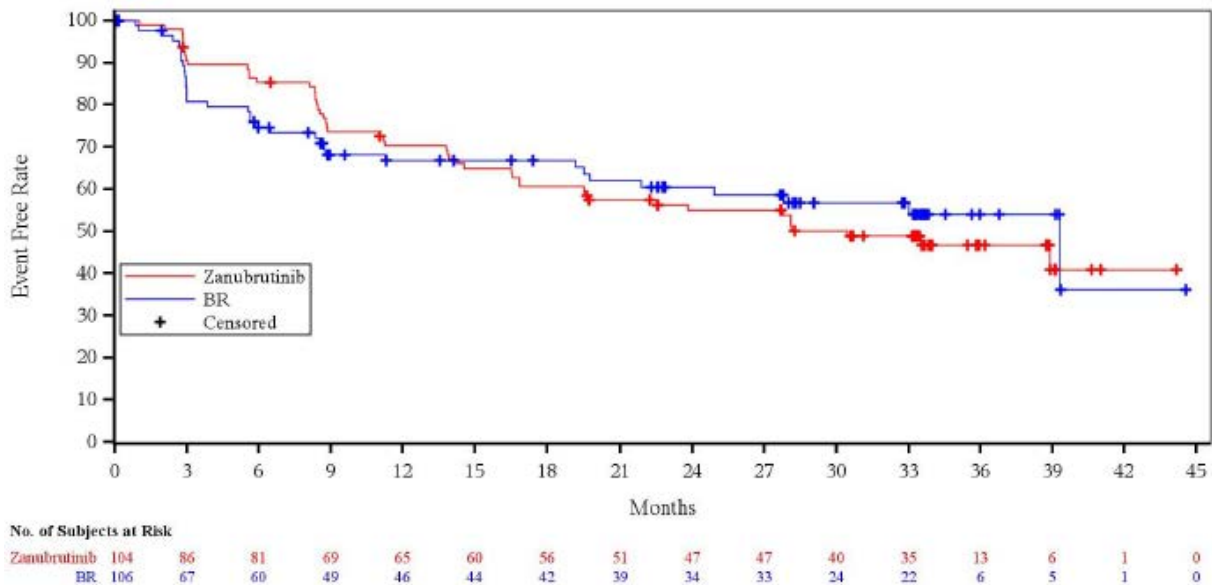


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022



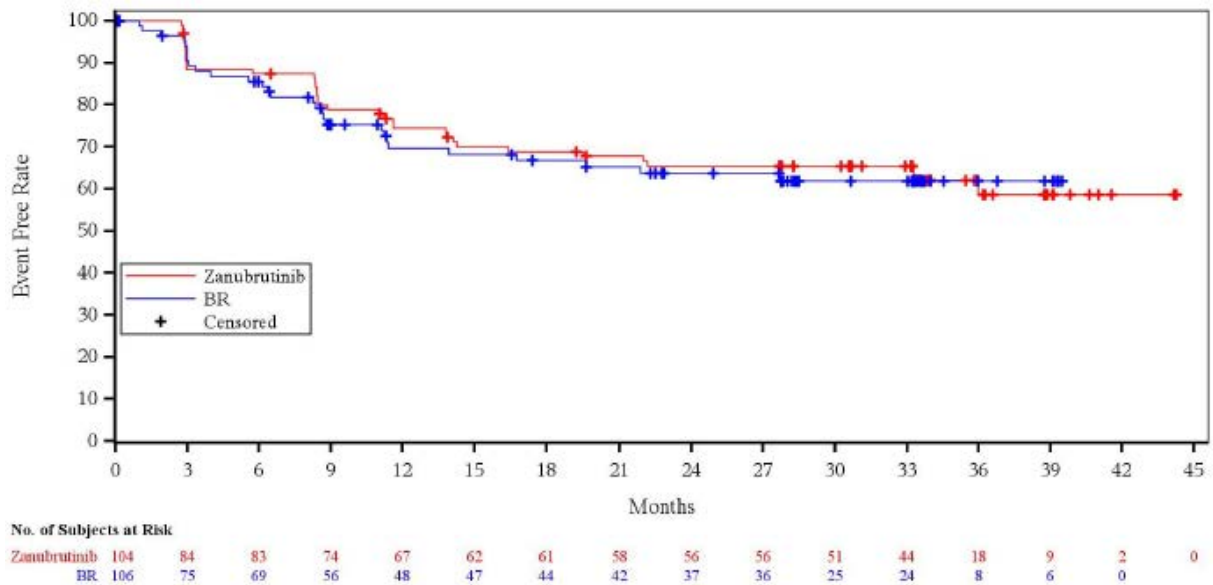


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

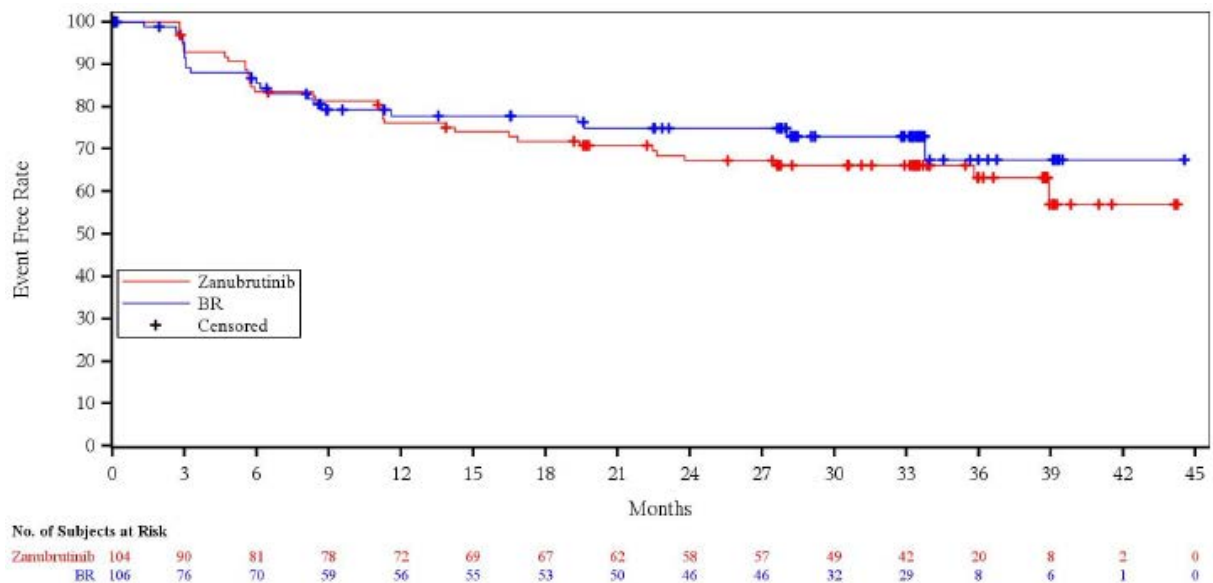


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

**I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

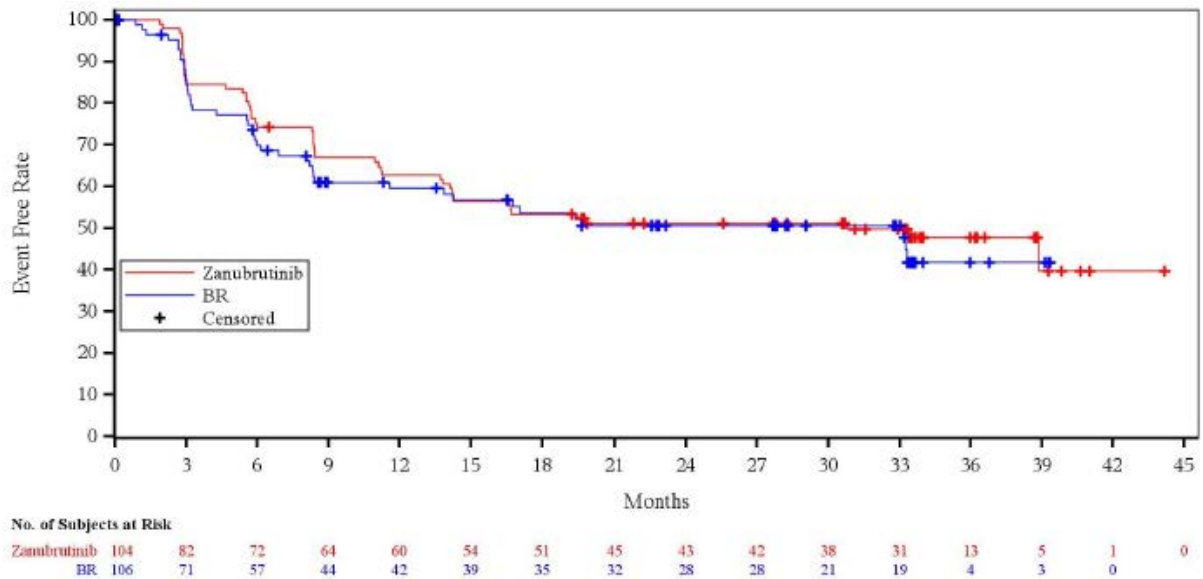


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

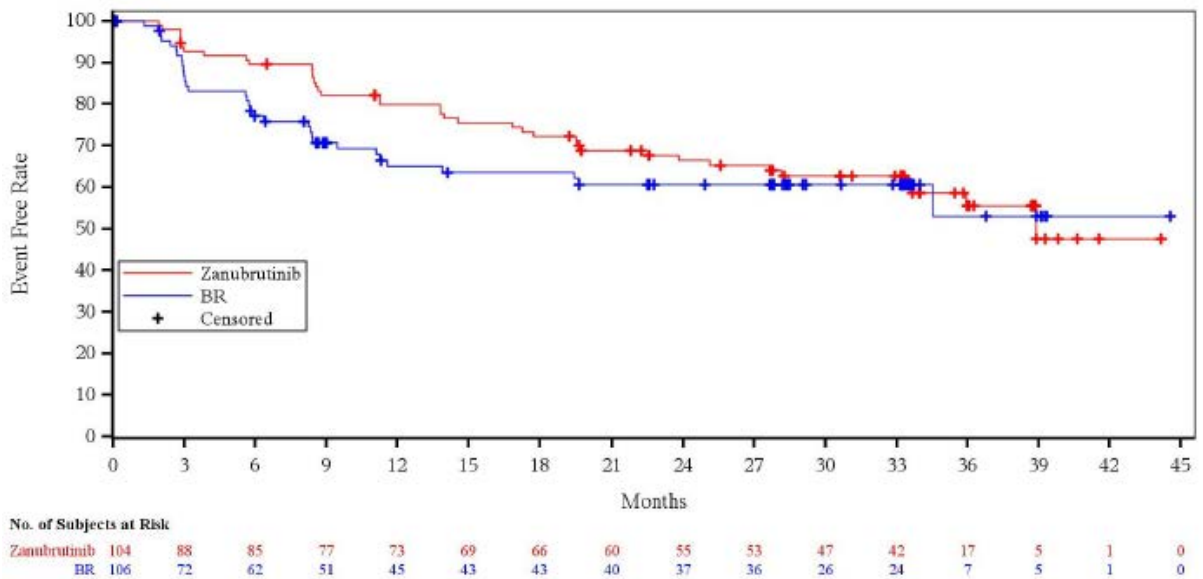


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt physische Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

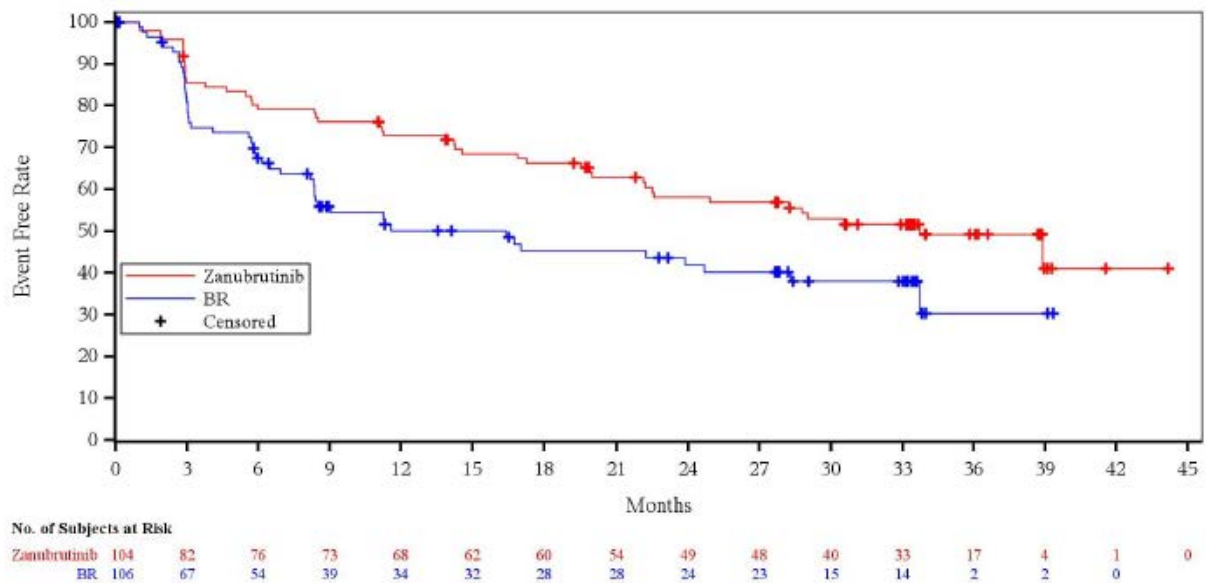


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

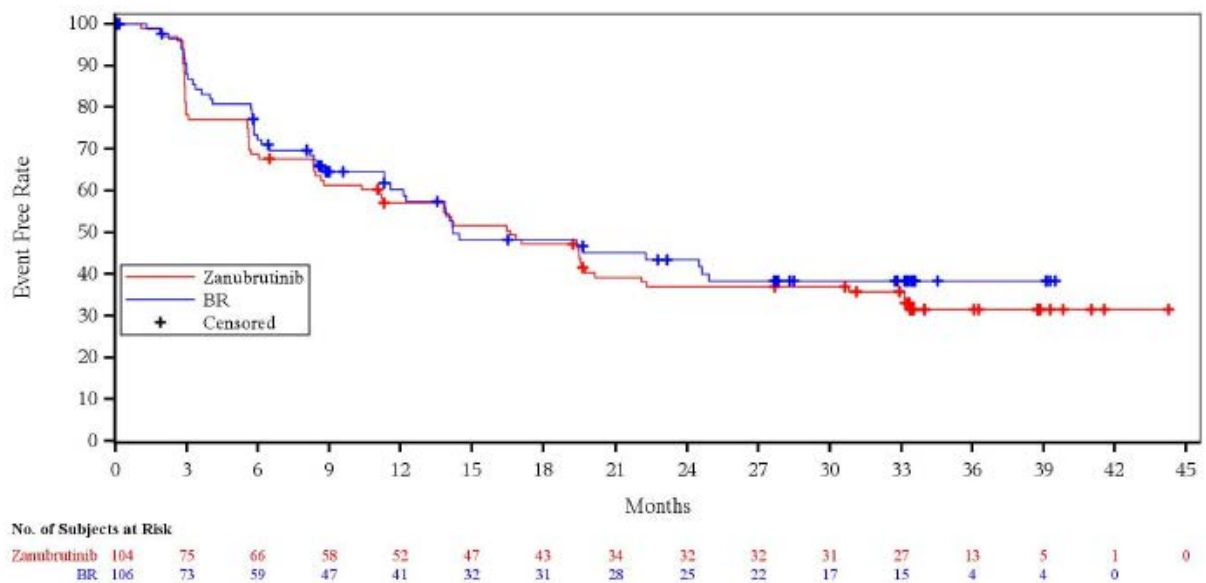


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

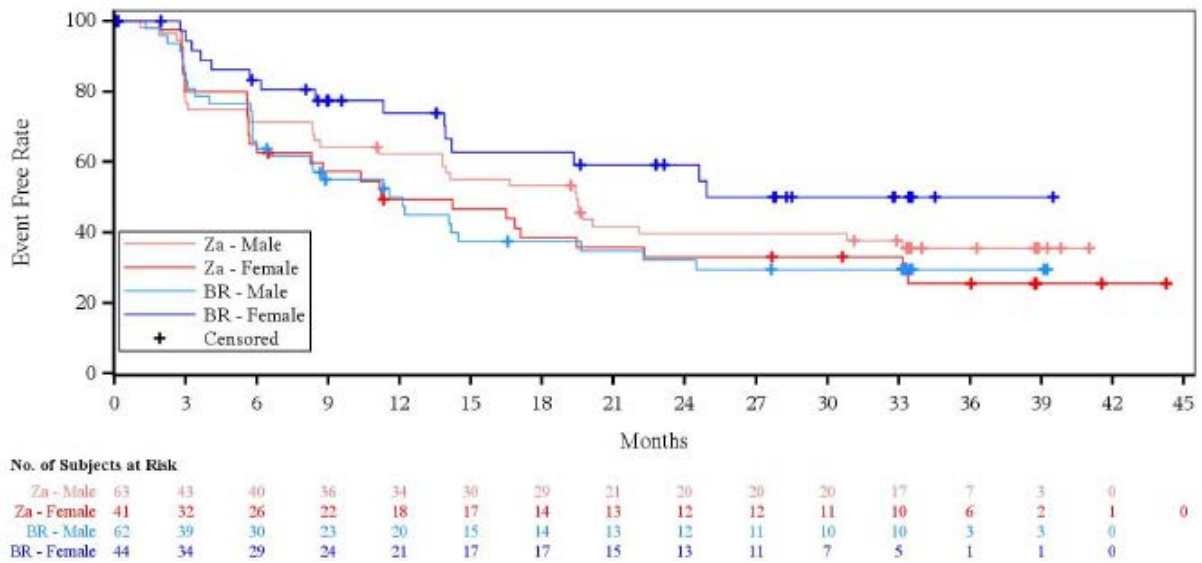


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Effektmodifikation Geschlecht) – Datenschnitt 07.03.2022

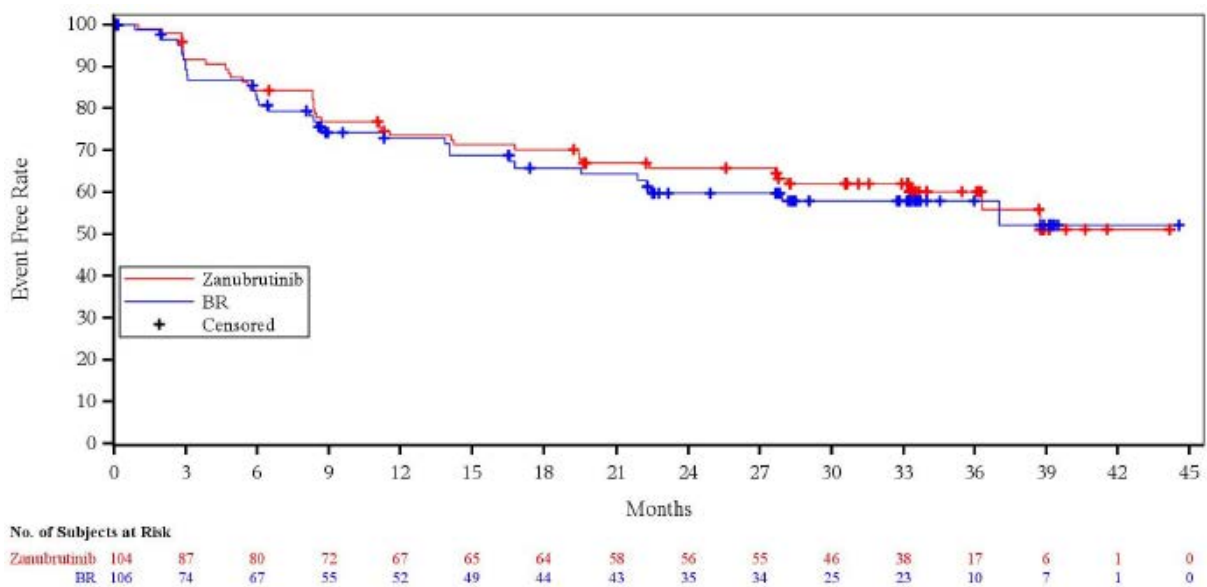


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

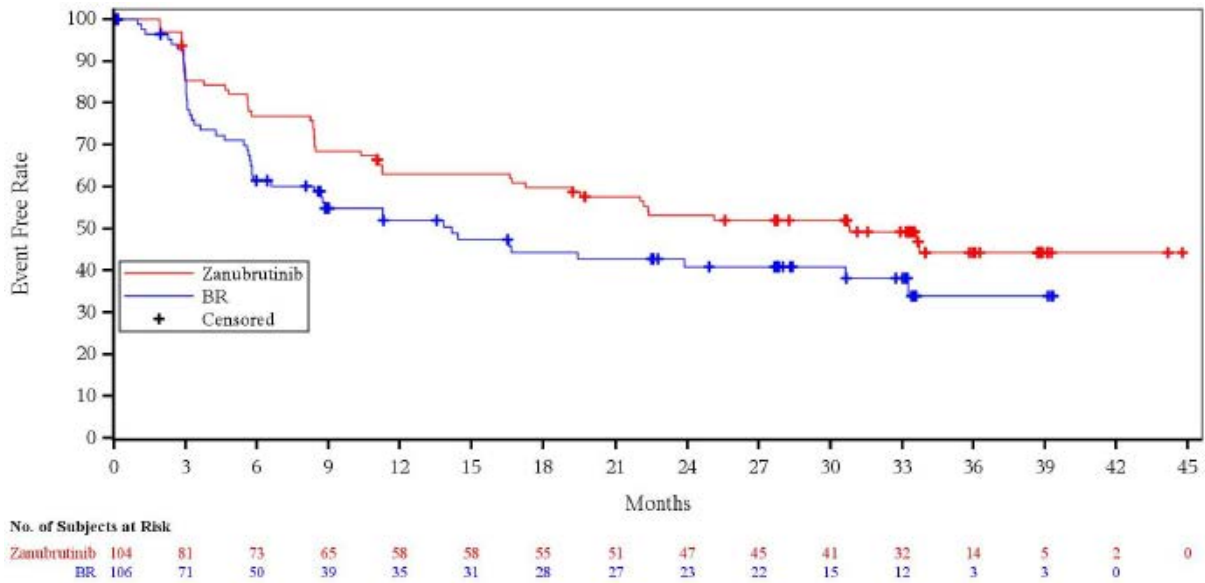


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 07.03.2022

### I Anhang B.4 Nebenwirkungen

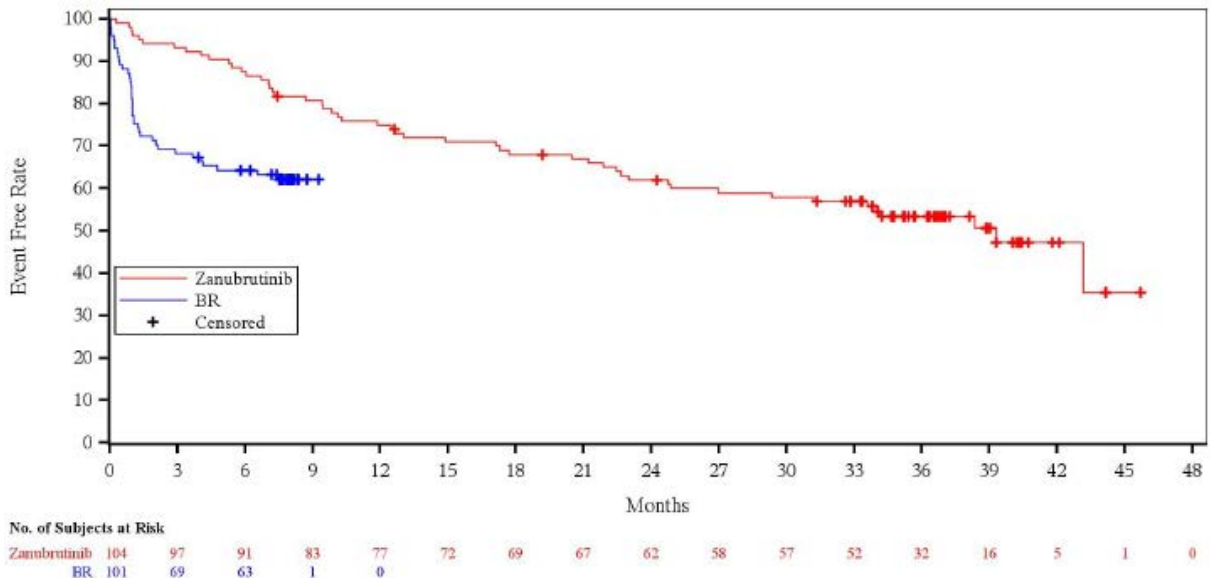


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – Datenschnitt 07.03.2022

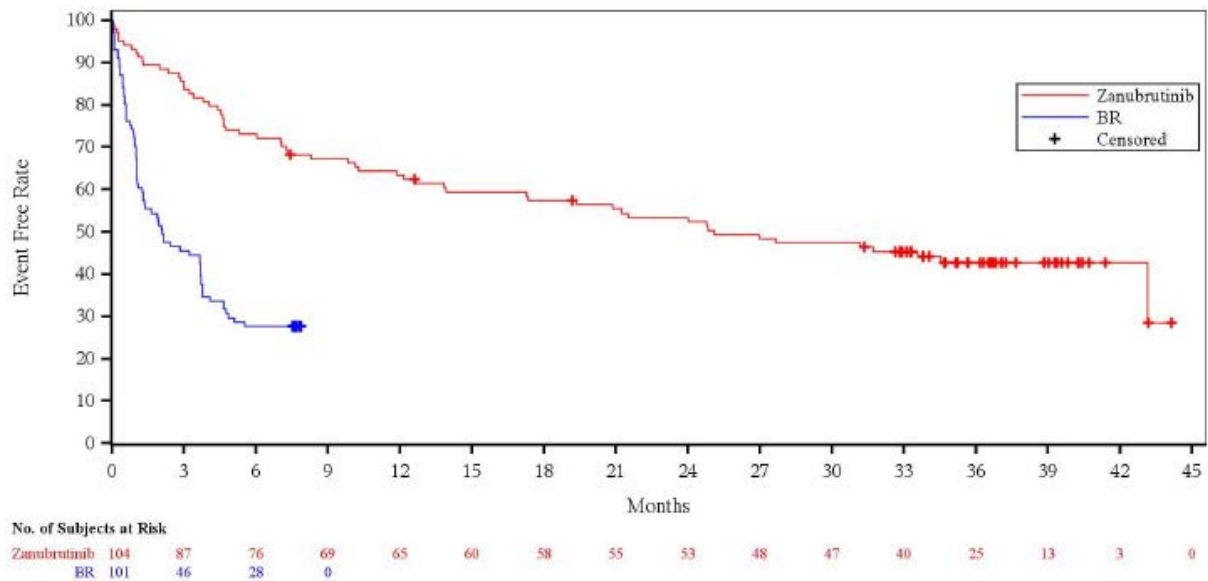


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs – Datenschnitt 07.03.2022

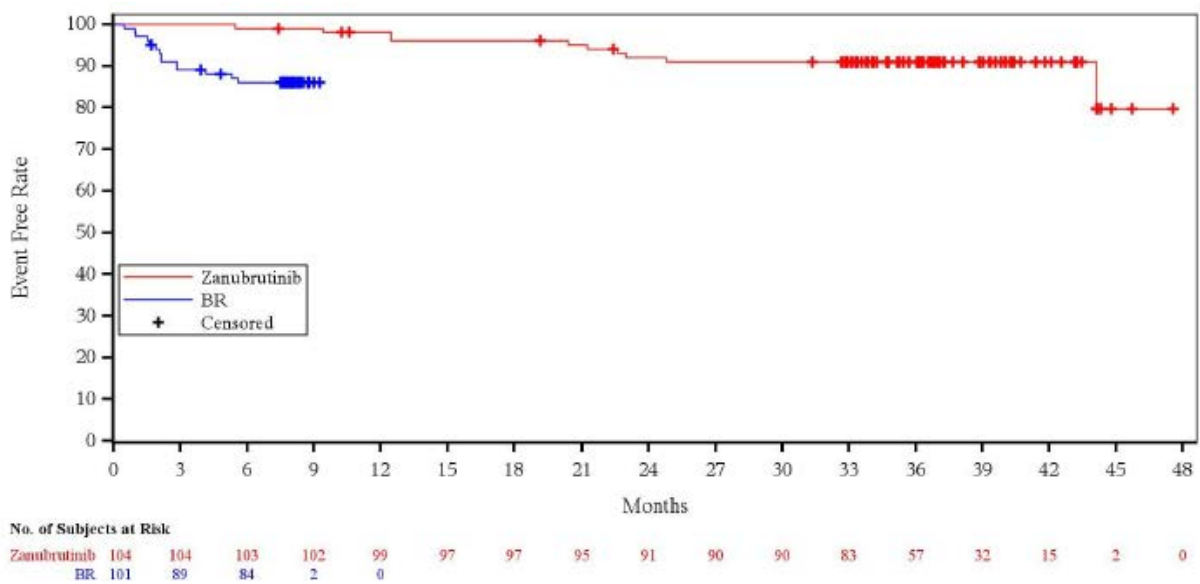


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Datenschnitt 07.03.2022

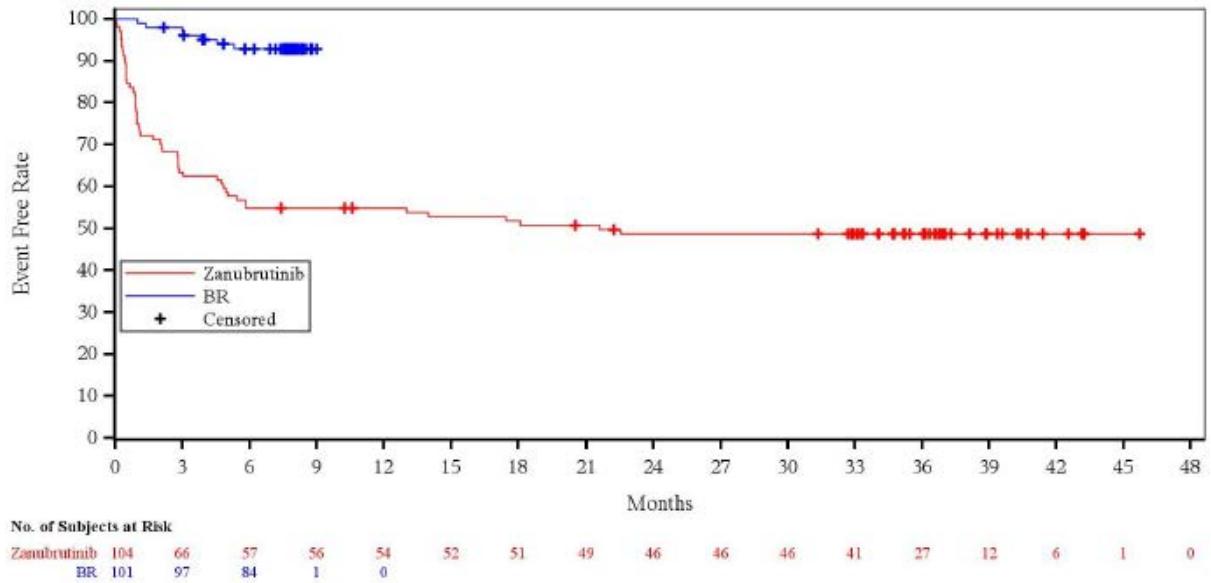


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Blutungen (UEs) – Datenschnitt 07.03.2022

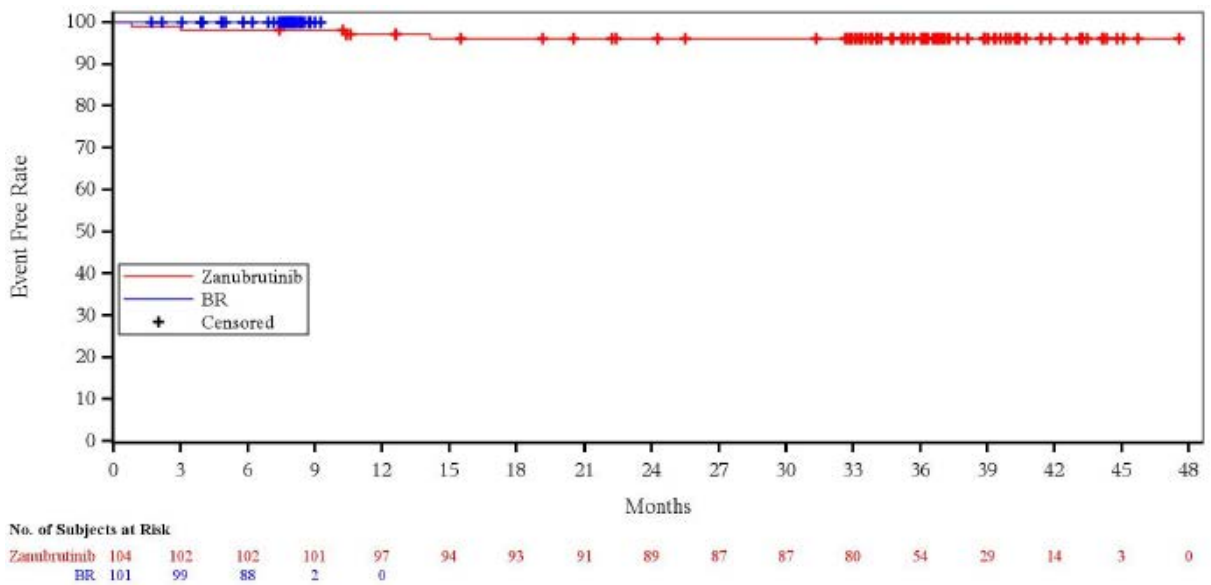


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Blutungen (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022

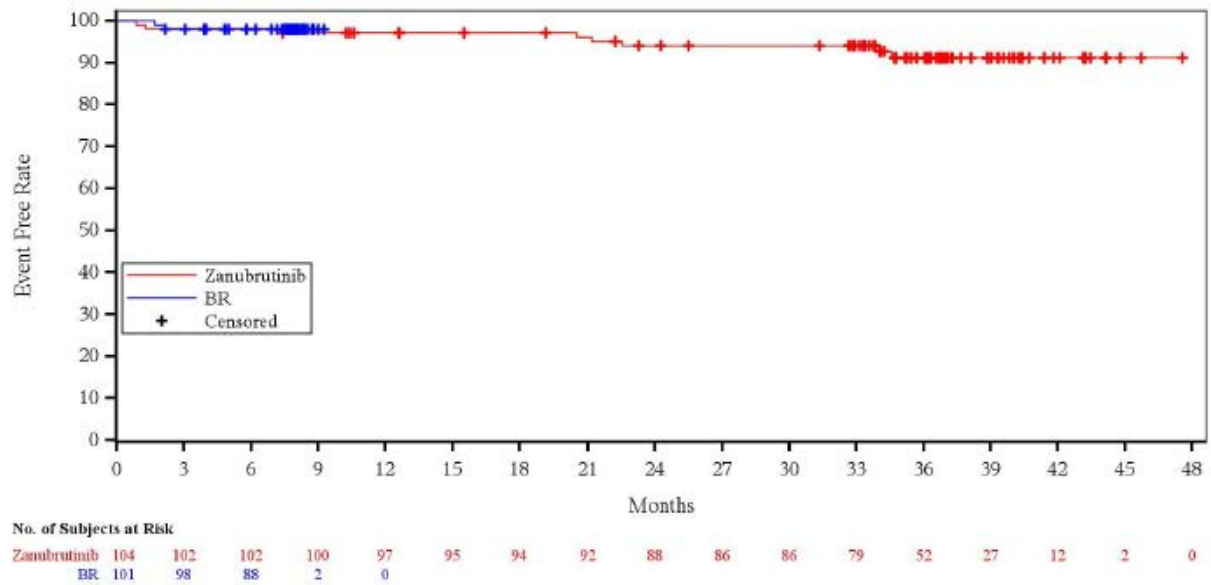


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022

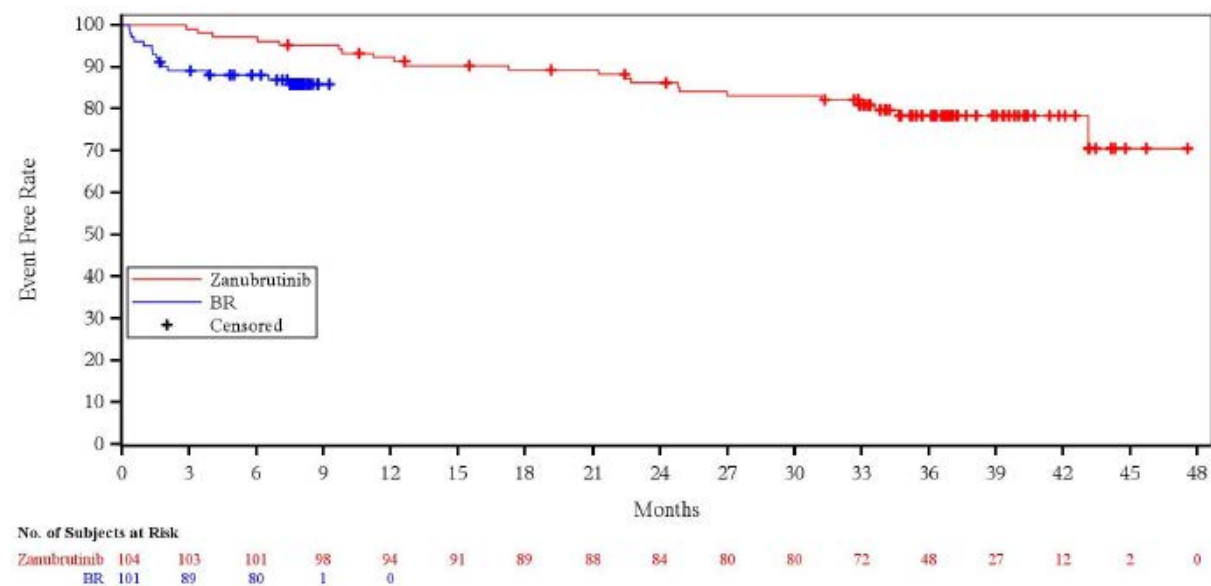


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022



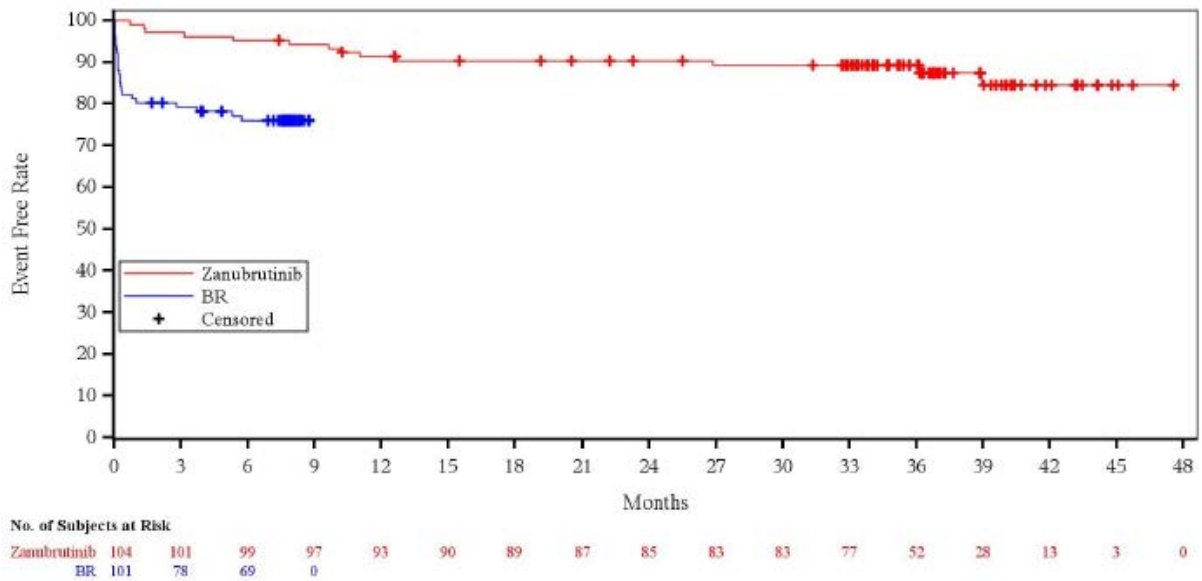


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstruction (UEs) – Datenschnitt 07.03.2022

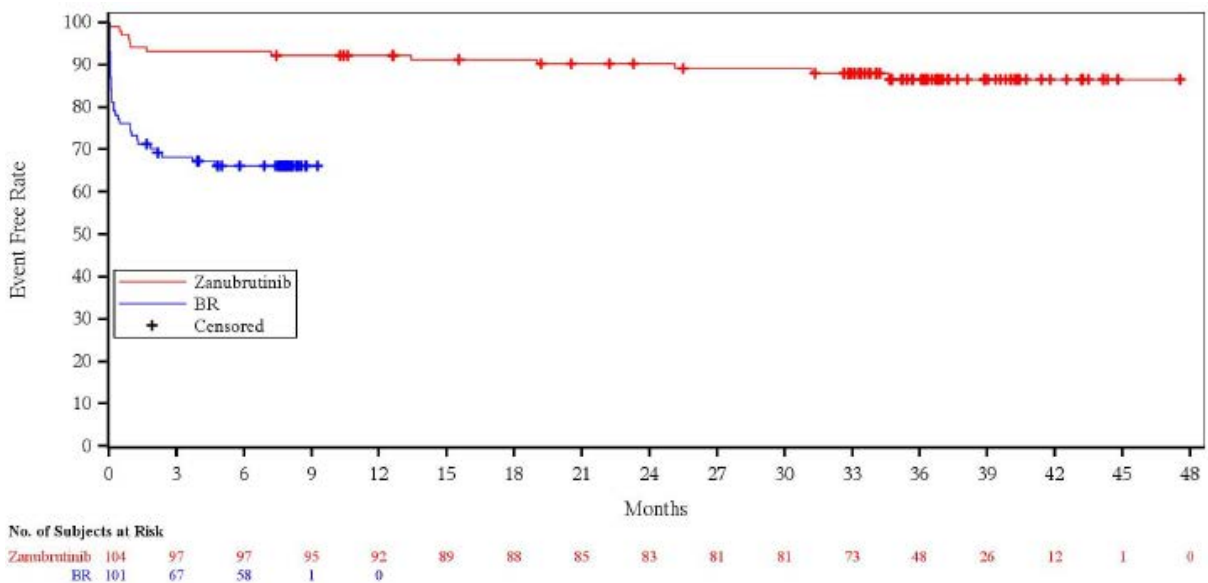


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (UEs) – Datenschnitt 07.03.2022

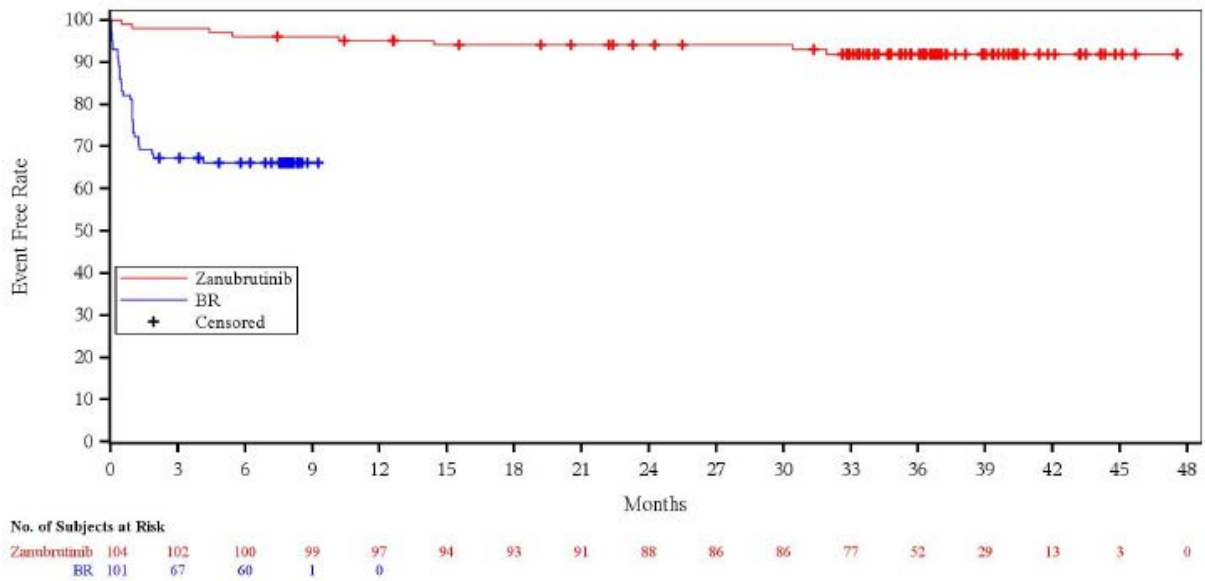


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (UEs) – Datenschnitt 07.03.2022

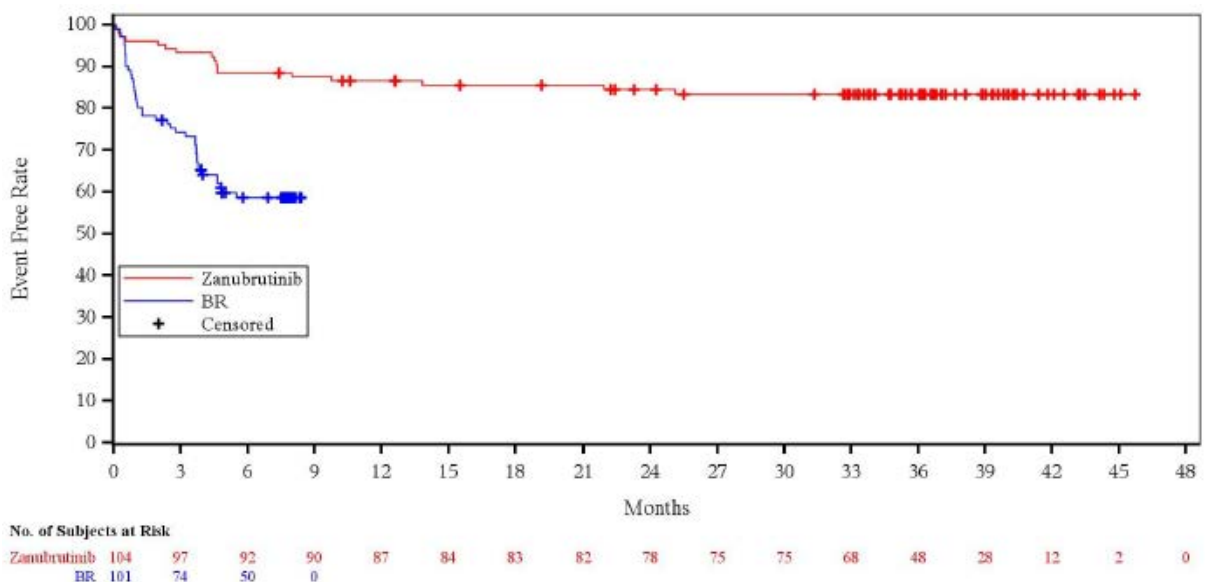


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022

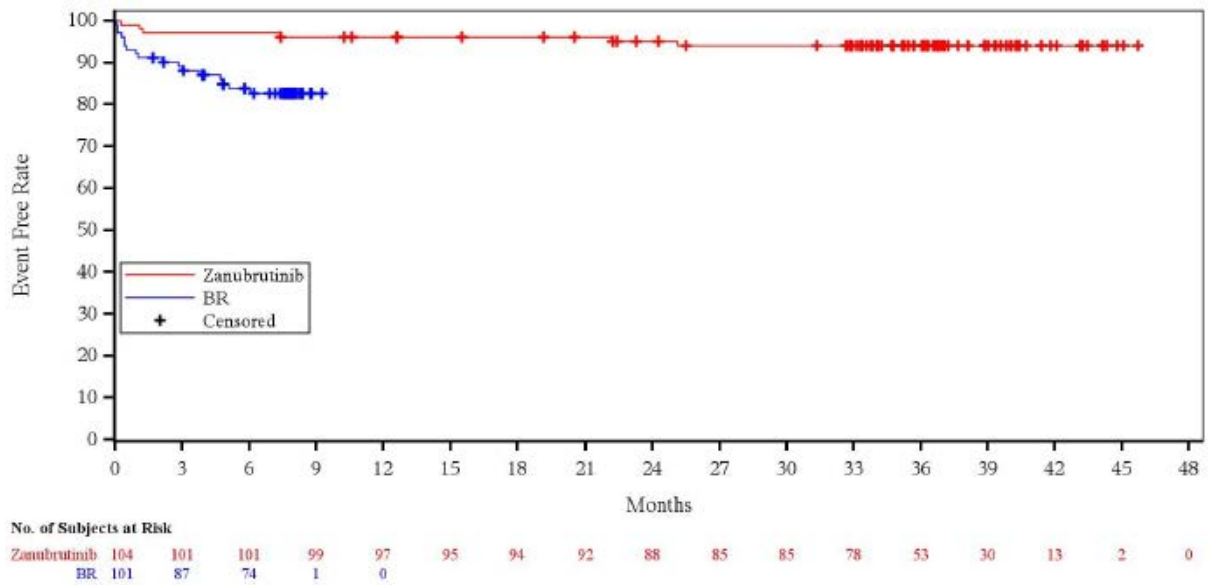


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022

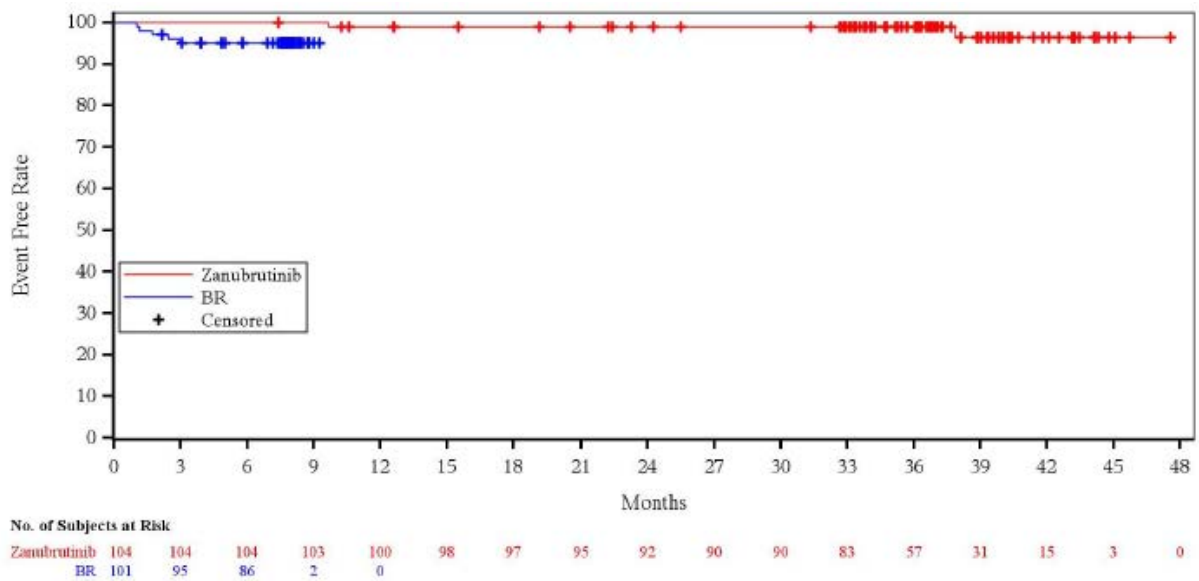


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) – Datenschnitt 07.03.2022

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>SEQUOIA</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	101 (97,1)	93 (92,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30 (28,8)	56 (55,4)
Anämie	6 (5,8)	20 (19,8)
Neutropenie	16 (15,4)	38 (37,6)
Thrombozytopenie	4 (3,8)	11 (10,9)
Herzerkrankungen	17 (16,3)	5 (5,0)
Augenerkrankungen	20 (19,2)	5 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	52 (50,0)	56 (55,4)
Obstipation	13 (12,5)	24 (23,8)
Diarrhö	17 (16,3)	10 (9,9)
Übelkeit	13 (12,5)	34 (33,7)
Erbrechen	13 (12,5)	15 (14,9)

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	43 (41,3)	58 (57,4)
Fatigue	15 (14,4)	10 (9,9)
Ödem peripher	9 (8,7)	11 (10,9)
Fieber	8 (7,7)	34 (33,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	73 (70,2)	40 (39,6)
COVID-19	18 (17,3)	0 (0)
Nasopharyngitis	10 (9,6)	3 (3,0)
Infektion der oberen Atemwege	14 (13,5)	6 (5,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	38 (36,5)	29 (28,7)
Kontusion	27 (26,0)	2 (2,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (1,0)	23 (22,8)
Untersuchungen	19 (18,3)	33 (32,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (2,9)	15 (14,9)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (1,0)	10 (9,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (20,2)	21 (20,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	52 (50,0)	21 (20,8)
Arthralgie	21 (20,2)	7 (6,9)
Schmerz in einer Extremität	11 (10,6)	4 (4,0)
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (18,3)	3 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (35,6)	25 (24,8)
Schwindelgefühl	11 (10,6)	6 (5,9)
Kopfschmerzen	12 (11,5)	9 (8,9)
psychiatrische Erkrankungen	14 (13,5)	6 (5,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (12,5)	12 (11,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (46,2)	30 (29,7)
Husten	17 (16,3)	10 (9,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	52 (50,0)	34 (33,7)
Petechien	12 (11,5)	0 (0)
Ausschlag	15 (14,4)	21 (20,8)

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
Gefäßerkrankungen	36 (34,6)	18 (17,8)
Hypertonie	18 (17,3)	4 (4,0)
Hypotonie	3 (2,9)	14 (13,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 20.0 oder höher; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
<b>SEQUOIA</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	50 (48,1)	38 (37,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,9)	5 (5,0)
Herzerkrankungen	11 (10,6)	2 (2,0)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,9)	9 (8,9)
Fieber	1 (1,0)	9 (8,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (26,0)	12 (11,9)
COVID-19	8 (7,7)	0 (0)
COVID-19 Pneumonie	7 (6,7)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (5,8)	5 (5,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 20.0 oder höher; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
<b>SEQUOIA</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	59 (56,7)	73 (72,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (16,3)	41 (40,6)
febrile Neutropenie	1 (1,0)	8 (7,9)
Neutropenie	13 (12,5)	34 (33,7)
Thrombozytopenie	2 (1,9)	5 (5,0)
Herzerkrankungen	8 (7,7)	2 (2,0)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,9)	6 (5,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (21,2)	14 (13,9)
COVID-19	8 (7,7)	0 (0)
COVID-19 Pneumonie	7 (6,7)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (3,8)	5 (5,0)
Untersuchungen	6 (5,8)	17 (16,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (2,9)	13 (12,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (3,8)	5 (5,0)
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neu-bildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (6,7)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,9)	5 (5,0)
Gefäßerkrankungen	10 (9,6)	7 (6,9)
Hypertonie	8 (7,7)	3 (3,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.0 oder höher; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>SEQUOIA</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	10 (9,6)	14 (13,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (4,8)	2 (2,0)
COVID-19	5 (4,8)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	1 (1,0)
Pneumonie durch Chlamydien	0 (0)	1 (1,0)
Sepsis durch Pseudomonas	0 (0)	1 (1,0)
Herzerkrankungen	2 (1,9)	1 (1,0)
Herzstillstand	1 (1,0)	0 (0)
Herzinsuffizienz	1 (1,0)	0 (0)
Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (1,0)
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,9)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom des Anus	1 (1,0)	0 (0)
metastasierendes Plattenepithelkarzinom	1 (1,0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,0)	0 (0)
Hyponatriämie	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,0)	0 (0)
Pneumonitis	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	3 (3,0)
Neutropenie	0 (0)	2 (2,0)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (1,0)
Darmobstruktion	0 (0)	1 (1,0)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (1,0)
Fieber	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	2 (2,0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0 (0)	1 (1,0)
allergische Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	1 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (1,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	2 (2,0)



Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
Ausschlag	0 (0)	2 (2,0)
Gefäßkrankungen	0 (0)	1 (1,0)
Hypotonie	0 (0)	1 (1,0)
a. MedDRA-Version 20.0 oder höher; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung hat.*

*Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg. Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich (vier Kapseln mit 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (zwei Kapseln mit 80 mg) eingenommen werden. Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen. Wenn eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wird, sollte die nächste Dosis gemäß dem üblichen Einnahmeschema eingenommen werden. Empfohlene Dosisanpassungen für Zanubrutinib bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind in Tabelle 1-15 aufgeführt.*

Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Auftreten der Nebenwirkung	Dosisanpassung (Anfangsdosis 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich)
Nicht-hämatologische Toxizitäten $\geq$ Grad 3	Zum ersten Mal	Behandlung mit BRUKINSA® unterbrechen Sobald die Toxizität auf $\leq$ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich
Febrile Neutropenie Grad 3		
Thrombozytopenie Grad 3 mit signifikanten Blutungen	Zum zweiten Mal	Behandlung mit BRUKINSA® unterbrechen Sobald die Toxizität auf $\leq$ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 160 mg einmal täglich oder 80 mg zweimal täglich
Neutropenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinander folgende Tage)		
Thrombozytopenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinander folgende Tage)	Zum dritten Mal	Behandlung mit BRUKINSA® unterbrechen Sobald die Toxizität auf $\leq$ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 80 mg einmal täglich
	Zum vierten Mal	BRUKINSA® absetzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Bei älteren Patienten ( $\geq$  65 Jahre), Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ( $CrCl \geq 30$  ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault) und Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz vor. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $CrCl < 30$  ml/min) oder Dialysepatienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden. Patienten mit leichter oder mäßiger*

*Leberfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit BRUKINSA® behandelt. Die empfohlene Dosis von BRUKINSA® für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) beträgt 80 mg oral zweimal täglich. Die Sicherheit von BRUKINSA® wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Diese Patienten sollen engmaschig auf Nebenwirkungen von BRUKINSA® überwacht werden.*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA® bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

*Schwerwiegende und tödlich verlaufende Blutungsereignisse traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA®-Monotherapie behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher wurden bei Patienten berichtet. Blutungsereignisse jeglichen Grades traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf. BRUKINSA® kann das Risiko für Blutungen bei Patienten, die eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen erhalten, erhöhen. Patienten sollten auf Anzeichen von Blutungen überwacht werden. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher können Dosisanpassungen wie empfohlen erforderlich machen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit BRUKINSA® angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht und das große Blutbild kontrolliert werden. Die Risiken und Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern, die gleichzeitig mit BRUKINSA® angewendet wird, sollen gegeneinander abgewogen werden.*

*Infektionen mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang (einschließlich bakterielle, virale oder Pilzinfektionen) traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA®-Monotherapie behandelt wurden. Die am häufigsten aufgetretene Infektion vom Grad 3 oder höher war Pneumonie. Es traten auch Infektionen aufgrund einer Hepatitis B-Reaktivierung auf. Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA® sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. Bei Patienten, die positiv auf HBV getestet werden oder eine positive Hepatitis B-Serologie aufweisen, wird vor Beginn der Behandlung die Konsultation eines Spezialisten für Lebererkrankungen empfohlen. Die Patienten sollten gemäß den medizinischen Standards zur Vermeidung einer Hepatitis B-Reaktivierung überwacht und behandelt werden.*

*Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden.*

*Patienten sollten regelmäßig auf Zytopenien überwacht werden. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht und bei Bedarf behandelt werden.*

*Sekundäre Primärmalignome, einschließlich Karzinomen, die nicht die Haut betrafen, traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA®-Monotherapie behandelt wurden. Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden.*

*Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA® eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. BRUKINSA® darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.13
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.21</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.18

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 2 .....	II.9
---	------



## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
17p-Deletion	Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17
CLL	chronische lymphatische Leukämie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IGHV	Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region
IPI	International prognostic Index
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation [1] aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL und ist im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die nicht vorbehandelte CLL beschränkt.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Dies entspricht der Charakterisierung des pU, wobei er die Behandlungsbedürftigkeit über die Kriterien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) definiert. Außerdem wird in der vorliegenden Bewertung auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

Zusätzlich zur gesamten Zielpopulation liefert der pU Angaben zur folgenden Teilpopulation: Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) nicht geeignet ist. Hierzu werden in den Abschnitten II 1.3.1 und II 1.3.2 keine Angaben gemacht (siehe stattdessen Abschnitt II 1.3.3).

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Dem pU zufolge besteht ein therapeutischer Bedarf vor allem für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit CLL und genetischen Risikofaktoren. Es fehle an wirksamen, nebenwirkungsarmen Therapien für ein breites Patientenkollektiv, die ein gutes Ansprechen und eine langanhaltende Remission ermöglichen.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zunächst auf Angaben, die ursprünglich einem Dossier zu Ibrutinib aus dem Jahr 2019 [2] entstammen. Die darin für die GKV-Zielpopulation angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten basiert ursprünglich auf einem Dossier zu Obinutuzumab [3], in dem eine Anzahl von 1913 bei Erstdiagnose

behandlungsbedürftigen und 1648 im Krankheitsverlauf erstmalig behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten für das Jahr 2015 in Deutschland erwartet wurde. Letztere Patientengruppe ist bei Erstdiagnose zunächst nicht behandlungsbedürftig und geht im Krankheitsverlauf in einen behandlungsbedürftigen Zustand über. In der Summe (3561 Patientinnen und Patienten) ergibt dies bei einem GKV-Anteil von 86,79 % (siehe damalige Bewertung zu Ibrutinib [4]) eine Anzahl von abgerundet 3090 Patientinnen und Patienten in der GKV, die der pU für das Jahr 2016 annimmt.

Anschließend prognostiziert der pU eine untere und eine obere Grenze der Patientenzahlen für das Jahr 2023.

### **Untere Grenze**

Der pU zieht Angaben des Statistischen Bundesamts zum vorausberechneten Bevölkerungsstand (BEV-VARIANTE-08 [G2-L1-W2]: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, geringer Anstieg der Lebenserwartung, moderate Entwicklung des Wanderungssaldos) [5] für die Jahre 2019 bis 2028 heran. Für jedes dieser Jahre berechnet der pU den Anteil der Personen ab 60 Jahre, da dem pU zufolge primär Menschen ab diesem Alter an einer CLL erkranken. Dann ermittelt der pU durch lineare Regression einen Anstieg des Anteils dieser Personen über den oben genannten Zeitraum von 0,47 % pro Jahr. Durch Anwendung dieses Anstiegs auf die Patientenzahl für das Jahr 2016 (siehe vorletzten Absatz) prognostiziert der pU eine untere Grenze von 3193 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2023.

### **Obere Grenze**

Für die obere Grenze zieht der pU statt BEV-VARIANTE-08 (siehe letzten Absatz) BEV-VARIANTE-09 (G2-L3-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, stärkerer Anstieg der Lebenserwartung, moderate Entwicklung des Wanderungssaldos) [5] heran. Hierbei ermittelt der pU für Personen ab 60 Jahre durch lineare Regression einen Anstieg des Anteils dieser Personen über den oben genannten Zeitraum (Jahre 2019 bis 2028) von 0,50 % pro Jahr und prognostiziert – analog zu seinem Vorgehen für die untere Grenze – entsprechend eine obere Grenze von 3200 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2023.

## **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Die Anzahl von 3090 Patientinnen und Patienten mit CLL in der GKV, die innerhalb 1 Jahres erstmalig therapiebedürftig waren bzw. wurden, wurde für das Jahr 2015 ausgewiesen und als in der Größenordnung plausibel bewertet [6]. Zwar überträgt der pU diese Anzahl auf das Jahr 2016 und die erwarteten Steigerungen des Anteils der Personen ab 60 Jahren in der Gesamtbevölkerung auf die oben genannte Patientenzahl. Die damit verbundene Unsicherheit ist jedoch gering. Die vom pU für das Jahr 2023 angenommene Anzahl von 3193 bis 3200

Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt daher in einer plausiblen Größenordnung.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren<sup>1</sup>, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist
- Teilpopulation 2: alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet

Dem G-BA zufolge ist eine Therapie mit FCR für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren unter Berücksichtigung ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten geeignet.

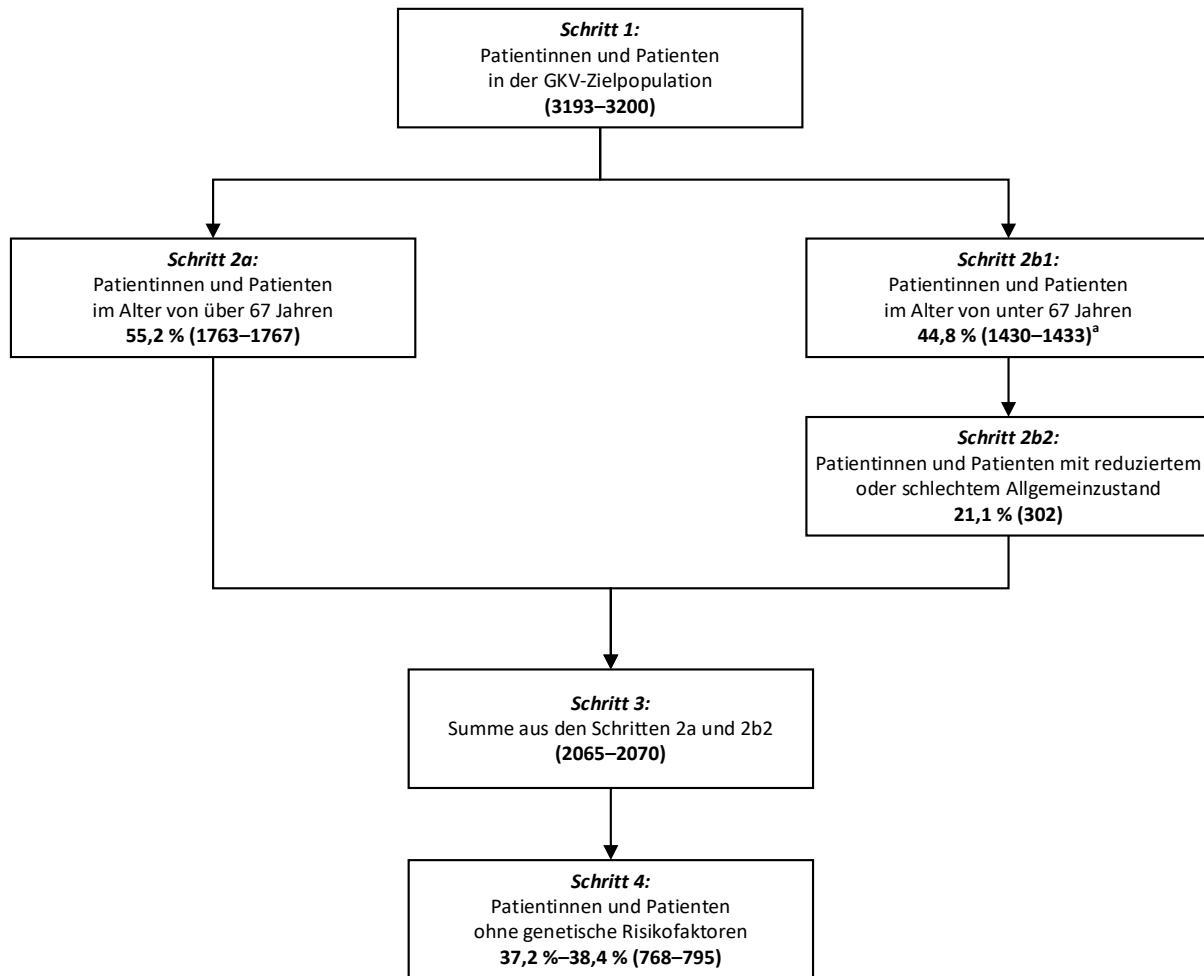
Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 1 liegen in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) Angaben vor, die im Folgenden dargestellt und kommentiert werden.

#### **Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 1 über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

---

<sup>1</sup> Als genetische Risikofaktoren werden dem G-BA zufolge nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) / Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) oder einer unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Teilweise bestehende rechnerische Abweichungen sind rundungsbedingt.

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 2

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU zieht eine Anzahl von 3193 bis 3200 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation heran. Das Vorgehen des pU zur Berechnung dieser Spanne ist in Abschnitt II 1.3.1 beschrieben.

### **Schritt 2a: Patientinnen und Patienten im Alter von über 67 Jahren**

Der pU leitet aus einem Beratungsgespräch vom 15.02.2022 [7] ab, dass eine Therapie mit FCR für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 65 Jahren nicht geeignet ist. Näherungsweise zieht der pU Angaben zur Aufteilung in die Alterskategorien < 67 Jahre und > 67 Jahre heran. Die Angaben entnimmt er der Publikation von Zoellner et al (2016) zu einer Beobachtungsstudie mit Daten aus 48 Zentren aus Deutschland [8]. In die Analyse wurden

Patientinnen und Patienten mit CLL eingeschlossen, bei denen eine die Behandlung betreffende Entscheidung (Einleitung, Änderung oder Beendigung der Therapie) im 1. oder 2. Quartal des Jahres 2011 stattgefunden hat. Der Publikation zufolge waren von 402 Patientinnen und Patienten bei initialer Diagnose 222 (55,2 %) über 67 Jahre alt. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit der Spanne der Patientenzahl aus Schritt 1.

***Schritte 2b1 und 2b2: Patientinnen und Patienten im Alter von unter 67 Jahren (Schritt 2b1) mit reduziertem oder schlechtem Allgemeinzustand (Schritt 2b2)***

Von den Patientinnen und Patienten unter 67 Jahren berücksichtigt der pU diejenigen mit reduziertem oder schlechtem Allgemeinzustand, da in beiden Fällen des Allgemeinzustands laut pU – mit Verweis auf die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [9] – unabhängig vom Alter eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt.

In Schritt 2b1 veranschlagt der pU für Patientinnen und Patienten unter 67 Jahren analog zum Vorgehen in Schritt 2a auf Basis der Publikation von Zoellner et al. (2016) [8] einen Anteilswert von 44,8 %. In Schritt 2b2 zieht er ebenfalls diese Publikation heran. Ihr sind Daten zum Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten bei initialer Diagnose zu entnehmen. Für diejenigen mit unbekanntem Allgemeinzustand geht der pU davon aus, dass sie sich ebenso auf die verschiedenen Allgemeinzustände verteilen wie die Patientinnen und Patienten mit bekanntem Allgemeinzustand. Der pU veranschlagt entsprechend einen Anteilswert von 21,1 % mit reduziertem oder schlechtem Allgemeinzustand („slow go“ oder „no go“) bei Patientinnen und Patienten unter 67 Jahren. Der pU multipliziert beide Anteilswerte mit der Spanne der Patientenzahl aus Schritt 1.

***Schritt 3: Summe aus den Schritten 2a und 2b2***

Der pU summiert die Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b2, um die Gesamtzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist, zu schätzen.

***Schritt 4: Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren***

Zur Schätzung der Anteilswerte für genetische Risikofaktoren zieht der pU eine Publikation der internationalen CLL-International-prognostic-Index(IPI)-Arbeitsgruppe [10] heran. Darin sind Ergebnisse einer Metaanalyse zu 13 Phase-2- und Phase-3-Studien dargestellt, die zwischen 01.01.1950 und 31.12.2010 veröffentlicht wurden. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren nicht vorbehandelt und hatten – mit Ausnahme von 1 Studie – eine Behandlungsbedürftigkeit. Für diejenigen der 3472 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, für die Angaben zum jeweiligen Risikofaktor vorlagen, betrug die Anteilswerte

- 60 % für unmutierten IGHV-Status,
- 4 % für TP53-Mutation und
- 7 % für 17p-Deletion.

#### *Untere Grenze*

Der pU berechnet zunächst einen Anteilswert für genetische Risikofaktoren, indem er die Summe bildet aus

- den oben genannten 60 % (unmutierter IGHV-Status) und
- den übrigen 40 % (mutierter IGHV-Status) multipliziert mit 7 % (17p-Deletion).

Als Ergebnis gibt der pU 62,8 % mit genetischen Risikofaktoren und entsprechend 37,2 % ohne genetische Risikofaktoren an. Den letztgenannten Anteilswert multipliziert der pU mit der unteren Grenze aus Schritt 3.

#### *Obere Grenze*

Der pU berechnet zunächst einen Anteilswert für genetische Risikofaktoren, indem er die Summe bildet aus

- den oben genannten 60 % (unmutierter IGHV-Status) und
- den übrigen 40 % (mutierter IGHV-Status) multipliziert mit 4 % (TP53-Mutation).

Als Ergebnis gibt der pU 61,6 % mit genetischen Risikofaktoren und entsprechend 38,4 % ohne genetische Risikofaktoren an. Den letztgenannten Anteilswert multipliziert der pU mit der oberen Grenze aus Schritt 3.

#### *Spanne*

Der pU gibt als Ergebnis für die Teilpopulation 1 eine Spanne von 768 bis 795 Patientinnen und Patienten an.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch führt die Methodik des pU dazu, dass die von ihm für die Teilpopulation 1 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet ist. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

***Zu Schritten 2a bis 2b2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist******Zu den Anteilswerten des Alters***

Die aus der vom pU herangezogenen Publikation [8] abgeleiteten Anteilswerte zur Aufteilung in die Alterskategorien bergen Unsicherheiten. Die Anteilswerte der < 67- und > 67-Jährigen wurden zum Zeitpunkt der initialen Diagnose erhoben. Sie können abweichen, wenn sie zum relevanten Zeitpunkt der erstmaligen Behandlungsbedürftigkeit ermittelt werden. Zudem können die Anteilswerte bei der geforderten Aufteilung der Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und  $\geq$  65 Jahre abweichen.

***Zum Anteilswert des Allgemeinzustands***

Einerseits könnte wegen der Zunahme von Komorbiditäten im Alter und bei längerem Fortbestand der CLL der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit reduziertem oder schlechtem Allgemeinzustand bei Eintritt der Behandlungsbedürftigkeit auch höher liegen als die vom pU veranschlagten 21,1 %, die sich auf den Zeitpunkt der initialen Diagnose beziehen. Andererseits lässt sich der zugrunde liegenden Publikation [8] nicht entnehmen, worauf die Zuordnung zu den Allgemeinzuständen basiert. Die DGHO nennt für körperlich fitte Patientinnen und Patienten z. B. einen Cumulative Illness Rating Scale Score von < 6 [9].

***Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren***

Der pU wendet die Anteilswerte zur TP53-Mutation und zur 17p-Deletion ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten mit mutiertem IGHV-Status an. In der Publikation [10] bezieht sich jedoch beispielsweise der Anteilswert zur TP53-Mutation nicht ausschließlich auf die 947 Patientinnen und Patienten mit mutiertem IGHV-Status, sondern auf 1626 Patientinnen und Patienten (eigene Berechnung) mit Angabe zum TP53-Mutationsstatus. Es besteht daher eine Unsicherheit zur Übertragbarkeit des Anteilswerts auf Patientinnen und Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Es liegen Hinweise vor, dass sich die Anteilswerte zur TP53-Mutation in Abhängigkeit vom IGHV-Status unterscheiden können [11].

Darüber hinaus erfolgte in der Studie für Patientinnen und Patienten unter 67 Jahren keine Beschränkung auf einen reduzierten oder schlechten Allgemeinzustand. Auch lag für einen Teil der Patientinnen und Patienten keine Behandlungsbedürftigkeit vor [10]. Die Übertragung der Anteilswerte auf behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten im Alter von über 67 Jahren (Schritt 2a) sowie unter 67 Jahren mit reduziertem oder schlechtem Allgemeinzustand (Schritt 2b2) ist daher mit Unsicherheit behaftet.

**II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass sowohl die Inzidenz als auch die 5-Jahres-Prävalenz der CLL bis zum Jahr 2028 um – wie bereits für die GKV-Zielpopulation angenommen (siehe Abschnitt II 1.3.1) – 0,47 % bzw. 0,50 % pro Jahr steigt.



## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Zanubrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL <sup>b</sup> , davon	3193–3200	Die Angabe ist – bei geringen Unsicherheiten – in der Größenordnung plausibel.
	diejenigen ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren <sup>c</sup> , für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist (Teilpopulation 1)	768–795	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind die unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zum Alter und Allgemeinzustand und</li> <li>▪ zu genetischen Risikofaktoren<sup>c</sup>.</li> </ul>
	diejenigen, die nicht zur Teilpopulation 1 zählen, d. h. alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet (Teilpopulation 2)	k. A.	Der Umfang dieser Patientengruppe kann durch Abzug der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilpopulation 1 von der gesamten Anzahl in der GKV-Zielpopulation berechnet werden.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten IGHV.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IGHV: Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL benannt:

- Ibrutinib oder
- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder
- FCR (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten eine Therapie mit FCR geeignet ist) oder
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist; gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist) oder
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist; gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist)

Der pU stellt die Kosten für das 1. Behandlungsjahr dar, die im Folgenden bewertet werden.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Zanubrutinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen – sofern zu entnehmen – den Fachinformationen [1,12-14]. Teilweise befinden sich die entsprechenden Angaben im Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Da in den entsprechenden Fachinformationen für Zanubrutinib [1] und für Ibrutinib (sowohl in der Kombinations- als auch in der Monotherapie) [12] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird für diese Wirkstoffe in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Teilweise werden die Kombinationstherapien in den Fachinformationen nicht aufgeführt. Der pU erläutert, dass seine Angaben auch auf vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren beruhen und zitiert die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil sowie zu Acalabrutinib, beides als Erstlinie [15,16]. In der dort zitierten Literatur [17,18] lassen sich die für die Kostenberechnung relevanten Angaben des pU für Chlorambucil und Bendamustin jeweils in Kombination mit Rituximab wiederfinden. Auf dieser Grundlage sind seine Angaben zur Behandlungsdauer dieser Therapien ebenfalls nachvollziehbar.

## II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Zanubrutinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen mit Ausnahme von Obinutuzumab (nur in Kombination mit Ibrutinib) den Fachinformationen [1,12,13]. Teilweise befinden sich die entsprechenden Angaben im Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab berücksichtigen Verwurf, obwohl keiner stattfindet. Für Obinutuzumab (nur in Kombination mit Ibrutinib) setzt der pU 9 Packungen pro Jahr an, obwohl nur 8 zu veranschlagen wären.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Chlorambucil und Rituximab (als Kombinationstherapie) entsprechen der zitierten Literatur [17] in den Tragenden Gründen [15,16] (siehe Abschnitt II 2.1).

Für den Verbrauch von Bendamustin und Rituximab (als Kombinationstherapie) zitiert der pU die Studien von Fischer et al. (2012), Woyach et al. (2018) und Michallet et al. (2018) [19-21] und legt die dortigen Angaben zum Verbrauch zugrunde. Diese Angaben entsprechen – bis auf eine Abweichung bei Bendamustin – der oben erwähnten Literatur [18] in den Tragenden Gründen [15,16] (siehe Abschnitt II 2.1). Für Bendamustin legt der pU eine Dosis von 90 mg/m<sup>2</sup> pro Gabe aus den von ihm herangezogenen Studien zugrunde [19-21], abweichend von der Literatur in den Tragenden Gründen in Höhe von 70 mg/m<sup>2</sup> pro Gabe [18].

Der Verbrauch von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel [22] und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [23] zugrunde. Der Verbrauch von Chlorambucil richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [23] zugrunde.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Zanubrutinib sowie von Ibrutinib, Rituximab, Fludarabin, Bendamustin und Chlorambucil geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2022 wieder.

Für Obinutuzumab setzt der pU keinen Herstellerrabatt an, obwohl dieser von dem Apothekenverkaufspreis abzuziehen ist. Für Cyclophosphamid benennt der pU einen von der Lauer-Taxe leicht abweichenden Herstellerrabatt, setzt aber den korrekten Herstellerrabatt in seiner Berechnung an.

Für Bendamustin setzt der pU Flaschen mit je 180 mg Wirkstoff an. Dies ist die zweckmäßigste Alternative. Als wirtschaftlichste Option stehen Flaschen zu je 25 mg Wirkstoff zur Verfügung.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, sind überwiegend nachvollziehbar [1,12-14].

Für Rituximab und Obinutuzumab berücksichtigt der pU Kosten für eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum sowie mit Paracetamol und bei Obinutuzumab zusätzlich mit einem Kortikosteroid. Dies ist laut Fachinformationen [13,14] nachvollziehbar. Die Zusammensetzung der Prämedikation bei Obinutuzumab richtet sich nach den ersten 2 Gaben nach den bis dahin ggf. aufgetretenen infusionsbedingten Reaktionen. Der pU setzt nach den ersten 2 Gaben ausschließlich Paracetamol als Prämedikation an und geht somit implizit davon aus, dass während der vorherigen Infusionen keine infusionsbedingten Reaktionen bei den Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.

Es entstehen bei einigen Wirkstoffen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. Kontrolle des großen Blutbildes oder Kontrolle von Leberfunktionswerten, die der pU nicht veranschlagt [1,12,13,24]. Zudem bleiben Kosten für die Verabreichung der Infusionen unberücksichtigt.

Abweichend vom Vorgehen des pU sind keine Kosten für die Bestimmung des Hepatitis-B-Virus-Status vor Therapiebeginn zu veranschlagen, da diese Kosten sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel also auch bei sämtlichen Mono- und Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut den Fachinformationen [1,12-14,25] anzusetzen sind und somit in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede bestehen.

Der pU weist Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin aus. Dies ist plausibel. Bei den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe setzt der pU bei

Obinutuzumab Kosten für eine 9-malige Zubereitung an. Darin enthalten sind u. a. die Kosten für die Herstellung für die ersten beiden Gaben des 1. Zyklus. Unter dieser Annahme sind die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation die Herstellung für die ersten beiden Gaben des 1. Zyklus zusammen erfolgen kann (beide Gaben an Tag 1 oder an Tag 1 und 2 [14]), sodass für diese nur 1-malig Kosten angesetzt werden könnten. Insgesamt ergäben sich dadurch Kosten für eine 8-malige Zubereitung.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Der pU ermittelt für Zanubrutinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 75 295,94 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der Mono- und Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie – mit Ausnahme von Ibrutinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe:

Die Arzneimittelkosten sind – ausgenommen von Obinutuzumab – plausibel. Die Arzneimittelkosten von Obinutuzumab (sowohl bei der Kombination mit Ibrutinib als auch bei der Kombination mit Chlorambucil) sind überschätzt. Dies resultiert aus der fehlenden Veranschlagung eines Herstellerrabatts für Obinutuzumab. Zudem enthalten die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Jahr von Obinutuzumab eine weitere Überschätzung durch die Veranschlagung einer zu hohen Packungsanzahl (nur in der Kombination mit Ibrutinib).

Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechen weitgehend den Fachinformationen, jedoch berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (monatliches Blutbild und zusätzlich Kontrolle der Leberfunktionsparameter) (siehe Abschnitt II 2.4). Auf der anderen Seite veranschlagt der pU Kosten für die Bestimmung des Hepatitis-B-Virus-Status vor Therapiebeginn, die nicht anzusetzen sind, da sie für sämtliche Patientinnen und Patienten mit der hier relevanten Indikation anfallen und somit in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin sowie – unter der Annahme einer 9-maligen Zubereitung – Obinutuzumab plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis- tungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leis- tungen (ge- mäß Hilfs- taxe) in € <sup>a</sup>	Jahres- therapie- kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Zanubrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vor- behandelter CLL <sup>b</sup>	75 284,54	11,40	0	75 295,94	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
Ibrutinib		76 273,27	11,40	0	76 284,67	Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Der pU setzt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Dies ist plausibel.
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		100 073,23 <sup>c</sup>	43,74	639,00	100 755,97	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind überschätzt, da kein Herstellerrabatt und eine zu hohe Packungsanzahl für Obinutuzumab angesetzt werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind unter der Annahme einer 9-maligen Zubereitung von Obinutuzumab plausibel.
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab		96 241,94 <sup>c</sup>	45,38	497,00	96 784,32	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
FCR <sup>d</sup>		22 082,68 <sup>c</sup>	45,38	3342,00 <sup>c</sup>	25 470,06	Der pU setzt Kosten gemäß Hilfstaxe an. Diese sind plausibel.
Bendamustin in Kombination mit Rituximab <sup>e</sup>		26 470,75 <sup>c</sup>	45,38	1398,00 <sup>c</sup>	27 914,13	
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab <sup>e</sup>		20 135,52 <sup>c</sup>	45,38	426,00	20 606,90	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab <sup>e</sup>	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL <sup>b</sup>	21 346,37 <sup>c</sup>	43,74	639,00	22 029,11	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind überschätzt, da kein Herstellerrabatt für Obinutuzumab angesetzt wird. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind unter der Annahme einer 9-maligen Zubereitung von Obinutuzumab plausibel.
<p>a. Angaben des pU  b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.  c. eigene Berechnung durch Summierung der Angaben im Dossier  d. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und &lt; 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten eine Therapie mit FCR geeignet ist. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region.  e. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie &lt; 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab;  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, die die Versorgungsanteile von Zanubrutinib beeinflussen können. Dies umfasst die Kontraindikationen auf Basis der Fachinformation [1], Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Außerdem beschreibt der pU, dass Zanubrutinib sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann, aber zu erwarten sei, dass die Therapie überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

Eine Quantifizierung des Versorgungsanteils nimmt der pU nicht vor. Die zu erwartenden Versorgungsanteile seien mit Unsicherheiten behaftet.



### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. BeiGene Ireland. Fachinformation BRUKINSA 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022.
2. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/>.
3. Roche Pharma. Obinutuzumab (Gazyvaro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/#tab/dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 08.02.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-39\\_Ibrutinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-39_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
5. Statistisches Bundesamt. 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2022 [Zugriff: 20.10.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1648474585894&code=12421#abreadcrumb>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G14-08\\_Obinutuzumab\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G14-08_Obinutuzumab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2021-B-433. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL. 2022.
8. Zoellner AK, Hohler T, Fries S et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. Ann Hematol 2016; 95(6): 853-861. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2640-z>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. 2020 [Zugriff: 16.02.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/version-02022023T113623/@@guideline/html/index.html#ID0EU3AE>.

10. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 779-790. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30029-8](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30029-8).
11. Zenz T, Eichhorst B, Busch R et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4473-4479. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.27.8762>.
12. Janssen-Cilag International. Fachinformation IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib). Stand: August 2022.
13. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Truxima 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab). Stand August 2022.
14. Roche Registration. Fachinformation Gazyvaro 25mg/ml (Obinutuzumab). Stand: Juli 2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische Lymphatische Leukämie, Kombination mit Chlorambucil, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8005/2021-11-04\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_D-662\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8005/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-662_TrG.pdf).
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7577/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Acalabrutinib\\_D-592\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7577/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592_TrG.pdf).
17. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1101-1110. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313984>.
18. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3559-3566. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8061>.
19. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(26): 3209-3216. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.39.2688>.

20. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2517-2528. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812836>.
21. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018; 103(4): 698-706. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.170480>.
22. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5(5): 303-311.
23. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
24. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan 100 mg/200 mg/500 mg/1 g (Cyclophosphamid). Stand: März 2021.
25. Betapharm Arzneimittel. Fachinformation Bendamustin beta 180 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin). Stand: November 2020.