

Zanubrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie)

Addendum zum Projekt A22-130
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left are light grey, and the segments to the right are dark blue and light blue.

ADDENDUM

Projekt: A23-41

Version: 1.0

Stand: 26.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1565

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Zanubrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Addendum zum Projekt A22-130

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.05.2023

Interne Projektnummer

A23-41

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Benjamin Becker
- Lisa Junge
- Katrin Nink

Schlagwörter

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

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Auswertungen zu Nebenwirkungen	2
2.1.1 Verzerrungspotenzial	3
2.1.2 Ergebnisse.....	4
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	7
2.1.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	9
2.2 Zusammenfassung.....	11
3 Literatur	13
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab	5
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab	8
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab	10
Tabelle 4: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 5: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab.....	15
Tabelle 6: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab	17
Tabelle 7: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 03.05.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A22-130 (Zanubrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Nachgang zur mündlichen Anhörung vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten zusätzlichen Daten zur Studie SEQUOIA [2]:

- Unerwünschte Ereignisse – Angaben bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. 90 Tage (Bendamustin + Rituximab) nach der letzten Dosis oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, je nachdem, was später eintrat

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Angaben im Stellungnahmeverfahren [3] und im Dossier [4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Zanubrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), wurde die randomisierte kontrollierte, offene Studie SEQUOIA herangezogen, in der Zanubrutinib mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab verglichen wurde. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A22-130 [1].

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) sowie spezifische UEs bewertet.

2.1 Auswertungen zu Nebenwirkungen

Wie in der Dossierbewertung A22-130 beschrieben, sollten Nebenwirkungen gemäß Angaben des pU in Modul 4 A [4] sowie den Studienunterlagen [5] 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.

In seiner Stellungnahme hat der pU bestätigt, dass seine in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen lediglich den Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage im Interventionsarm bzw. 90 Tage im Vergleichsarm) abdecken (entsprechend der im Studienprotokoll aufgeführten Definition der Treatment-Emergent Adverse Events). So betrug 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). Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, die den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression bzw. dem Beginn einer neuen CLL-Therapie umfassen, hat der pU zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht vorgelegt, obwohl die Erhebung über einen längeren Zeitraum gemäß den Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen ebenfalls prädefiniert war.

Im Zuge des Stellungnahmeverfahrens [3] hat der pU Ereigniszeitanalysen für die Ergebnisse der Nebenwirkungen mit der Operationalisierung bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. bis 90 Tage (Bendamustin + Rituximab) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, was später eintrat, nachgereicht. Die medianen Beobachtungsdauern zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm sind dabei mit circa 36,7 Monaten und circa 35,9 Monaten vergleichbar. Es bestanden jedoch Unsicherheiten

in der Interpretierbarkeit der Daten, da die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven nicht zur angegebenen medianen Beobachtungsdauer von circa 36,7 Monaten im Vergleichsarm passten und erneut viele Zensierungen zwischen Monat 6 und 9 aufwiesen. Die vom pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgelieferten Kaplan-Meier-Kurven lösen diese Diskrepanzen auf.

Die nun vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven lassen sich gemeinsam mit den Ereigniszeitanalysen interpretieren und entsprechen der in den Studienunterlagen beschriebenen Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. bis 90 Tage (Bendamustin + Rituximab) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, was später eintrat. Somit werden die vom pU nachgelieferten Daten zur Nutzenbewertung herangezogen.

Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant. Die nun vorliegenden Auswertungen zu Nebenwirkungen basieren jedoch auf vergleichbaren Beobachtungsdauern in beiden Studienarmen. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Zudem können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte auch allein aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Bewertung das relative Risiko als Effektmaß herangezogen.

Ausgenommen hiervon ist allerdings der Endpunkt Abbruch wegen UEs. Dieser Endpunkt umfasst in der vorliegenden Datensituation nur Ereignisse, die während der Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten. Aufgrund der fixen Behandlungsdauer im Vergleichsarm in der Studie SEQUOIA unterscheiden sich die medianen Behandlungsdauern und für diesen Endpunkt auch die Beobachtungsdauern weiterhin zwischen den Studienarmen (36,3 Monate [Zanubrutinib] vs. 4,8 Monate [Bendamustin + Rituximab]). Da nach Behandlungsende im Vergleichsarm keine weiteren Ereignisse hinzukommen können, ist für den Endpunkt Abbruch wegen UEs das Hazard Ratio folglich weiterhin das geeignete Effektmaß und die bereits mit dem Dossier vorgelegten Analyse maßgeblich. Wie in der Dossierbewertung beschrieben ist diese ausschließlich für die ersten 8 Monate interpretierbar.

2.1.1 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, die spezifischen SUEs und spezifischen schweren UEs wird als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, die nicht den SUEs oder den schweren UEs

zugeordnet werden können, wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

2.1.2 Ergebnisse

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 [6]. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz.

Die Ergebnisse für die nachgereichten Daten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs sowie schweren UEs sind in Anhang A aufgeführt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SEQUOIA					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	104	101 (97,1)	101	98 (97,0)	–
SUEs	104	50 (48,1)	101	49 (48,5)	0,99 [0,75; 1,32]; > 0,999
schwere UEs ^b	104	59 (56,7)	101	82 (81,2)	0,70 [0,58; 0,85]; < 0,001
Blutungen (SMQ ^c , UEs)	104	53 (51,0)	101	12 (11,9)	4,29 [2,44; 7,54]; < 0,001
Blutungen (SMQ ^c , schwere UEs ^b)	104	4 (3,8)	101	1 (1,0)	3,88 [0,44; 34,16]; 0,245
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	104	8 (7,7)	101	4 (4,0)	1,94 [0,60; 6,25]; 0,269
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	104	22 (21,2)	101	20 (19,8)	1,07 [0,62; 1,83]; 0,848
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^d				
Übelkeit (PT, UEs)	104	13 (12,5)	101	34 (33,7)	0,37 [0,21; 0,66]; < 0,001
Kontusion (PT, UEs)	104	27 (26,0)	101	4 (4,0)	6,56 [2,38; 18,07]; < 0,001
Hypotonie (PT, UEs)	104	3 (2,9)	101	14 (13,9)	0,21 [0,06; 0,70]; 0,005
Fieber (PT, SUEs)	104	1 (1,0)	101	9 (8,9)	0,11 [0,01; 0,84]; 0,008
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^b)	104	17 (16,3)	101	42 (41,6)	0,39 [0,24; 0,64]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^b)	104	6 (5,8)	101	17 (16,8)	0,34 [0,14; 0,83]; 0,012
a. eigene Berechnung; Effektschätzung und 95 %-KI asymptotisch; p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])					
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
c. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen					
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 [1]).					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs 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 für diesen Endpunkt nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Hinweis auf 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), Herzerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)

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

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Dossierbewertung A22-130 [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

Übelkeit (UEs), Hypotonie (UEs)

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs) und Hypotonie (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.

Kontusion (UEs)

Für den Endpunkt Kontusion (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 gegenüber Bendamustin + Rituximab.

Fieber (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs)

Für die Endpunkte Fieber (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab.

Subgruppen und Effektmodifikatoren

Für die nachgereichten Auswertungen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt. Für eine vollumfassende Abwägung des Zusatznutzens sind diese jedoch erforderlich. In den vorliegenden Ereigniszeitanalysen im Dossier zu den betrachteten Merkmalen Alter, Geschlecht und Binet-Stadium zeichnen sich keine Effektmodifikationen in den UE-Endpunkten ab. Dennoch verbleibt eine Unsicherheit, die bei der Bewertung des Zusatznutzens in der Aussagesicherheit berücksichtigt wird.

2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt. In Tabelle 2 sind ausschließlich die im vorliegenden Addendum relevanten Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Nebenwirkungen		
SUEs	48,1 vs. 48,5 RR: 0,99 [0,75; 1,32] p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	56,7 vs. 81,2 RR: 0,70 [0,58; 0,85] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Blutungen (UEs)	51,0 vs. 11,9 RR: 4,29 [2,44; 7,54] RR: 0,23 [0,13; 0,41] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Blutungen (schwere UEs)	3,8 vs. 1,0 RR: 3,88 [0,44; 34,16] p = 0,245	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (schwere UEs)	7,7 vs. 4,0 RR: 1,94 [0,60; 6,25] p = 0,269	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	21,2 vs. 19,8 RR: 1,07 [0,62; 1,83] p = 0,848	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Übelkeit (UEs)	12,5 vs. 33,7 RR: 0,37 [0,21; 0,66] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Kontusion (UEs)	26,0 vs. 4,0 RR: 6,56 [2,38; 18,07]; RR: 0,15 [0,06; 0,42] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Hypotonie (UEs)	2,9 vs. 13,9 RR: 0,21 [0,06; 0,70] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (SUEs)	1,0 vs. 8,9 RR: 0,11 [0,01; 0,84] p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	16,3 vs. 41,6 RR: 0,39 [0,24; 0,64] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Untersuchungen (schwere UEs)	5,8 vs. 16,8 RR: 0,34 [0,14; 0,83] p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 [1]).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis;</p>		

2.1.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer^a	
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Frauen): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Appetitverlust: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ kognitive Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Frauen): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden: erheblich ▫ Untersuchungen (schwere UEs): Hinweis für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Fieber (SUEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs^b, Übelkeit (UEs), Hypotonie (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungen (UEs), Kontusion (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bis zur Krankheitsprogression erhoben. Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. bis 90 Tage (Bendamustin + Rituximab) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Krankheitsprogression erhoben, je nachdem, was später eintrat. (siehe [1]).</p> <p>b. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs führt die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa für die ersten 8 Monate nach Randomisierung interpretierbar ist.</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 Dossierbewertung A22-130 [1]). Für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen

genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) infrage kommt, sowie für Patientinnen und Patienten mit genetischen Risikofaktoren liegen keine Daten vor.

Im Vergleich zur Nutzenbewertung A22-130 ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens durch die nachgereichten Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen möglich.

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 Hinweisen auf einen geringeren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes. 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 schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials in dieser Endpunktkategorie ist aufgrund der fehlenden Subgruppenanalysen und der damit einhergehenden Unsicherheit (siehe Abschnitt zu Subgruppenanalysen) die Aussagesicherheit reduziert. Es ergibt sich daher nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in den Endpunkten der oben genannten Kategorie.

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 beträchtlichen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Zanubrutinib aus der Dossierbewertung A22-130 für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine genetischen Risikofaktoren aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Zanubrutinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-130 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder FCR ^{c, d} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab^{d, e} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ^{d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet: Zusatznutzen nicht belegt
<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 fett 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 < 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 < 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zanubrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.03.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-130_zanubrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. BeiGene Germany. 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); study BGB-3111-304; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
3. BeiGene Germany. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1522: Zanubrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/908/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. BeiGene Netherlands. Zanubrutinib (Brukinsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A [online]. 2022 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6288/2022_12_12_Modul4A_Zanubrutinib.pdf.
5. 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.
6. 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>.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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 (z. B. CTCAE-Grad ≥ 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

Tabelle 5: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
SOCC^b		
PT^b		
SEQUOIA		
Gesamtrate UEs	101 (97,1)	98 (97,0)
Blood and lymphatic system disorders	30 (28,8)	58 (57,4)
Anaemia	6 (5,8)	20 (19,8)
Neutropenia	16 (15,4)	39 (38,6)
Thrombocytopenia	4 (3,8)	12 (11,9)
Cardiac disorders	17 (16,3)	9 (8,9)
Eye disorders	20 (19,2)	8 (7,9)
Gastrointestinal disorders	52 (50,0)	59 (58,4)
Constipation	13 (12,5)	24 (23,8)
Diarrhoea	17 (16,3)	13 (12,9)
Nausea	13 (12,5)	34 (33,7)
Vomiting	13 (12,5)	17 (16,8)
General disorders and administration site conditions	43 (41,3)	63 (62,4)
Asthenia	4 (3,8)	11 (10,9)
Chills	3 (2,9)	10 (9,9)
Fatigue	15 (14,4)	11 (10,9)
Oedema peripheral	9 (8,7)	12 (11,9)
Pyrexia	8 (7,7)	34 (33,7)
Immune system disorders	7 (6,7)	12 (11,9)
Infections and infestations	74 (71,2)	58 (57,4)
COVID-19	19 (18,3)	4 (4,0)
Nasopharyngitis	10 (9,6)	4 (4,0)
Pneumonia	7 (6,7)	10 (9,9)
Upper respiratory tract infection	15 (14,4)	11 (10,9)
Injury, poisoning and procedural complications	38 (36,5)	34 (33,7)
Contusion	27 (26,0)	4 (4,0)
Infusion related reaction	1 (1,0)	23 (22,8)
Investigations	19 (18,3)	34 (33,7)
Neutrophil count decreased	3 (2,9)	15 (14,9)
Platelet count decreased	1 (1,0)	10 (9,9)

Tabelle 5: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
Metabolism and nutrition disorders	21 (20,2)	26 (25,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	52 (50,0)	33 (32,7)
Arthralgia	21 (20,2)	13 (12,9)
Pain in extremity	11 (10,6)	5 (5,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	19 (18,3)	18 (17,8)
Nervous system disorders	37 (35,6)	31 (30,7)
Dizziness	11 (10,6)	7 (6,9)
Headache	12 (11,5)	12 (11,9)
Psychiatric disorders	14 (13,5)	10 (9,9)
Renal and urinary disorders	13 (12,5)	14 (13,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	48 (46,2)	38 (37,6)
Cough	17 (16,3)	11 (10,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	52 (50,0)	44 (43,6)
Petechiae	12 (11,5)	0 (0,0)
Rash	15 (14,4)	21 (20,8)
Vascular disorders	36 (34,6)	25 (24,8)
Hypertension	18 (17,3)	13 (12,9)
Hypotension	3 (2,9)	14 (13,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten 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 6: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
SEQUOIA		
Gesamtrate SUEs	50 (48,1)	49 (48,5)
Blood and lymphatic system disorders	3 (2,9)	5 (5,0)
Cardiac disorders	11 (10,6)	5 (5,0)
Gastrointestinal disorders	3 (2,9)	5 (5,0)
General disorders and administration site conditions	3 (2,9)	10 (9,9)
Pyrexia	1 (1,0)	9 (8,9)
Infections and infestations	27 (26,0)	17 (16,8)
COVID-19	9 (8,7)	1 (1,0)
COVID-19 pneumonia	7 (6,7)	1 (1,0)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (5,8)	7 (6,9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2,9)	6 (5,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1,0)	7 (6,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus nachgereichten Daten 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 7: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 104	Bendamustin + Rituximab N = 101
SEQUOIA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	59 (56,7)	82 (81,2)
Blood and lymphatic system disorders	17 (16,3)	42 (41,6)
Febrile neutropenia	1 (1,0)	8 (7,9)
Neutropenia	13 (12,5)	35 (34,7)
Thrombocytopenia	2 (1,9)	5 (5,0)
Cardiac disorders	8 (7,7)	4 (4,0)
Gastrointestinal disorders	2 (1,9)	8 (7,9)
General disorders and administration site conditions	3 (2,9)	7 (6,9)
Infections and infestations	22 (21,2)	20 (19,8)
COVID-19	9 (8,7)	1 (1,0)
COVID-19 pneumonia	7 (6,7)	1 (1,0)
Pneumonia	3 (2,9)	5 (5,0)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (3,8)	7 (6,9)
Investigations	6 (5,8)	17 (16,8)
Neutrophil count decreased	3 (2,9)	13 (12,9)
Metabolism and nutrition disorders	4 (3,8)	6 (5,9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (6,7)	7 (6,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1,9)	8 (7,9)
Vascular disorders	10 (9,6)	10 (9,9)
Hypertension	8 (7,7)	6 (5,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten 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		