

Zanubrutinib (chronische lymphatische Leukämie, rezidiert / refraktär)

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 middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A22-132

Version: 1.0

Stand: 10.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1521

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Zanubrutinib (chronische lymphatische Leukämie, rezidiert / refraktär) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.12.2022

Interne Projektnummer

A22-132

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

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

- Jonas Goretzko
- Christiane Balg
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Zanubrutinib, Leukämie – B-Zell – chronische, Nutzenbewertung, NCT03734016

Keywords

Zanubrutinib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT03734016

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Zanubrutinib wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Zudem bezieht sich die vorliegende Nutzenbewertung auf Patientinnen und Patienten mit rezidivierender / refraktärer 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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 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.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellungen.....	I.19
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben	I.22
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.22
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.22
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.23
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.36
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.36
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.38
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.39
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.44
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.47
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.47
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.52
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	I.53
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.53
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.53
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.53
I 5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor.....	I.54
I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.54
I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.54
I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.54
I 6 Fragestellung 4: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2- Inhibitor	I.56
I 6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.56
I 6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.56

I 6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.56
I 7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.57
I 8	Literatur.....	I.59
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.61
I Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.62
I Anhang C	Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten (Studie ALPINE, Datenschnitt vom 08.08.2022)	I.69
I Anhang C.1	Mortalität.....	I.69
I Anhang C.2	Morbidität.....	I.70
I Anhang C.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.74
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.78

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Zanubrutinib.....	I.10
Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Zanubrutinib.....	I.20
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.22
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.23
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.25
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.29
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.30
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.33
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (ALPINE)	I.34
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.35
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.37
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.38
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.40
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.42
Tabelle 17: Subgruppen (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.46
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.49
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.....	I.52
Tabelle 20: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.57
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib.....	I.63
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib.....	I.66
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.67

Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib	I.68
--	------

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben	I.69
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre).....	I.69
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Fatigue	I.70
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Übelkeit und Erbrechen	I.70
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Schmerzen	I.71
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Appetitverlust	I.71
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Diarrhö	I.72
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Dyspnoe ...	I.72
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Schlaflosigkeit	I.73
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Obstipation	I.73
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	I.74
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Allgemeiner Gesundheitszustand	I.74
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Physische Funktion	I.75
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Rollenfunktion	I.75
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Kognitive Funktion	I.76

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Emotionale Funktion	I.76
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Soziale Funktion	I.77

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17
BCL2	B-Zell-Lymphom 2
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
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
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerkette)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
ORR	Objective Response Rate (Gesamtansprechrage)
PFS	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
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
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 Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Der G-BA hat in Abhängigkeit der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL ^b		
1	die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib oder ▪ Venetoclax + Rituximab oder ▪ Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)^d
2	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Venetoclax + Rituximab
3	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib
4	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Idelalisib in Kombination mit Rituximab, ▫ Bendamustin in Kombination mit Rituximab, ▫ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und ▫ Best supportive Care^e ▪ unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren^d sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

a. Dargestellt ist jeweils 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.

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. In Abgrenzung zu den anderen Fragestellungen werden hierunter Patientinnen und Patienten gefasst, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben. Fragestellung 1 wird im Folgenden: „Patientinnen und Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben“ benannt.

d. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.

e. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Option stellt eine zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten dar, die weder mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor noch mit einem B-Zell-Lymphom-2(BCL2)-Inhibitor (Fragestellung 1) bzw. mit mindestens 1 BCL2-Inhibitor vorbehandelt sind (Fragestellung 3).

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.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie ALPINE eingeschlossen.

Die Studie ALPINE ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib. In die Studie wurden behandlungsbedürftige, erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer CLL- bzw. kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) eingeschlossen, die mit mindestens 1 systemischen Therapie vorbehandelt waren. Eine vorherige Behandlung mit einem BTK-Inhibitor war nicht erlaubt. Die Behandlungsbedürftigkeit wurde nach International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(iwCLL)-Kriterien ermittelt. Insgesamt wurden 652 Patientinnen und Patienten randomisiert, 327 auf den Zanubrutinib- und 325 auf den Ibrutinibarm.

Die Behandlung mit Zanubrutinib im Interventionsarm und mit Ibrutinib im Vergleichsarm erfolgt jeweils gemäß Fachinformation, kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch oder Abbruch der Studienteilnahme durch die Patientin oder den Patienten oder die Ärztin oder den Arzt.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate (ORR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Analysen des finalen Datenschnitts vom 08.08.2022 herangezogen.

Relevanz der Studie ALPINE für die Nutzenbewertung

Die in die Studie ALPINE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren alle vorbehandelt und hatten bisher keinen BTK-Inhibitor erhalten. Der größte Teil der Patientinnen und Patienten (ca. 82 %) war mit 1 bis 2 Therapien vorbehandelt. Bei den Vortherapien handelte es sich überwiegend um Chemoimmuntherapien (ca. 78 %). Ein

geringer Anteil (2 %) der Patientinnen und Patienten war mit einem BCL2-Inhibitor vorbehandelt.

Ein Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie wies genetische Risikofaktoren auf. Als genetische Risikofaktoren werden eine Deletion im kurzen Arm des Chromosoms 17 (17p-Deletion), eine Mutation des Tumorseitens p53 (TP53-Mutation) sowie eine unmutierte variable Region der Immunglobulin-Schwerkette (IGHV) betrachtet. Des Weiteren wird gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) für die Behandlung der CLL auch ein komplexer Karyotyp als genetischer Risikofaktor benannt. In der Studie ALPINE konnte bei ca. 23 % der Patientinnen und Patienten eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation nachgewiesen werden, der Anteil mit unmutiertem IGHV Status lag bei etwa 73 % und ca. 19 % zeigten einen komplexen Karyotyp.

Laut aktueller S3-Leitlinie zur Behandlung der CLL und der European Society for Medical Oncology (ESMO) Leitlinie ist eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinie nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren, bzw. fitte Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation vorgesehen. Gemäß der aktualisierten DGHO Leitlinie wird eine Chemoimmuntherapie unabhängig von genetischen Risikofaktoren in der Erstlinie nicht mehr empfohlen.

In Anbetracht des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die in der Vortherapie eine Chemoimmuntherapie erhielten und des häufigen Vorliegens von genetischen Risikofaktoren in der Studienpopulation wird davon ausgegangen, dass die Vorbehandlung in der Studie ALPINE den deutschen Versorgungskontext nicht adäquat abbildet.

Dies führt nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung. Die beschriebenen Aspekte fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

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

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse der Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingeschätzt. Das offene Studiendesign führt bei den Endpunkten, die nicht den schwerwiegenden UEs (SUEs) oder den schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) zugeordnet werden können, zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse zu SUEs, schweren UEs und auch bei den nicht schweren oder schwerwiegenden spezifischen UE liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs

zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen vor. Die Abbruchgründe sind dabei potenziell informativ und unterscheiden sich zudem teilweise zwischen den Studienarmen.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte bis auf das Gesamtüberleben wird als hoch bewertet. Außerdem bildet der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemoimmuntherapie vorbehandelt wurden, den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland nicht adäquat ab. Aufgrund dessen ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse verringert.

Damit können auf Basis der Ergebnisse der Studie ALPINE in der vorliegenden Situation lediglich Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgebildet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Zanubrutinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit 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 Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive 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 Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Schwere UEs

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

Herzerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Muskelspasmen (UEs)

Für den Endpunkt Muskelspasmen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib für Männer. Für Frauen ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Blutungen (UEs)

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

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 4: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

Für die Gesamtpopulation ergeben sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit geringem Ausmaß.

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

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für nicht belegt.

Fragestellung 4: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL ^b ,		
1	die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib oder ▪ Venetoclax + Rituximab oder ▪ Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)^d 	Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ▪ ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Venetoclax + Rituximab 	Zusatznutzen nicht belegt
3	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
4	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Idelalisib in Kombination mit Rituximab, ▫ Bendamustin in Kombination mit Rituximab, ▫ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und ▫ Best supportive Care^e ▪ unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren^d sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils 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.
 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. In Abgrenzung zu den anderen Fragestellungen werden hierunter Patientinnen und Patienten gefasst, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben. Fragestellung 1 wird im Folgenden: „Patientinnen und Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben“ benannt.
 d. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.
 e. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; BCL2: B-Cell Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom 2); BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

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

I 2 Fragestellungen

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

Der G-BA hat in Abhängigkeit der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL ^b ,		
1	die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib oder ▪ Venetoclax + Rituximab oder ▪ Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)^d
2	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Venetoclax + Rituximab
3	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib
4	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Idelalisib in Kombination mit Rituximab, ▫ Bendamustin in Kombination mit Rituximab, ▫ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und ▫ Best supportive Care^e unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren ^d sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

a. Dargestellt ist jeweils 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.

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. In Abgrenzung zu den anderen Fragestellungen werden hierunter Patientinnen und Patienten gefasst, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben. Fragestellung 1 wird im Folgenden: „Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben“ benannt.

d. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.

e. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Option stellt eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten dar, die weder mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor noch mit B-Zell-Lymphom-2(BCL2)-Inhibitor (Fragestellung 1) bzw. mit mindestens 1 BCL2-Inhibitor vorbehandelt sind (Fragestellung 3).

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 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Zanubrutinib (Stand zum 20.10.2022)
- 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 3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
BGB-3111-305 (ALPINE ^d)	ja	ja	nein	ja [2-4]	ja [5,6]	ja [7-9]

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. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ALPINE	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit rezidivierter und / oder refraktärer ^b behandlungsbedürftiger CLL oder SLL ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Vortherapie^d ▪ ohne Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor ▪ ECOG-PS ≤ 2 ▪ Lebenserwartung von ≥ 6 Monaten 	Zanubrutinib (N = 327) Ibrutinib (N = 325)	Screening: ≤ 35 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch oder Abbruch der Studienteilnahme durch die Patientin oder den Patienten oder die Ärztin oder den Arzt Beobachtung: endpunktspezifisch ^e , maximal bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up, oder bis zum Ende der Studie	117 Studienzentren in: Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Neuseeland, Polen, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, USA 11/2018– laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Datenschnitt: 31.12.2020^f ▪ 2. Datenschnitt: 01.12.2021^g ▪ 3. Datenschnitt (finale Analyse): 08.08.2022^h 	primär: ORR sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<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. Eine refraktäre Erkrankung wird definiert als entweder kein objektives Ansprechen oder ein Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach der letzten CLL/SLL-Behandlung. Eine rezidierte Erkrankung wird definiert als Wiederauftreten der Krankheit mehr als sechs Monate nach der letzten CLL/SLL-Behandlung und anschließendem Fortschreiten.</p> <p>c. Behandlungsbedürftigkeit gemäß den Kriterien der internationalen CLL-Arbeitsgruppe iwCLL festgestellt [10]</p> <p>d. Definiert als Abschluss von mindestens 2 Therapiezyklen mit einem Standardregime gemäß der gültigen NCCN- oder ESMO-Leitlinien, oder mit einem Prüfpräparat im Rahmen einer klinischen Studie.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. geplant 12 Monate nach Randomisierung von 415 Patientinnen und Patienten</p> <p>g. geplant 12 Monate nach Randomisierung von 600 Patientinnen und Patienten</p> <p>h. geplant nach 205 PFS-Ereignissen</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase ; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ESMO: Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie; iwCLL: International Workshop Group on CLL; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ORR: objektive Ansprechrare; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ALPINE	Zanubrutinib 160 mg 2-mal täglich, oral	Ibrutinib 420 mg 1-mal täglich, oral
<p>Therapieanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Toxizität Therapieunterbrechung^a; maximal 2 Dosisreduktionen ab dem 2. Auftreten von schweren Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ▫ jeweils Halbierung der Dosierung bei Zanubrutinib ▫ Reduktion der Dosis um jeweils 140 mg bei Ibrutinib ▪ Abbruch der Studienmedikation bei wiederkehrendem schweren Ereignis unter minimaler Dosis^b 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung^c</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorangegangene systemische Therapie für CLL / SLL sollten vor der ersten Dosis der Studienmedikation abgeschlossen sein: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Chemotherapie oder Bestrahlung (> 21 Tage) ▫ Stammzelltransplantation (> 90 Tage) ▫ monoklonale Antikörper (> 28 Tage) ▫ große operative Eingriffe (> 4 Wochen) ▫ Impfung mit einem Lebendvakzin (> 35 Tagen) <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BTK-Inhibitoren <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutprodukttransfusionen und Wachstumsfaktoren ▪ Standard of Care Begleittherapie gegen Symptome, oder prophylaktisch gegen opportunistische Infektionen und Tumorlyse-Syndrom ▪ kurzzeitige oder intermittierende Einnahme von Kortikosteroiden^d <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere CLL / SLL-Behandlung ▪ andauernde, medizinisch erforderliche Behandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren/-Induktoren^e, Warfarin oder anderen Vitamin K-Antagonisten vor und während der Studie 		
<p>a. Wiederaufnahme der Behandlung, sobald die Toxizität auf Grad ≤ 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist</p> <p>b. Bei Blutungen Grad ≥ 3, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, soll die Behandlung mit Zanubrutinib abgebrochen werden (außer, die Ursache der Blutung konnte vollständig behandelt werden und das Risiko einer erneuten Blutung wurde durch den medizinischen Monitor und die Prüferin oder den Prüfer 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 erachtet wurde.</p> <p>c. eine Vortherapie ist definiert als Abschluss von ≥ 2 Therapiezyklen mit einem Standardregime gemäß der gültigen NCCN- oder ESMO-Leitlinie, oder mit einem Prüfpräparat im Rahmen einer klinischen Studie</p> <p>d. zur Behandlung nicht mit der CLL / SLL in Verbindung stehender Erkrankungen; eine andauernde, systemische Behandlung mit Kortikosteroiden musste ≥ 5 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation vollständig abgesetzt werden</p> <p>e. Falls eine Einnahme von CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren während der Studienbehandlung erforderlich war, sollte eine Dosisanpassung gemäß Fachinformation erfolgen.</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A: Cytochrom P450 3A; ESMO: Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom		

Die Studie ALPINE ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib.

In die Studie wurden behandlungsbedürftige, erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter und / oder refraktärer CLL bzw. kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) eingeschlossen, die mit mindestens 1 systemischen Therapie vorbehandelt waren. Eine vorherige Behandlung mit einem BTK-Inhibitor war nicht erlaubt. Die Behandlungsbedürftigkeit wurde nach International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(iwCLL)-Kriterien ermittelt [10]. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Allgemeinzustand entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen und eine Lebenserwartung > 6 Monate besitzen.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in die 2 Studienarme stratifiziert nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), geografischer Region (China vs. nicht-China), Refraktärität (ja vs. nein), sowie Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) / Tumorprotein p53 (TP53)-Mutationsstatus (ja vs. nein). Insgesamt wurden 652 Patientinnen und Patienten randomisiert zugeteilt, 327 in den Zanubrutinib- und 325 in den Ibrutinibarm.

Die Behandlung mit Zanubrutinib im Interventionsarm und mit Ibrutinib im Vergleichsarm erfolgt jeweils gemäß Fachinformation [11,12].

Die Behandlung mit Zanubrutinib oder Ibrutinib erfolgte kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch oder Abbruch der Studienteilnahme durch die Patientin oder den Patienten oder die Ärztin oder den Arzt.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate (ORR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

Für die Studie ALPINE liegen insgesamt 3 präspezifizierte Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (31.12.2020): 12 Monate nach der Randomisierung von etwa 415 Patientinnen und Patienten.
- 2. Datenschnitt (01.12.2021): 12 Monate nach der Randomisierung von etwa 600 Patientinnen und Patienten.
- 3. Datenschnitt (08.08.2022): Ereignisgesteuerte Analyse nach dem Eintreten von 205 Ereignissen für das progressionsfreie Überleben (PFS) (finaler Datenschnitt).

Die vom pU vorgelegten Analysen für den finalen Datenschnitt vom 08.08.2022 werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Relevanz der Studie ALPINE für die Nutzenbewertung

Die in die Studie ALPINE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren alle vorbehandelt und hatten bisher keinen BTK-Inhibitor erhalten. Der größte Teil der Patientinnen und Patienten (ca. 58 %) war mit 1 Therapie vorbehandelt. Bei den Vortherapien handelte es sich weit überwiegend um Chemoimmuntherapien (ca. 78 %) (siehe Tabelle 9). Für die Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass diese Vorbehandlung den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland nicht adäquat abbildet. Dies wird im Folgenden erläutert:

Ein Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie wies genetische Risikofaktoren auf. Als genetische Risikofaktoren werden eine 17p-Deletion, eine Mutation des Tumorstaproteins p53 (TP53-Mutation) sowie eine unmutierte variable Region der Immunglobulin-Schwerkette (IGHV) betrachtet. Des Weiteren wird gemäß der DGHO-Leitlinie für die Behandlung der CLL auch ein komplexer Karyotyp als genetischer Risikofaktor benannt [13].

In der Studie ALPINE konnte bei ca. 23 % der Patientinnen und Patienten eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation nachgewiesen werden, der Anteil mit unmutiertem IGHV Status lag bei etwa 73 % und ca. 19 % zeigten einen komplexen Karyotyp.

Gemäß aktueller Leitlinien zur Behandlung der CLL sollten die genetischen Risikofaktoren bei der Wahl einer geeigneten Therapie berücksichtigt werden [13,14].

Laut der S3-Leitlinie von 2018 zur Behandlung der CLL soll Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation in der Erstlinie der BTK-Inhibitor Ibrutinib angeboten werden [14]. Patientinnen und Patienten die nicht für Ibrutinib geeignet sind, kann alternativ eine Therapie mit Idealisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Venetoclax angeboten werden. Eine Chemoimmuntherapie wird hingegen nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren vorgesehen [14].

In der European Society for Medical Oncology (ESMO) Leitlinie von 2020 wird eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinie nur für fitte Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation empfohlen [15].

In der aktualisierten Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) von 2023 wird eine Chemoimmuntherapie unabhängig von genetischen Risikofaktoren in der Erstlinie nicht mehr empfohlen [13].

Etwa 42 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ALPINE hatten zu Studienbeginn mehr als 1 Vortherapie erhalten und wurden somit bereits mindestens einmal mit einer Rezidivtherapie behandelt.

Für die Wahl der Rezidivtherapie wird in der S3-Leitlinie von 2018 eine Chemoimmuntherapie empfohlen. Für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation soll im Falle eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Idelalisib-basierte Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) oder mit Venetoclax angeboten werden [14]. Laut ESMO Leitlinie von 2020 sollte im Rezidiv eine Behandlung mit Venetoclax plus Rituximab oder einem BTK-Inhibitor angeboten werden. Auf eine Chemoimmuntherapie sollte nur bei Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation bzw. nur bei fehlenden Therapieoptionen zurückgegriffen werden [15]. In der aktuellen DGHO Leitlinie wird auch im Rezidiv eine Chemoimmuntherapie nicht empfohlen [13].

Aus dem oben Beschriebenen wird deutlich, dass eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie in der Erstlinie allenfalls für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren infrage kommt. Auch im Rezidiv wird eine Chemoimmuntherapie nur mit Einschränkungen empfohlen. In Anbetracht des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die in der Vortherapie eine Chemoimmuntherapie erhielten und des häufigen Vorliegens von genetischen Risikofaktoren in der Studienpopulation wird davon ausgegangen, dass die Vorbehandlung in der Studie ALPINE den deutschen Versorgungskontext nicht adäquat abbildet.

Dies führt nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung. Die beschriebenen Aspekte fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt I 3.2.2.)

Behandlungsdauer und 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. Ibrutinib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ALPINE	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up, oder bis zum Ende der Studie
Morbidität	
Symptomatik / Gesundheitszustand (EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-VAS)	bis zur Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	bis zur Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder dem Start einer neuen Krebstherapie, je nachdem was zuerst auftritt
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) 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.

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Zanubrutinib N = 327	Ibrutinib N = 325
ALPINE		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (10)	67 (9)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	126 (39)	125 (38)
≥ 65 bis < 75 Jahre	127 (39)	131 (40)
≥ 75 Jahre	74 (23)	69 (21)
Geschlecht [w/m], %	35/65	29/71
ECOG-PS, n (%)		
0	129 (39)	122 (38)
1	191 (58)	190 (58)
2	7 (2)	13 (4)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	90 (55)	94 (60)
Geografische Region, n (%)		
Asien	49 (15)	45 (14)
Australien	28 (9)	30 (9)
Europa	198 (61)	191 (59)
Nordamerika	52 (16)	59 (18)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	47 (14)	44 (14)
weiß	261 (80)	265 (82)
andere ^a	10 (3)	4 (1)
unbekannt ^b	9 (3)	12 (4)
Krebsart, n (%)		
CLL	314 (96)	309 (95)
SLL	13 (4)	16 (5)
Bulky Disease, n (%)		
Zielläsion mit < 5 cm	182 (56)	176 (54)
Zielläsion mit ≥ 5 cm bis < 10 cm ^c	115 (35)	120 (37)
Zielläsion mit ≥ 10 cm	30 (9)	29 (9)
Krankheitsstadium CLL zu Studienbeginn, n (%)		
Binet A	33 (10)	34 (10)
Binet B	148 (45)	154 (47)
Binet C	133 (41)	120 (37)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Zanubrutinib N = 327	Ibrutinib N = 325
Krankheitsstadium SLL zu Studienbeginn, n (%)		
Ann Arbor Stadium I	1 (< 1)	1 (< 1)
Ann Arbor Stadium III	6 (2)	7 (2)
Ann Arbor Stadium IV	6 (2)	8 (2)
Zytopenie ^d , n (%)		
ja	172 (53)	170 (52)
nein	155 (47)	155 (48)
β2-Mikroglobulin, n (%)		
≤ 3,5 mg/l	104 (32)	92 (28)
> 3,5 mg/l	177 (54)	183 (56)
unbekannt	46 (14)	50 (15)
Chromosomenanomalie/ Mutation, n (%)		
17p-Deletion	45 (14)	50 (15)
TP53-Mutation	50 (15)	45 (14)
17p-Deletion und / oder TP53-Mutation	75 (23)	75 (23)
11q-Deletion	91 (28)	88 (27)
13q-Deletion	197 (60)	200 (62)
Trisomie 12	60 (18)	44 (14)
IGHV-Mutationsstatus, n (%)		
mutiert	79 (24)	70 (22)
unmutiert	239 (73)	239 (74)
unbekannt	9 (3)	16 (5)
komplexer Karyotyp ^e , n (%)	56 (17)	70 (22)
Anzahl vorheriger Therapien, n (%)		
1	192 (59)	186 (57)
2	86 (26)	71 (22)
3	25 (8)	38 (12)
≥ 4 ^c	24 (7)	30 (9)
Vortherapien, n (%)		
Anti-CD20-Antikörper	274 (84)	269 (83)
Alkylierende Substanz (nicht Bendamustin)	274 (84)	258 (79)
Purin-Analogon	178 (54)	169 (52)
Bendamustin	84 (26)	94 (29)
PI3K / SYK-Inhibitor	11 (3)	19 (6)
BCL2-Inhibitor	7 (2)	8 (2)
IMiD	6 (2)	1 (< 1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Zanubrutinib N = 327	Ibrutinib N = 325
Alemtuzumab	2 (1)	1 (< 1)
Chemoimmuntherapie	260 (80)	247 (76)
Therapieabbruch, n (%) ^f	86 (26)	134 (41)
Studienabbruch, n (%) ^g	67 (20)	85 (26)
<p>a. eigene Berechnung, Zusammenfassung der Angaben für schwarz oder afroamerikanisch, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln und mehrere</p> <p>b. eigene Berechnung, Zusammenfassung der Angaben für nicht berichtet und unbekannt</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Eine Zytopenie ist wie folgt definiert: Hämoglobin ≤ 110 g/l oder Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/l$ oder absolute Neutrophilenzahl $\leq 1,5 \times 10^9/l$.</p> <p>e. Ein komplexer Karyotyp ist definiert als drei oder mehr genetischen Abnormalitäten.</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Zanubrutinibarm vs. Ibrutinibarm waren: unerwünschte Ereignisse (16 % vs. 23 %), Krankheitsprogression (7 % vs. 13 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (2 % vs. 4 %)</p> <p>g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Zanubrutinibarm vs. Ibrutinibarm waren: Tod (15 % vs. 18 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (4 % vs. 5 %)</p> <p>11q-Deletion: Deletion im langen Arm des Chromosoms 11; 13q-Deletion: Deletion im langen Arm des Chromosoms 13; 17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; BCL2: B-Zell-Lymphom 2; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology-Performance Status; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerkette); IMiD: immunmodulatorische Imid-Medikamente; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 67 Jahre alt und der Anteil weiblicher Patienten lag bei etwa einem Drittel. Ca. 4 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden mit SLL diagnostiziert. Der weit überwiegende Anteil (ca. 97 %) der Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1. Zur weiteren Einschätzung der Patientencharakteristika siehe oben.

Ein geringer Anteil (2 %) der Patientinnen und Patienten war mit einem BCL2-Inhibitor vorbehandelt. Damit entsprechen sie nicht der in Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation (Patientinnen und Patienten, die weder einen BTK- noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben). Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem BTK-, aber mit mindestens 1 BCL2-Inhibitor vorbehandelt wurden, werden in Fragestellung 3 betrachtet (siehe Kapitel I 5).

Angaben zum Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie	Zanubrutinib	Ibrutinib
Dauer Studienphase	N = 327	N = 325
Endpunktkategorie		
ALPINE		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Q1; Q3]	28,4 [21,9; 34,5]	24,3 [15,0; 33,7]
Mittelwert (SD)	26,9 (9,8)	23,5 (11,3)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [95 %-KI]	32,9 [32,5; 33,2]	32,7 [32,2; 33,2]
Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Q1; Q3]	27,7 [19,5; 33,3]	22,6 [15,8; 33,2]
Mittelwert (SD)	25,6 (9,9)	22,9 (10,8)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	27,7 [19,5; 33,3]	22,5 [15,8; 33,2]
Mittelwert (SD)	25,6 (9,9)	22,9 (10,8)
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	28,5 [22,1; 34,5]	24,4 [15,9; 33,8]
Mittelwert (SD)	26,9 (9,9)	23,8 (11,1)
a. Angaben beziehen sich auf die Safety Population, welche alle Patientinnen und Patienten umfasst, die eine beliebige Dosis der Studienmedikationen erhalten haben (324 vs. 324 Patientinnen und Patienten)		
b. Mediane Nachbeobachtungsdauer berechnet nach inverser Kaplan-Meier-Methode		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die Behandlungsdauer ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Insbesondere im Ibrutinibarm wird die verkürzte Beobachtungsdauer der Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen deutlich, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden (siehe auch Tabelle 8).

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (ALPINE)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Zanubrutinib N = 327	Ibrutinib N = 325
ALPINE		
Gesamt	24 (7,3)	45 (13,8)
Cyclophosphamid	5 (1,5)	6 (1,8)
Ibrutinib	3 (0,9)	7 (2,2)
Acalabrutinib	2 (0,6)	6 (1,8)
Doxorubicin	5 (1,5)	3 (0,9)
BTK Inhibitoren	3 (0,9)	3 (0,9)
Dexamethason	1 (0,3)	4 (1,2)
Bendamustin	1 (0,3)	1 (0,3)
Bendamustin hydrochlorid	1 (0,3)	1 (0,3)
Chlorambucil	1 (0,3)	1 (0,3)
Venetoclax	8 (2,4)	22 (6,8)
Rituximab	10 (3,1)	14 (4,3)
Vincristin	5 (1,5)	3 (0,9)
Obinutuzumab	2 (0,6)	2 (0,6)
Prednison	2 (0,6)	2 (0,6)
Methylprednisolon-Natriumsuccinat	0 (0,0)	3 (0,9)
Vincristinsulfat	0 (0,0)	2 (0,6)
a. Folgetherapien, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten verabreicht wurden		
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Folgetherapien waren für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen erlaubt. Insgesamt hatten 86 (26 %) der Patientinnen und Patienten im Zanubrutinibarm und 134 (41 %) im Ibrutinibarm die Therapie mit der Studienmedikation abgebrochen. Von diesen erhielten zum 3. Datenschnitt (08.08.2022) 24 (7,3 %) der Patientinnen und Patienten im Interventions- und 45 (13,8 %) im Vergleichsarm eine Folgetherapie. Aus den Empfehlungen der S3-Leitlinie geht hervor, dass auch in der Rezidivsituation eine Therapie nur bei klinischen Symptomen begonnen werden sollte [14], sodass es plausibel erscheint, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten eine

Folgetherapie erhalten haben. Unter den Folgetherapien waren Venetoclax und Rituximab die am häufigsten verabreichten Wirkstoffe. Im Vergleichsarm hat circa die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie Venetoclax erhalten, im Interventionsarm ein Drittel. Des Weiteren kamen erneut BTK-Inhibitoren zum Einsatz sowie unterschiedliche Chemotherapien. Eine Kombination aus Venetoclax + Rituximab wird neben BTK-Inhibitoren in den aktuellen Leitlinien im Rezidiv empfohlen, jeweils in Abhängigkeit von der Vortherapie [13,15].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

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

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die meisten Patientinnen und Patienten in der Studie ALPINE aus Europa oder Nordamerika stammen, überwiegend kaukasischer Abstammung sind und dass die Geschlechterverteilung den Werten für Patientinnen und Patienten mit CLL in Deutschland entspricht. Zudem sieht er die Therapieempfehlungen der in Deutschland geltenden DGHO-Leitlinie als adäquat umgesetzt an.

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

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit den Funktionskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs)
 - Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)
 - Blutungen (standardisierte Abfrage [SMQ] aus dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Blutungen (SMQ ^b , UEs)	weiteres spezifisches UE ^c
ALPINE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen
c. Betrachtet wird das folgende Ereignis (codiert nach MedDRA): Muskelspasmen (PT, UEs)

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

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

In die Auswertungen der Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs 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 [16]. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz.

Anmerkungen zu den Analysen der Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Der pU legt für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant [17]. In der vorliegenden Situation sind die mittleren Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen hinreichend vergleichbar (siehe Tabelle 10).

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 die Auswertungen des relativen Risikos für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

13.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Blutungen (SMQ ^b , UEs)	weiteres spezifisches UE ^c
ALPINE	N	N	H ^d	H ^d	H ^d	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{f, g}	H ^e	H ^e	H ^{d, e}	H ^{d, e}
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen c. Betrachtet wird das folgende Ereignis (codiert nach MedDRA): Muskelspasmen (PT, UEs) d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen f. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen sein können als auch der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden können g. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse der Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingeschätzt. Das offene Studiendesign führt bei den Endpunkten, die nicht den SUEs oder den schweren UEs zugeordnet werden können, zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse zu SUEs, schweren UEs und auch bei den nicht schweren oder schwerwiegenden spezifischen UE liegen aufgrund der an die

Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen vor. Die Abbruchgründe sind dabei potenziell informativ und unterscheiden sich zudem teilweise zwischen den Studienarmen (z. B. Abbrüche wegen Progression: 7,3 % vs. 12,9 %).

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Bewertung liegt die offene RCT ALPINE vor. Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte bis auf das Gesamtüberleben wird als hoch bewertet. Wie in Abschnitt I 3.1.2 beschrieben bildet der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten die mit einer Chemoimmuntherapie vorbehandelt wurden den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland nicht adäquat ab. Aufgrund dessen ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse verringert. Damit können auf Basis der Ergebnisse der Studie ALPINE in der vorliegenden Situation lediglich Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Zanubrutinib mit Ibrutinib bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang B und die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
ALPINE					
Mortalität					
Gesamtüberleben	327	n. e. 48 (14,7)	325	n. e. 60 (18,5)	0,76 [0,51; 1,11]; 0,153
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c					
Fatigue	327	28,0 [22,6; n. b.] 141 (43,1)	325	30,4 [16,6; n. b.] 136 (41,8)	0,91 [0,72; 1,16]; 0,463
Übelkeit und Erbrechen	327	n. e. [36,0; n. b.] 78 (23,9)	325	n. e. 75 (23,1)	0,87 [0,64; 1,20]; 0,404
Schmerzen	327	22,1 [16,6; 28,8] 161 (49,2)	325	14,1 [11,2; 19,6] 160 (49,2)	0,85 [0,69; 1,06]; 0,158
Appetitverlust	327	n. e. 84 (25,7)	325	n. e. 78 (24,0)	0,90 [0,66; 1,23]; 0,515
Diarrhö	327	n. e. 73 (22,3)	325	n. e. [36,1; n. b.] 89 (27,4)	0,68 [0,50; 0,93]; 0,015
Dyspnoe	327	39,4 [n. b.; n. b.] 96 (29,4)	325	43,7 [34,8; n. b.] 91 (28,0)	0,96 [0,72; 1,28]; 0,779
Schlaflosigkeit	327	n. e. [30,5; n. b.] 117 (35,8)	325	n. e. [25,3; n. b.] 111 (34,2)	0,90 [0,70; 1,17]; 0,450
Obstipation	327	n. e. [36,0; n. b.] 101 (30,9)	325	36,3 [36,1; n. b.] 81 (24,9)	1,16 [0,87; 1,55]; 0,322
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	327	n. e. 85 (26,0)	325	n. e. [35,9; n. b.] 91 (28,0)	0,80 [0,59; 1,07]; 0,128
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ^c					
allgemeiner Gesundheitszustand	327	39,4 [33,2; n. b.] 119 (36,4)	325	n. e. [24,9; n. b.] 116 (35,7)	0,89 [0,69; 1,15]; 0,366
physische Funktion	327	n. e. [33,1; n. b.] 118 (36,1)	325	n. e. [31,4; n. b.] 105 (32,3)	0,96 [0,74; 1,25]; 0,768
Rollenfunktion	327	30,2 [19,9; n. b.] 148 (45,3)	325	30,5 [19,4; n. b.] 130 (40,0)	1,01 [0,80; 1,28]; 0,920

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
kognitive Funktion	327	22,1 [14,3; 25,0] 166 (50,8)	325	24,9 [16,7; n. b.] 138 (42,5)	1,09 [0,87; 1,36]; 0,470
emotionale Funktion	327	n. e. [36,0; n. b.] 107 (32,7)	325	n. e. 91 (28,0)	1,02 [0,77; 1,35]; 0,873
soziale Funktion	327	27,7 [22,1; n. b.] 142 (43,4)	325	43,7 [30,6; n. b.] 107 (32,9)	1,23 [0,96; 1,59]; 0,102

a. mediane Ereigniszeit [95 %-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung
b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Für Gesamtüberleben: jeweils stratifiziert nach Alter, Region, Refraktärität, 17p-Deletion / TP53-Mutation; für Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: jeweils unstratifiziert.
c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionskalen) bzw. eine Zunahme um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ALPINE					
Nebenwirkungen^b					
UEs (ergänzend dargestellt)	324	318 (98,1)	324	321 (99,1)	–
SUEs	324	136 (42,0)	324	162 (50,0)	0,84 [0,71; 0,99]; 0,043
schwere UEs ^c	324	218 (67,3)	324	228 (70,4)	0,96 [0,86; 1,06]; 0,530
Abbruch wegen UEs	324	50 (15,4)	324	72 (22,2)	0,69 [0,50; 0,96]; 0,028
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^c)	324	86 (26,5)	324	91 (28,1)	0,95 [0,74; 1,22]; 0,753
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^c)	324	17 (5,2)	324	31 (9,6)	0,55 [0,31; 0,97]; 0,038
Blutungen (SMQ ^d , UEs)	324	137 (42,3)	324	134 (41,4)	1,02 [0,85; 1,23]; 0,875
Muskelspasmen (PT, UEs)	324	10 (3,1)	324	41 (12,7)	0,24 [0,12; 0,48]; < 0,001
<p>a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [18])</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf die Safety Population, welche alle Patientinnen und Patienten umfasst, die eine beliebige Dosis der Studienmedikationen erhalten haben (324 vs. 324 Patientinnen und Patienten)</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>d. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen zum Verzerrungspotenzial und zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 3.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Tabelle 17). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre. Für

Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Zanubrutinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 13.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit 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 Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive 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 Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Schwere UEs

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

Herzerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Muskelspasmen (UEs)

Für den Endpunkt Muskelspasmen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Tabelle 17). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib für Männer. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Blutungen (UEs)

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

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

- Krankheitsstadium zu Studienbeginn (Binet-Stadium A / B und Ann-Arbor-Stadium I bis II bulky vs. Binet-Stadium C und Ann-Arbor-Stadium III / IV)

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewählten Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, allerdings nur für den primären Endpunkt ORR.

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 17 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Zanubrutinib mit Ibrutinib bei Patientinnen und Patienten mit Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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] ^a	p-Wert ^b
ALPINE						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 65 Jahre	126	n. e. 7 (5,6)	125	n. e. 19 (15,2)	0,35 [0,15; 0,82]	0,012
≥ 65 Jahre	201	n. e. 41 (20,4)	200	n. e. 41 (20,5)	0,96 [0,62; 1,48]	0,851
Gesamt					Interaktion:	0,039 ^c
Nebenwirkungen						
Muskelspasmen (PT, UE)						
Geschlecht						
männlich	212	– 3 (1,4)	231	– 30 (13,0)	RR ^d : 0,11 [0,03; 0,35]	< 0,001
weiblich	112	– 7 (6,3)	93	– 11 (11,8)	RR ^d : 0,53 [0,21; 1,31]	0,190
Gesamt					Interaktion:	0,037 ^e
a. unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell						
b. unstratifizierter Log-Rank-Test						
c. Interaktionstest aus Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Subgruppe mit Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe						
d. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [18])						
e. eigene Berechnung: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter

Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Muskelspasmen (UEs)

Für den Endpunkt Muskelspasmen (UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Es ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Für Frauen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Frauen nicht belegt.

I 3.3 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 [17].

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 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

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

Symptomatik*Diarrhö (EORTC QLQ-C30)*

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

Nebenwirkungen*Abbruch wegen UEs*

Für die Studie ALPINE liegen Angaben zu den Schweregraden der UEs vor, aufgrund derer ein Abbruch der Therapie erfolgte. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da bei über 80 % der UEs, welche zu einem Abbruch der Therapie führten, ein Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 vorlag.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zanubrutinib vs. Ibrutinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Alter		
< 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,35 [0,15; 0,82] p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,96 [0,62; 1,48] p = 0,851	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	Median: 28,0 vs. 30,4 HR: 0,91 [0,72; 1,16] p = 0,463	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,87 [0,64; 1,20] p = 0,404	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 22,1 vs. 14,1 HR: 0,85 [0,69; 1,06] p = 0,158	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,90 [0,66; 1,23] p = 0,515	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,50; 0,93] p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Dyspnoe	Median: 39,4 vs. 43,7 HR: 0,96 [0,72; 1,28] p = 0,779	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zanubrutinib vs. Ibrutinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,90 [0,70; 1,17] p = 0,450	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: n. e. vs. 36,3 HR: 1,16 [0,87; 1,55] p = 0,322	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,59; 1,07] p = 0,128	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
allgemeiner Gesundheitszustand	Median: 39,4 vs. n. e. HR: 0,89 [0,69; 1,15] p = 0,366	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
physische Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,96 [0,74; 1,25] p = 0,768	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 30,2 vs. 30,5 HR: 1,01 [0,80; 1,28] p = 0,920	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 22,1 vs. 24,9 HR: 1,09 [0,87; 1,36] p = 0,470	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,02 [0,77; 1,35] p = 0,873	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 27,7 vs. 43,7 HR: 1,23 [0,96; 1,59] p = 0,102	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Ereignisanteil: 42,0 vs. 50,0 RR: 0,84 [0,71; 0,99] p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zanubrutinib vs. Ibrutinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
schwere UEs	Ereignisanteil: 67,3 vs. 70,4 RR: 0,96 [0,86; 1,06] p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Ereignisanteil: 15,4 vs. 22,2 RR: 0,69 [0,50; 0,96] p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE)	Ereignisanteil: 26,5 vs. 28,1 RR: 0,95 [0,74; 1,22] p = 0,753	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (schwere UE)	Ereignisanteil: 5,2 vs. 9,6 RR: 0,55 [0,31; 0,97] p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Blutungen (UEs)	Ereignisanteil: 42,3 vs. 41,4 RR: 1,02 [0,85; 1,23] p = 0,875	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Muskelspasmen (UEs)		
Geschlecht		
männlich	Ereignisanteil: 1,4 vs. 13,0 RR: 0,11 [0,03; 0,35] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
weiblich	Ereignisanteil: 6,3 vs. 11,8 RR: 0,53 [0,21; 1,31] p = 0,190	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<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_o)</p> <p>c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Herzerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muskelspasmen (UEs): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Männer: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

Für die Gesamtpopulation ergeben sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit geringem Ausmaß.

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

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Zanubrutinib (Stand zum 20.10.2022)
- 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 relevante Studie identifiziert.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

I 5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Zanubrutinib (Stand zum 20.10.2022)
- 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 relevante Studie identifiziert. Der pU legt die Studie ALPINE vor. Die Studie ALPINE ist in Kapitel I 3 ausführlich beschrieben. In die Studie wurden wenige Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor eingeschlossen (Zanubrutinibarm: N = 7; Ibrutinibarm: N = 8). Der pU legt keine getrennten Auswertungen für diese kleine Teilpopulation vor. Die Studie ALPINE ist für die Nutzenbewertung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor nicht relevant.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor,

legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

I 6 Fragestellung 4: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

I 6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Zanubrutinib (Stand zum 20.10.2022)
- 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 relevante Studie identifiziert.

I 6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

I 7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL ^b ,		
1	die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib oder ▪ Venetoclax + Rituximab oder ▪ Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)^d 	Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ▪ ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Venetoclax + Rituximab 	Zusatznutzen nicht belegt
3	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib 	Zusatznutzen nicht belegt
4	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Idelalisib in Kombination mit Rituximab, ▫ Bendamustin in Kombination mit Rituximab, ▫ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und ▫ Best supportive Care^e ▪ unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren^d sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 20: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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. In Abgrenzung zu den anderen Fragestellungen werden hierunter Patientinnen und Patienten gefasst, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben. Fragestellung 1 wird im Folgenden: „Patientinnen und Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben“ benannt.</p> <p>d. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.</p> <p>e. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben sowie für Patientinnen und Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor 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 8 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. A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (ALPINE); Clinical Study Report (data cutoff date: 08 August 2022) [unveröffentlicht]. 2022.
3. BeiGene. A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (ALPINE); Clinical Study Report (data cut-off date: 01 December 2021) [unveröffentlicht]. 2022.
4. BeiGene. A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (ALPINE); Clinical Study Report (data cutoff date: 31 December 2020) [unveröffentlicht]. 2021.
5. A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ALPINE) [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734016>.
6. A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. EudraCT Number: 2018-001366-42 [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=bgb-3111-305>.
7. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2023; 41(5): 1035-1045. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.00510>.
8. Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Future Oncol 2020; 16(10): 517-523. <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2019-0844>.
9. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2023; 388(4): 319-332. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2211582>.

10. 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>.
11. Janssen-Cilag International. IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022468>.
12. BeiGene Ireland. BRUKINSA 80 mg Hartkapseln [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023639>.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. 2023 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ll/@@guideline/html/index.html>.
14. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2018 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL CLL Langversion 1.0.pdf.
15. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(1): 23-33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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).

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

Suchstrategie
Zanubrutinib OR BGB-3111

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
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

Suchstrategie
Zanubrutinib OR BGB-3111 OR BGB3111 OR BGB 3111

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. 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 ≥ 10 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse (SOCs / PTs) dargestellt, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 324	Ibrutinib N = 324
ALPINE		
Gesamtrate UEs	318 (98,1)	321 (99,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	133 (41,0)	128 (39,5)
Anämie	49 (15,1)	51 (15,7)
Neutropenie	74 (22,8)	59 (18,2)
Thrombozytopenie	32 (9,9)	31 (9,6)
Herzerkrankungen	69 (21,3)	96 (29,6)
Vorhofflimmern	15 (4,6)	40 (12,3)
Palpitationen	9 (2,8)	13 (4,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	28 (8,6)	14 (4,3)
Vertigo	10 (3,1)	5 (1,5)
Augenerkrankungen	43 (13,3)	33 (10,2)
Katarakt	11 (3,4)	8 (2,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	163 (50,3)	179 (55,2)
Abdominalschmerz	19 (5,9)	16 (4,9)
Schmerzen Oberbauch	11 (3,4)	4 (1,2)
Obstipation	22 (6,8)	24 (7,4)
Diarrhö	52 (16,0)	78 (24,1)
Dyspepsie	21 (6,5)	21 (6,5)
gastroösophageale Refluxerkrankung	15 (4,6)	14 (4,3)
Mundulzeration	5 (1,5)	10 (3,1)
Übelkeit	26 (8,0)	31 (9,6)
Erbrechen	19 (5,9)	26 (8,0)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	107 (33,0)	129 (39,8)
Asthenie	19 (5,9)	9 (2,8)
Fatigue	31 (9,6)	43 (13,3)
Ödem peripher	20 (6,2)	23 (7,1)
periphere Schwellung	13 (4,0)	23 (7,1)
Fieber	27 (8,3)	33 (10,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (4,9)	13 (4,0)
Erkrankungen des Immunsystems	20 (6,2)	14 (4,3)
Hypogammaglobulinämie	11 (3,4)	7 (2,2)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 324	Ibrutinib N = 324
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231 (71,3)	237 (73,1)
Bronchitis	13 (4,0)	19 (5,9)
COVID-19	75 (23,1)	58 (17,9)
COVID-19 Pneumonie	25 (7,7)	14 (4,3)
Zellulitis	10 (3,1)	13 (4,0)
Konjunktivitis	5 (1,5)	10 (3,1)
Herpes zoster	12 (3,7)	8 (2,5)
Infektion der unteren Atemwege	10 (3,1)	8 (2,5)
Nasopharyngitis	11 (3,4)	9 (2,8)
Oraler Herpes	4 (1,2)	12 (3,7)
Paronychie	4 (1,2)	10 (3,1)
Pharyngitis	6 (1,9)	11 (3,4)
Pneumonie	34 (10,5)	40 (12,3)
Sinusitis	15 (4,6)	12 (3,7)
Hautinfektion	6 (1,9)	11 (3,4)
Infektion der oberen Atemwege	68 (21,0)	46 (14,2)
Harnwegsinfektion	31 (9,6)	30 (9,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	97 (29,9)	86 (26,5)
Kontusion	44 (13,6)	34 (10,5)
Sturz	14 (4,3)	18 (5,6)
Hauteinriss	11 (3,4)	3 (0,9)
Untersuchungen	99 (30,6)	101 (31,2)
Alaninaminotransferase erhöht	9 (2,8)	13 (4,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	3 (0,9)	11 (3,4)
Kreatinin im Blut erhöht	15 (4,6)	8 (2,5)
Blutdruck erhöht	7 (2,2)	14 (4,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	25 (7,7)	21 (6,5)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (4,0)	20 (6,2)
Gewicht erniedrigt	19 (5,9)	14 (4,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	85 (26,2)	89 (27,5)
Appetit vermindert	10 (3,1)	20 (6,2)
Gicht	3 (0,9)	10 (3,1)
Hyperurikämie	12 (3,7)	19 (5,9)
Hypokaliämie	18 (5,6)	16 (4,9)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 324	Ibrutinib N = 324
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	119 (36,7)	130 (40,1)
Arthralgie	47 (14,5)	53 (16,4)
Rückenschmerzen	21 (6,5)	23 (7,1)
Muskelspasmen	10 (3,1)	41 (12,7)
Myalgie	10 (3,1)	12 (3,7)
Schmerz in einer Extremität	20 (6,2)	24 (7,4)
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	52 (16,0)	55 (17,0)
Basalzellkarzinom	11 (3,4)	12 (3,7)
Plattenepithelkarzinom der Haut	12 (3,7)	14 (4,3)
Erkrankungen des Nervensystems	102 (31,5)	100 (30,9)
Schwindelgefühl	27 (8,3)	23 (7,1)
Kopfschmerzen	28 (8,6)	31 (9,6)
Parästhesie	3 (0,9)	10 (3,1)
Synkope	10 (3,1)	7 (2,2)
psychiatrische Erkrankungen	39 (12,0)	44 (13,6)
Angst	10 (3,1)	11 (3,4)
Depression	10 (3,1)	8 (2,5)
Schlaflosigkeit	16 (4,9)	17 (5,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	41 (12,7)	46 (14,2)
Hämaturie	15 (4,6)	13 (4,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	24 (7,4)	9 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	109 (33,6)	117 (36,1)
Husten	38 (11,7)	34 (10,5)
Dyspnoe	11 (3,4)	13 (4,0)
Epistaxis	24 (7,4)	22 (6,8)
Schmerzen im Oropharynx	9 (2,8)	10 (3,1)
Husten mit Auswurf	11 (3,4)	9 (2,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	138 (42,6)	144 (44,4)
Petechien	29 (9,0)	15 (4,6)
Pruritus	21 (6,5)	8 (2,5)
Ausschlag	33 (10,2)	40 (12,3)
Ausschlag makulopapulös	12 (3,7)	7 (2,2)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 324	Ibrutinib N = 324
SOC^b		
PT^b		
Gefäßkrankungen	96 (29,6)	98 (30,2)
Hämatom	15 (4,6)	16 (4,9)
Hypertonie	71 (21,9)	64 (19,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus disease 2019; 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</p>		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 324	Ibrutinib N = 324
SOC^b		
PT^b		
ALPINE		
Gesamtrate SUEs	136 (42,0)	162 (50,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (3,7)	13 (4,0)
Herzerkrankungen	6 (1,9)	25 (7,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1,9)	15 (4,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	80 (24,7)	82 (25,3)
COVID-19	18 (5,6)	16 (4,9)
COVID-19 Pneumonie	24 (7,4)	13 (4,0)
Pneumonie	18 (5,6)	25 (7,7)
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	25 (7,7)	24 (7,4)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (2,8)	10 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (3,1)	11 (3,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	8 (2,5)	10 (3,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus disease 2019; 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</p>		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 324	Ibrutinib N = 324
ALPINE		
Gesamtrate schwere UEs	218 (67,3)	228 (70,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66 (20,4)	64 (19,8)
Neutropenie	52 (16,0)	45 (13,9)
Thrombozytopenie	9 (2,8)	12 (3,7)
Herzerkrankungen	17 (5,2)	31 (9,6)
Vorhofflimmern	6 (1,9)	12 (3,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (4,6)	17 (5,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	86 (26,5)	91 (28,1)
COVID-19	22 (6,8)	16 (4,9)
COVID-19 Pneumonie	23 (7,1)	13 (4,0)
Pneumonie	19 (5,9)	26 (8,0)
Untersuchungen	33 (10,2)	39 (12,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	17 (5,2)	14 (4,3)
Blutdruck erhöht	4 (1,2)	10 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (5,9)	11 (3,4)
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	23 (7,1)	22 (6,8)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (3,7)	16 (4,9)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (4,6)	15 (4,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (2,8)	12 (3,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,9)	10 (3,1)
Gefäßerkrankungen	51 (15,7)	41 (12,7)
Hypertonie	48 (14,8)	36 (11,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen COVID-19: Coronavirus disease 2019; 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</p>		

Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zanubrutinib N = 324	Ibrutinib N = 324
ALPINE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	50 (15,4)	72 (22,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (7,1)	24 (7,4)
COVID-19	5 (1,5)	11 (3,4)
COVID-19 Pneumonie	8 (2,5)	6 (1,9)
Pneumonie	5 (1,5)	5 (1,5)
Herzerkrankungen	1 (0,3)	14 (4,3)
Vorhofflimmern	0 (0,0)	5 (1,5)
Herzstillstand	0 (0,0)	2 (0,6)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	2 (0,6)
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen einschl. Zysten und Polypen)	7 (2,2)	5 (1,5)
neuroendokrines Karzinom	2 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (1,2)	3 (0,9)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,9)	4 (1,2)
Tod	2 (0,6)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,9)	3 (0,9)
Hämolytische Anämie	0 (0,0)	2 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,9)	3 (0,9)
Diarrhö	1 (0,3)	2 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	3 (0,9)	3 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,6)	4 (1,2)
Gefäßerkrankungen	1 (0,3)	2 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	2 (0,6)
subdurales Hämatom	0 (0,0)	2 (0,6)
Untersuchungen	0 (0,0)	2 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	2 (0,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.0; 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 C Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten (Studie ALPINE, Datenschnitt vom 08.08.2022)

I Anhang C.1 Mortalität

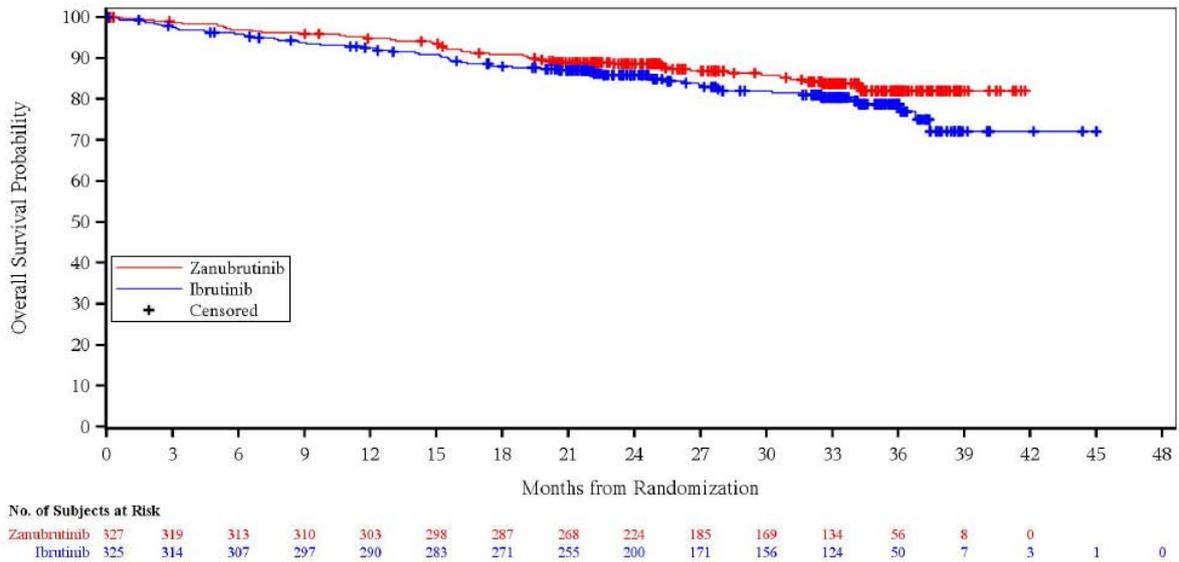


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

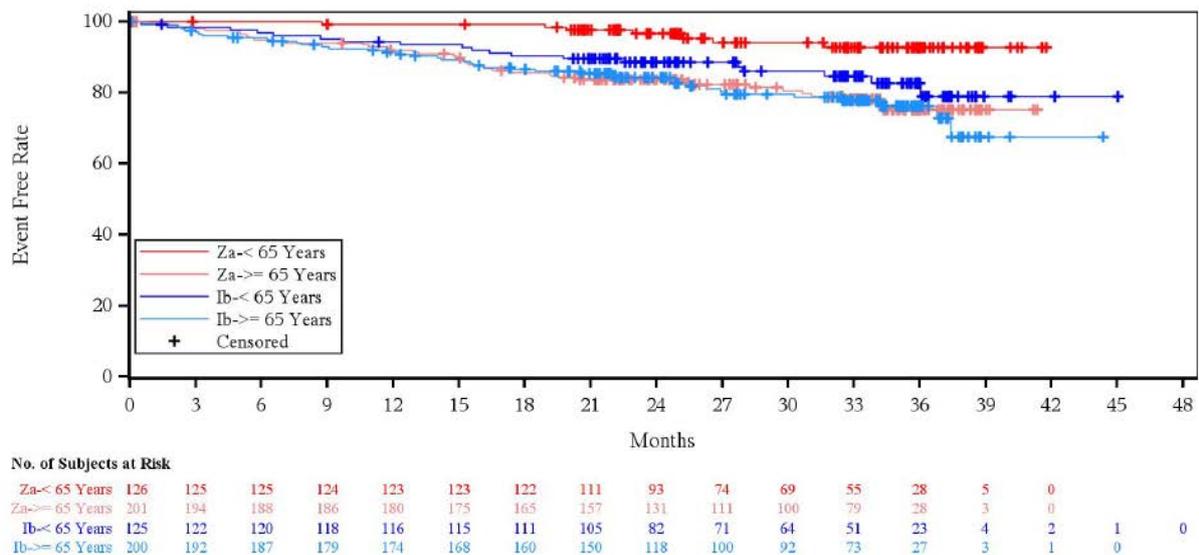


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

I Anhang C.2 Morbidität

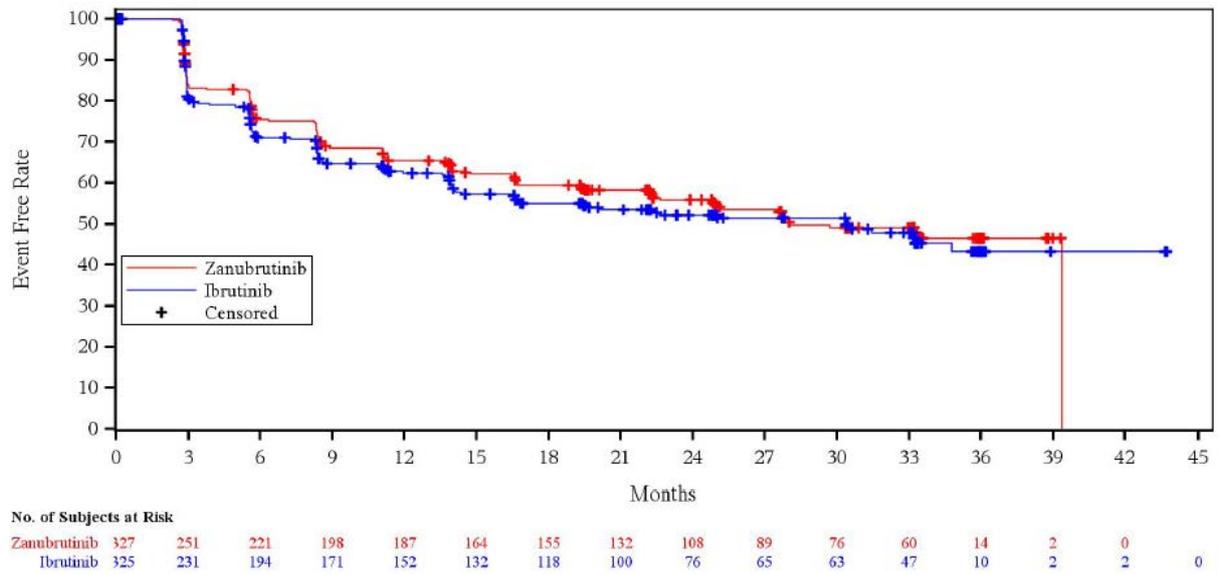


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Fatigue

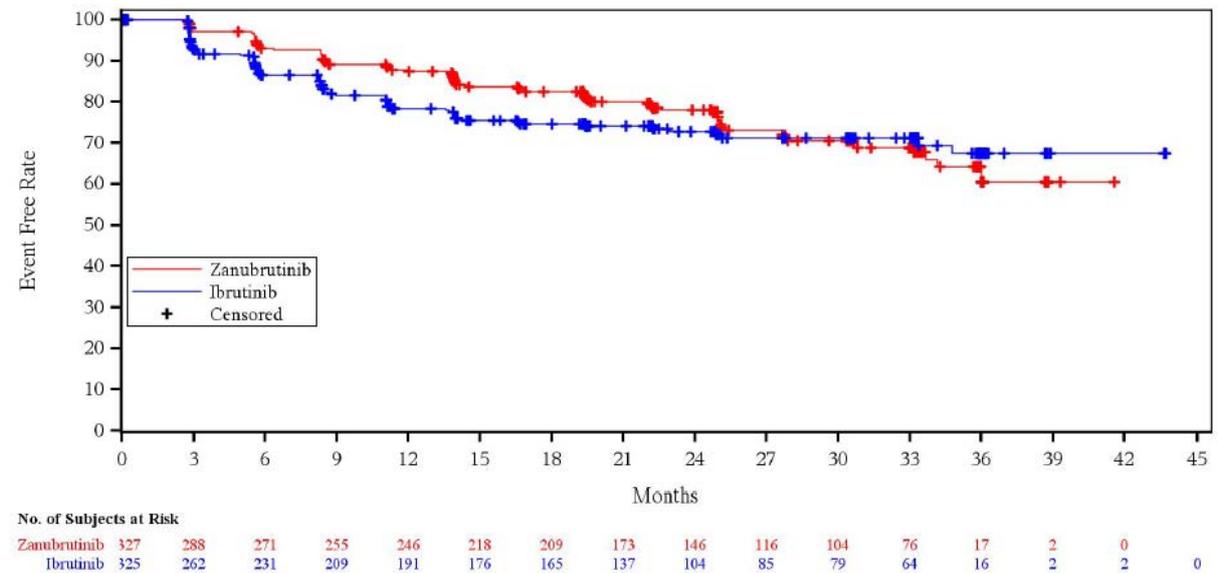


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Übelkeit und Erbrechen

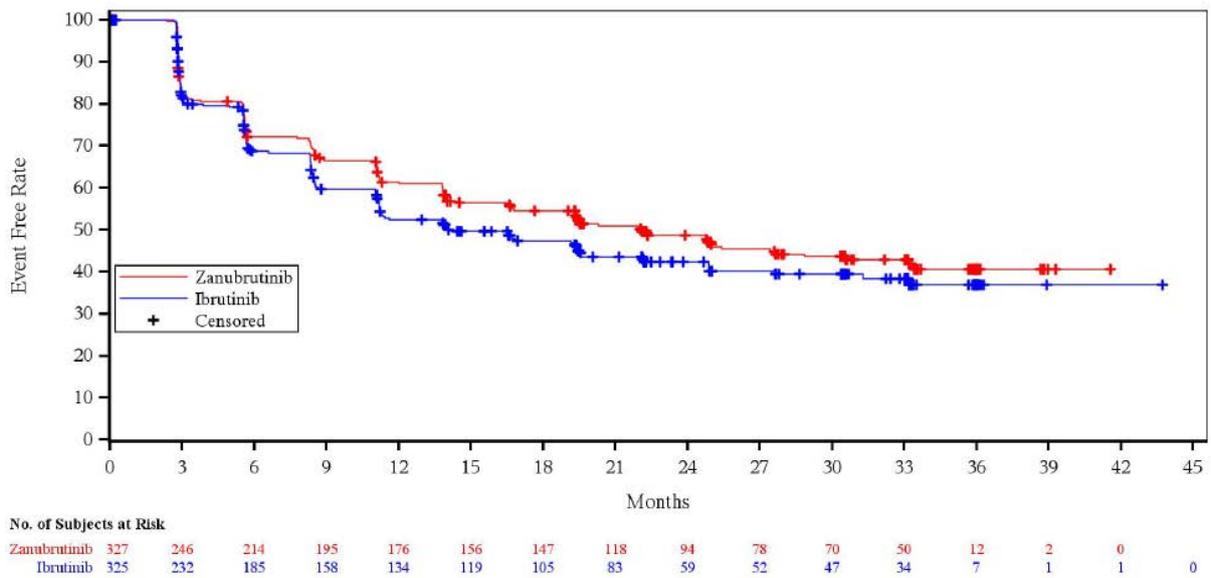


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Schmerzen

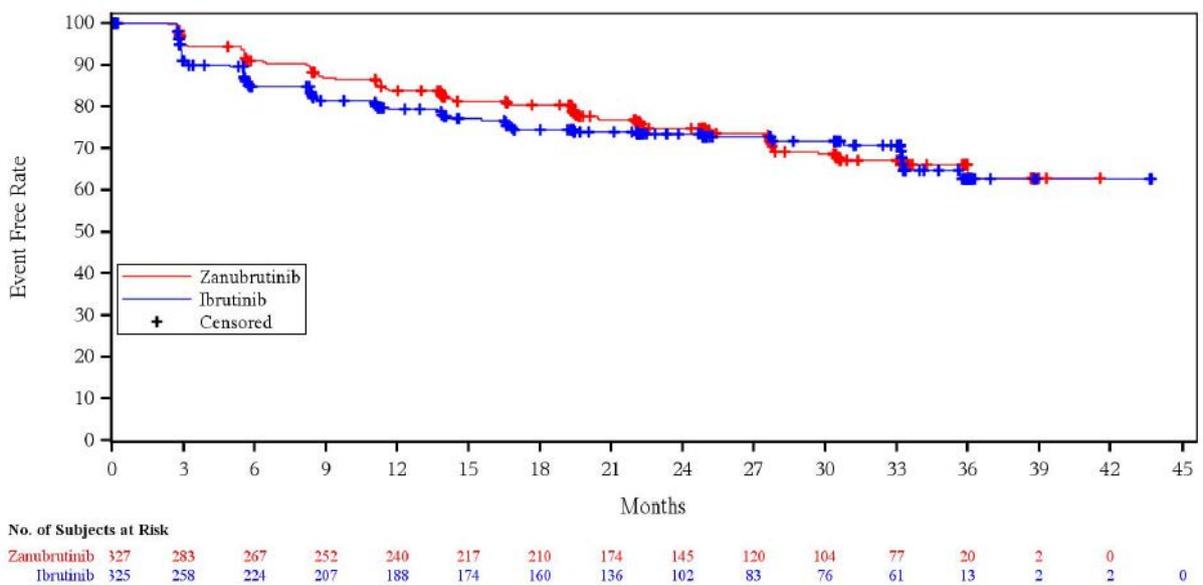


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Appetitverlust

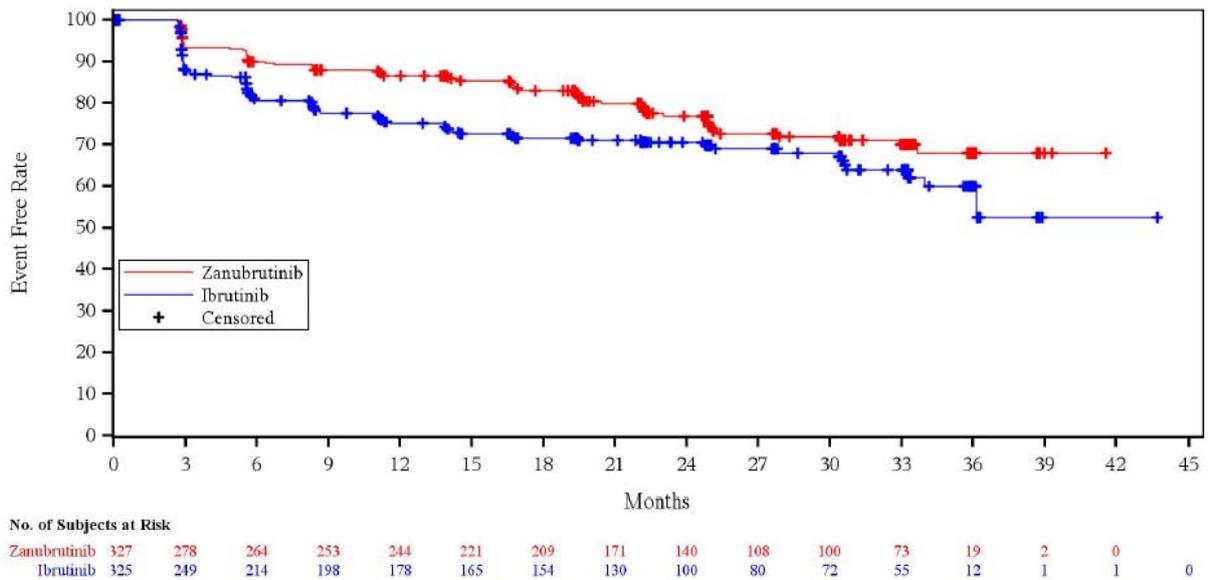


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Diarrhö

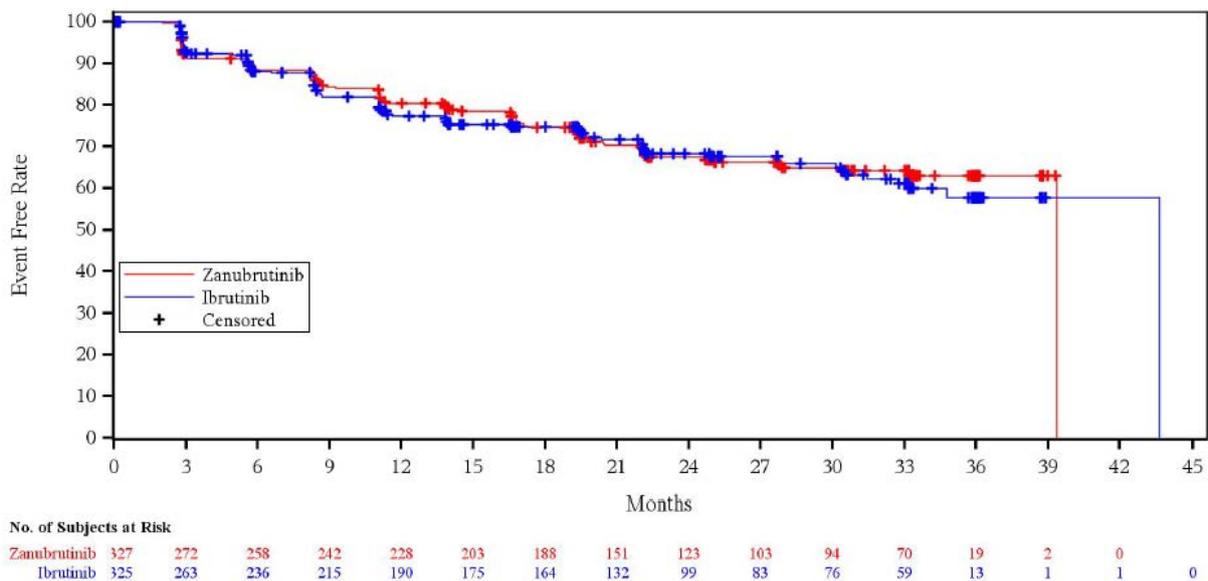


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Dyspnoe

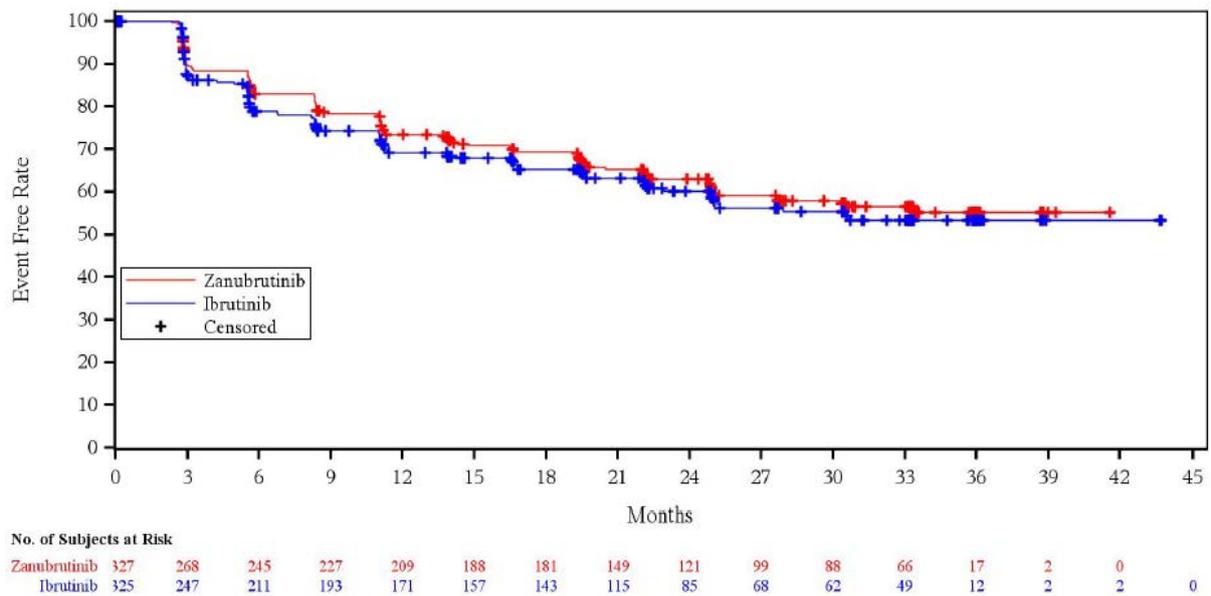


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Schlaflosigkeit

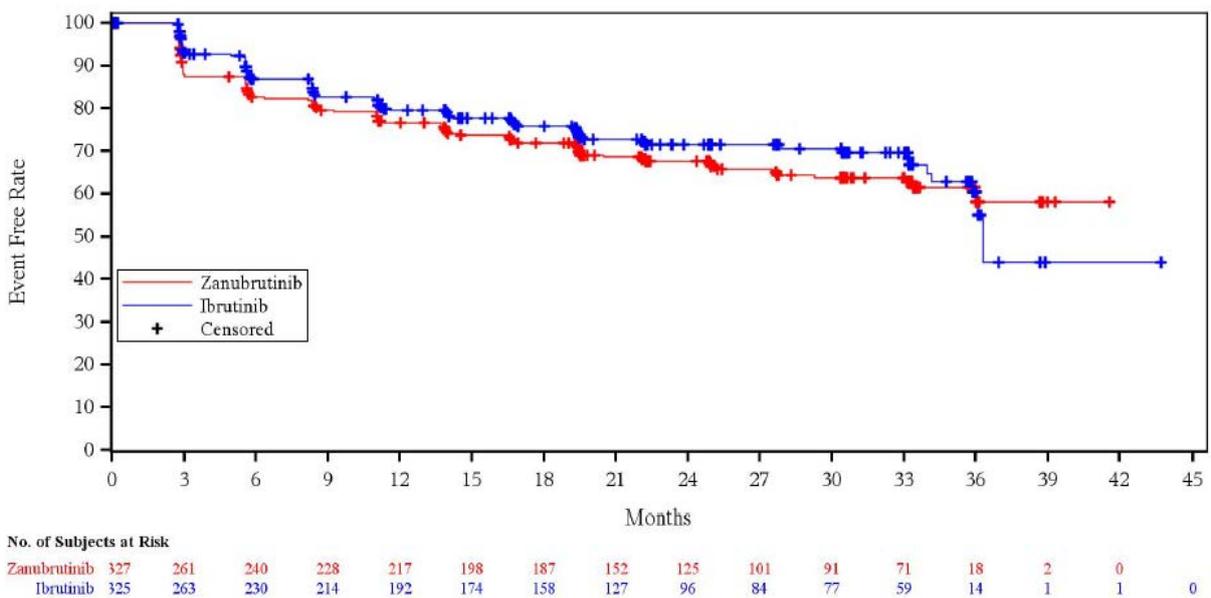


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Obstipation

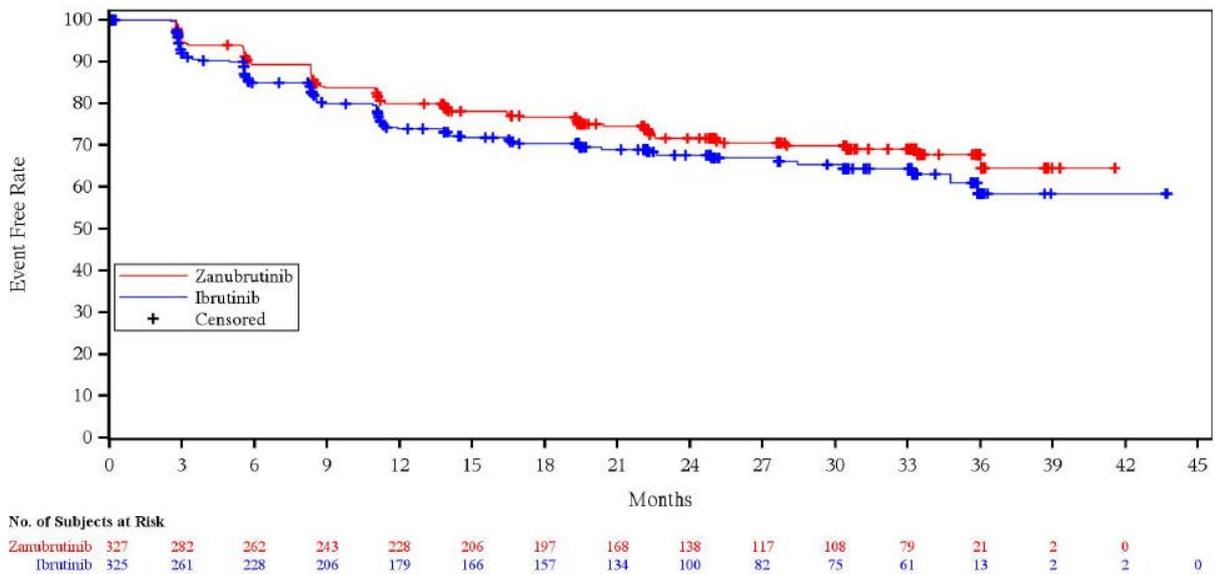


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

I Anhang C.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

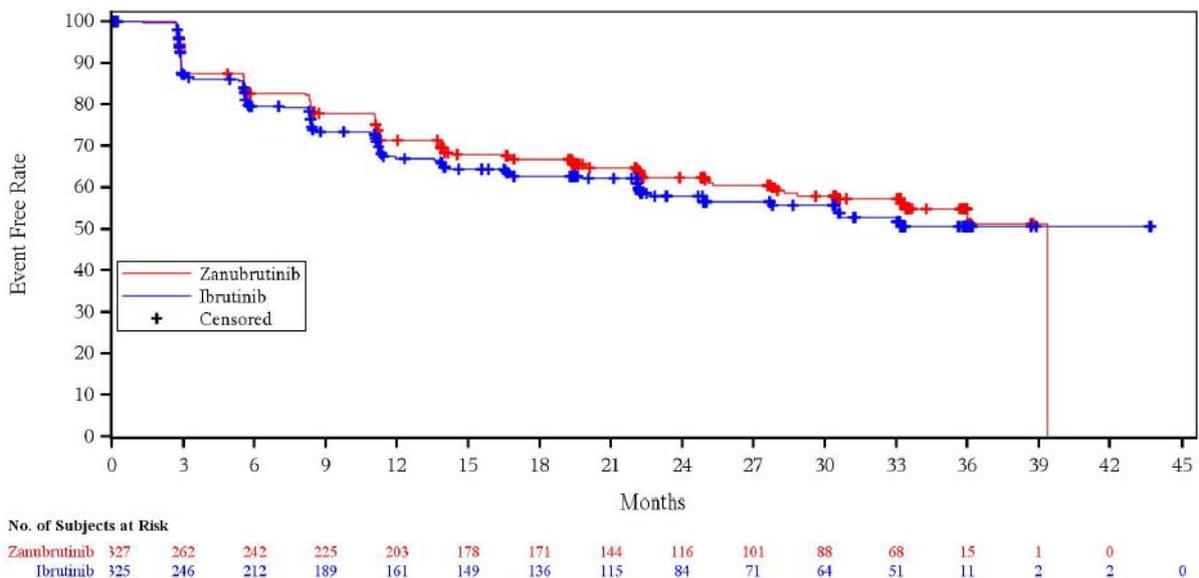


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Allgemeiner Gesundheitszustand

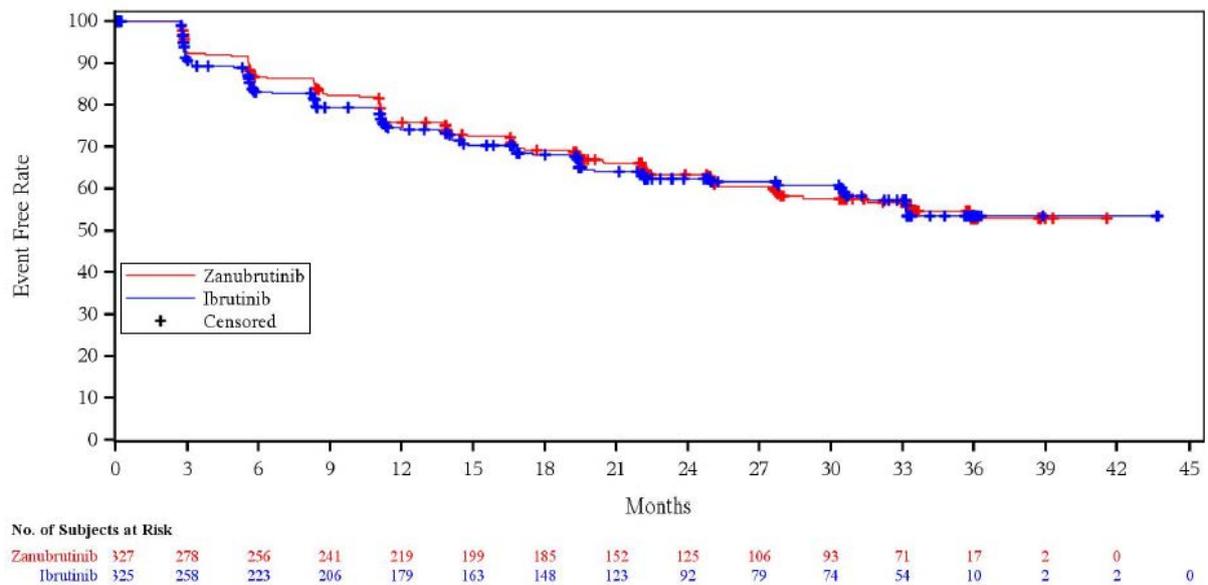


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Physische Funktion

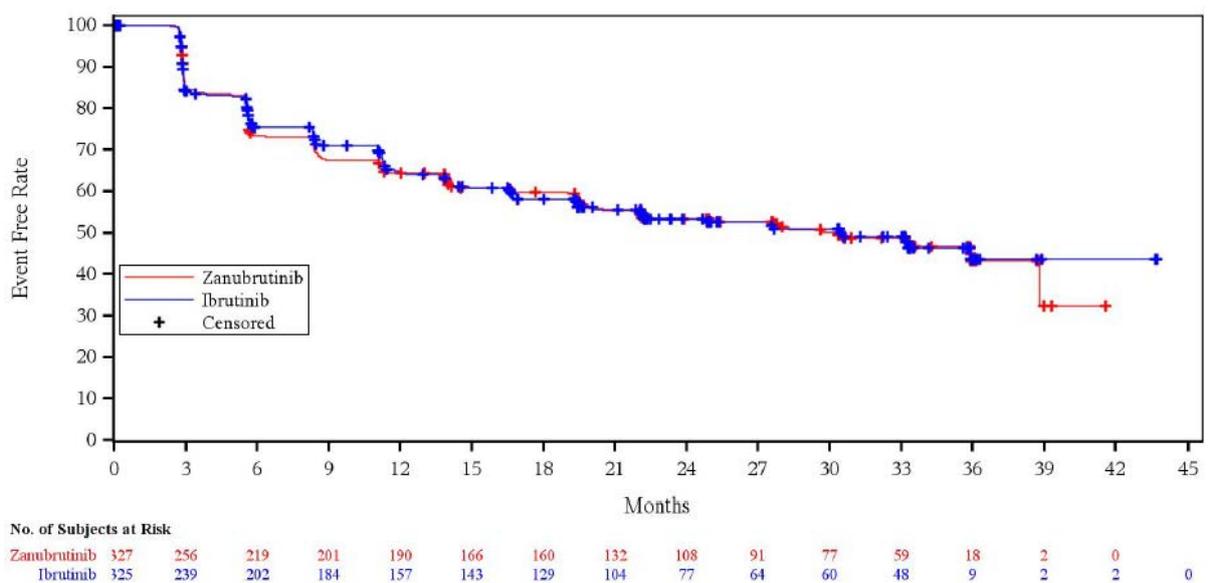


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Rollenfunktion

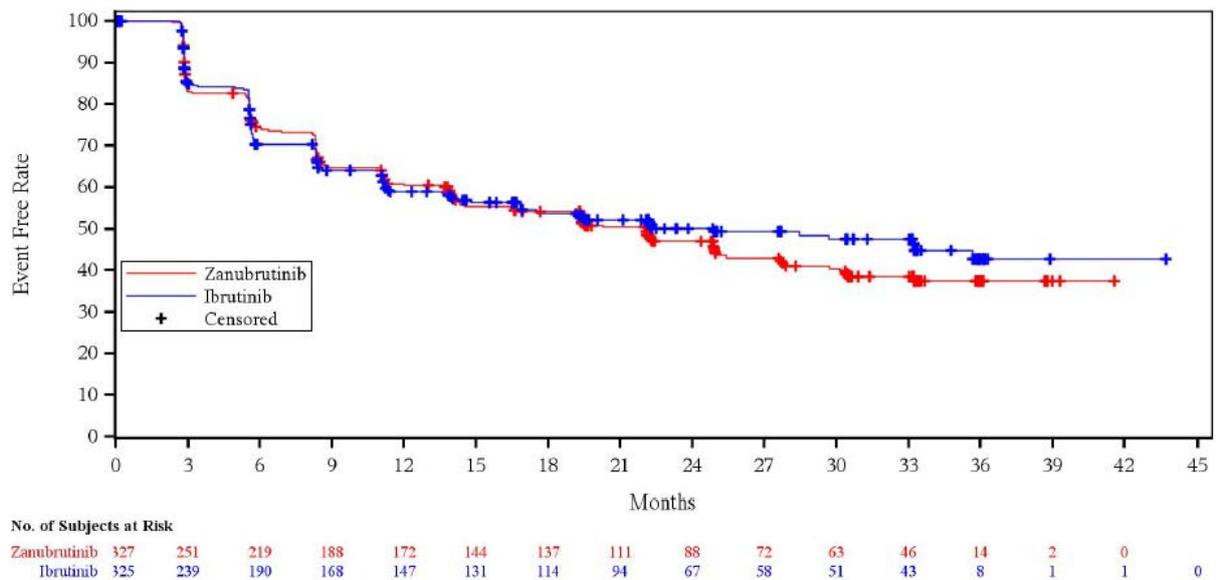


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Kognitive Funktion

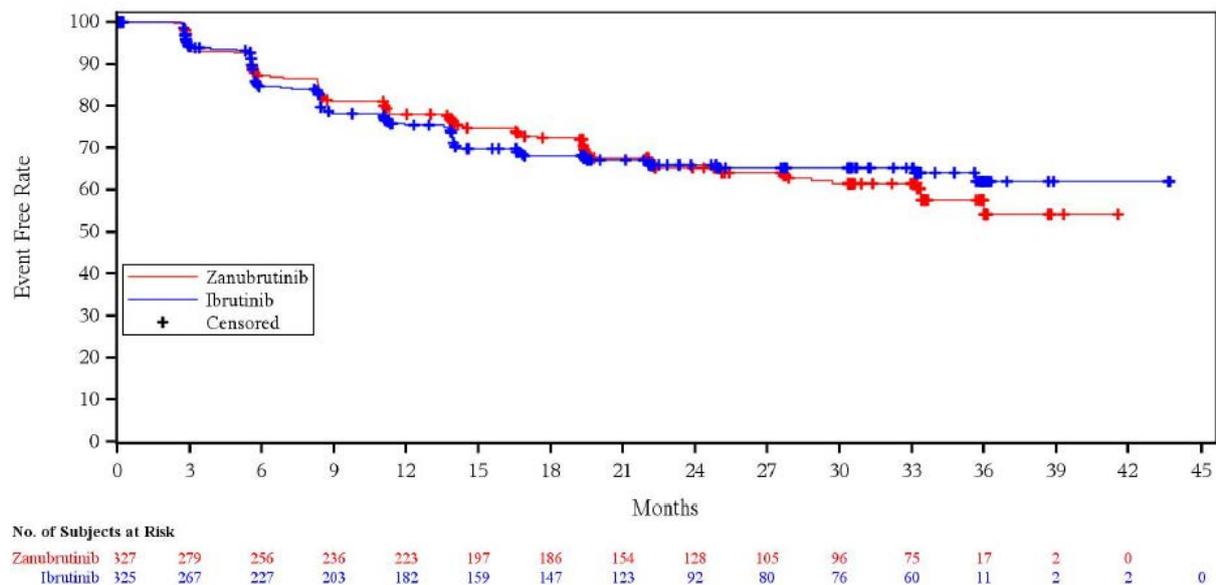


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Emotionale Funktion

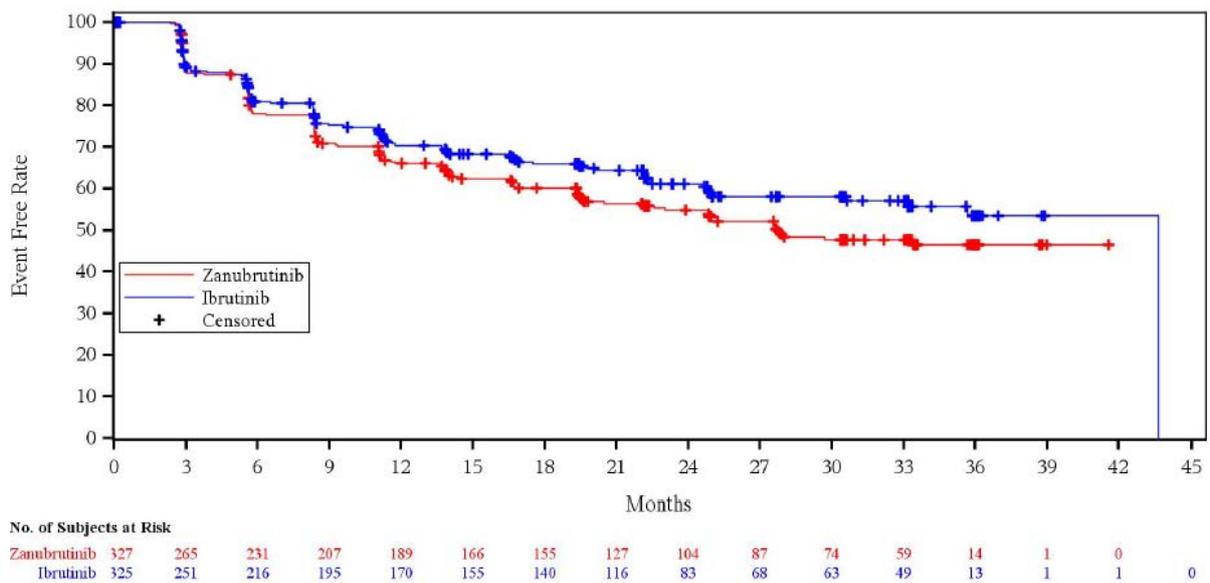


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Soziale Funktion

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
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Literatur.....	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BCL2	B-Zell-Lymphom 2
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BSC	Best supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
ClbR	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
CLL	chronische lymphatische Leukämie
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerkette)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (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 rezidierte / refraktäre CLL beschränkt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Patientinnen und Patienten, die noch keinen Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor und / oder B-Zell-Lymphom 2(BCL2)-Inhibitor erhalten haben¹ (Fragestellung 1),
- Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Fragestellung 2),
- Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 3) und
- Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 4).

Auf Basis von Angaben des G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Dies – wie auch die Unterteilung der Zielpopulation (siehe oben) – entspricht der Charakterisierung des pU, wobei er die Behandlungsbedürftigkeit über die Kriterien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) definiert. Zudem 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.

¹ In Abgrenzung zu den anderen Fragestellungen werden hierunter Patientinnen und Patienten gefasst, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben. Fragestellung 1 wird im Folgenden: „Patientinnen und Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben“ benannt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass für die CLL bei einem Rezidiv oder einer Refraktärität auf die vorangegangene Therapie der Bedarf an einem neuen wirksamen Therapieansatz besteht, um eine möglichst langanhaltende und tiefe Remission zu erzielen. Die Folgetherapie solle zudem gut verträglich sein und die Symptome der CLL lindern, um eine möglichst hohe Lebensqualität zu gewährleisten. Insbesondere für das ältere Patientenkollektiv mit einer Vielzahl an Komorbiditäten fehle es an gut verträglichen und wirksamen Therapien, die diese Patientinnen und Patienten nicht zusätzlich belasten.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf Basis einer Routinedatenanalyse [2] über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Personenzahl)
1	Auswahl der Analytestichprobe: <i>alle zwischen 01.01.2013 und 31.12.2020 kontinuierlich beobachtbaren Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank</i>	2 970 844
2	davon Erwachsene (am 31.12.2020 mindestens 18 Jahre alt)	2 692 216
3	davon Patientinnen und Patienten mit CLL (ICD-10-GM C91.1-) im Jahr 2020	4434
4	davon diejenigen mit mindestens 1 für CLL spezifischen Verschreibung im Jahr 2020	657
5a	davon diejenigen mit einem für CLL spezifischen Therapiewechsel im Zeitraum 01.01.2013 bis 31.12.2020 (= <i>Zielpopulation in der Analytestichprobe</i>), davon	431
5b	Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 ^a	100
	Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 ^b	215
	Patientinnen und Patienten der Fragestellung 3 ^c	73
	Patientinnen und Patienten der Fragestellung 4 ^d	43
6	Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung unter Berücksichtigung eines Konfidenzintervalls (= <i>GKV-Zielpopulation</i>), davon	9650–11 683
	Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 ^a	2007–3000
	Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 ^b	4618–6061
	Patientinnen und Patienten der Fragestellung 3 ^c	1411–2264
	Patientinnen und Patienten der Fragestellung 4 ^d	768–1429
<p>a. weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten b. nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (und keinem BCL2-Inhibitor) c. nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor (und keinem BTK-Inhibitor) d. nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor</p> <p>BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Datenbasis

Die Datenbasis für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bildet die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) in Berlin, die anonymisierte Routedaten von ca. 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland enthält. Aus diesem Datenpool wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. 4 Millionen Versicherten extrahiert. Für die hier durchgeführte Analyse wurden die Datenjahre 2013 bis 2020 verwendet. Folgende Auswahlsschritte wurden durchgeführt:

Schritt 1: Auswahl der Analytestichprobe

Die Stichprobe umfasste alle Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2020 kontinuierlich beobachtbar waren. Eingeschlossen wurden auch diejenigen Personen, die im Jahr 2020 verstorben sind. Die Stichprobe umfasste demnach eine Anzahl von 2 970 844 Personen.

Schritt 2: erwachsene Personen

Es wurde der Anteil der Personen bestimmt, die am 31.12.2020 mindestens 18 Jahre alt waren (2 692 216 Erwachsene).

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit CLL

Anschließend wurden alle Patientinnen und Patienten aus der Analytestichprobe gezogen, die im Jahr 2020 mindestens 1 Diagnosecode C91.1- (CLL) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aufwiesen:

- im stationären Bereich als Haupt- oder Nebendiagnose und / oder
- im ambulanten Bereich als gesicherte Diagnose.

Dadurch wurde eine Anzahl von 4434 Erwachsenen mit mindestens 1 Diagnosecode für CLL in der Stichprobe identifiziert.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 für CLL spezifischen Verschreibung im Jahr 2020

Aus der Patientengruppe aus Schritt 3 wurden diejenigen Personen ermittelt, die mindestens 1 Verschreibung aus den folgenden Wirkstoffen (identifiziert über die spezifischen Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Codes [ATC-Codes]² und Operationen-und-Prozedurenschlüssel[OPS]-Codes) im Jahr 2020 erhielten:

- Acalabrutinib
- Ibrutinib
- Venetoclax
- Bendamustin
- Chlorambucil
- Cyclophosphamid

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020.

- Fludarabin
- Obinutuzumab
- Rituximab
- Ofatumumab
- Idelalisib

Um sicherzustellen, dass der jeweilige Wirkstoff zur Behandlung der CLL eingesetzt wurde, musste die Verschreibung im selben Quartal wie die unter Schritt 3 beschriebene Diagnose erfolgen.

Daraus ergibt sich für die Stichprobe eine Anzahl von 657 Patientinnen und Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllen.

Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit einem für CLL spezifischen Therapiewechsel im Zeitraum 01.01.2013 bis 31.12.2020

Schließlich wurden diejenigen Patientinnen und Patienten ausgewählt, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2020 ein anderer Wirkstoff als der im vorherigen Schritt identifizierte aktuellste Wirkstoff im Jahr 2020 verschrieben wurde. Zur Identifikation dieses anderen Wirkstoffs wurden die ATC-Codes und OPS-Codes zu den in Schritt 4 aufgeführten Wirkstoffen verwendet. Auch die Verschreibung des anderen Wirkstoffs musste im selben Quartal erfolgen, in dem die CLL-Diagnose dokumentiert wurde.

Dieser Schritt dient zur Ermittlung der Erwachsenen mit rezidivierender / refraktärer CLL, die sich mindestens in der 2. Therapielinie befinden (431 Patientinnen und Patienten). Diese entsprechen laut pU der Zielpopulation innerhalb der Stichprobe. Die Unterteilung der Zielpopulation nach Fragestellungen erfolgt im nächsten Schritt.

Schritt 5b: Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 bis 4

Zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten auf die Fragestellungen wurde ermittelt, wie viele von ihnen im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2020 keine bzw. mindestens 1 Verschreibung aus den folgenden Wirkstoffen aus den entsprechenden Wirkstoffklassen erhielten:

- BTK-Inhibitor
 - Acalabrutinib
 - Ibrutinib
- BCL2-Inhibitor
 - Venetoclax

Darauf basierend erfolgte die Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Fragestellung:

- 100 Patientinnen und Patienten, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung 1)
- 215 Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und keinem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 2)
- 73 Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor und keinem BTK-Inhibitor (Fragestellung 3)
- 43 Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 4)

Schritt 6: Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung

Die Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung erfolgte, indem für die gesamte Zielpopulation als auch je Fragestellung die zugehörige Fallzahl (siehe Schritte 5a und 5b) durch die Stichprobengröße (siehe Schritt 1) geteilt wurde und anschließend mit der Anzahl von 73 274 131 Personen in der deutschen GKV-Bevölkerung (Jahresdurchschnitt 2020 [3]) multipliziert wurde. Der pU adressiert die statistische Unsicherheit der Schätzung über ein 95 %-Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper-Pearson. Er ermittelt somit folgende Anzahlen für die GKV-Zielpopulation:

- 9650 bis 11 683 Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, davon
 - 2007 bis 3000 Patientinnen und Patienten, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung 1),
 - 4618 bis 6061 Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Fragestellung 2),
 - 1411 bis 2264 Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 3) und
 - 768 bis 1429 Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 4).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und deren Einteilung nach Fragestellung ist rechnerisch nachvollziehbar und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind anzumerken:

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit CLL

Für eine Plausibilitätsprüfung der in Schritt 3 ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CLL über den Diagnosecode C91.1- werden die Angaben des Zentrums für

Krebsregisterdaten (ZfKD) [4] zur Prävalenz der Leukämien (ICD-Codes C91-95), die unter anderem die CLL umfassen, herangezogen. Demnach ist einer Datenbankabfrage eine 10-Jahres-Prävalenz mit einer Anzahl von 67 859 und eine 25-Jahres-Prävalenz mit einer Anzahl von 106 708 der Leukämien für das Jahr 2019 zu entnehmen (Stand 13.09.2022).

Diesen Prävalenzen wird die auf Deutschland hochgerechnete³ Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 gegenübergestellt: 120 485 bis 127 814 Patientinnen und Patienten mit CLL. Obwohl die für das Jahr 2020 hochgerechnete Anzahl ausschließlich Patientinnen und Patienten mit CLL umfasst, liegt sie höher als die Angaben zur Prävalenz des ZfKD (67 859 bzw. 106 708), die mehrere Leukämieformen beinhaltet. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass durch die in Schritt 3 der Routinedatenanalyse aufgegriffenen Patientinnen und Patienten kein sogenanntes M2Q-Kriterium, d. h. eine entsprechende Diagnose in mindestens 2 Quartalen im Jahr 2020, aufweisen mussten.

Die bestehende Diskrepanz der Zahlen lässt sich abschließend ohne weitere Daten nicht erklären.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 für CLL spezifischen Verschreibung im Jahr 2020

Durch die Auswahl der für CLL spezifischen Wirkstoffe bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die zwar im Jahr 2020 behandlungsbedürftig sind, jedoch keine spezifische Therapie sondern z. B. Best supportive Care erhalten und für Zanubrutinib infrage kommen. Diese werden jedoch von der Zielpopulation ebenfalls umfasst. Das betrifft im weiteren Verlauf der Herleitung insbesondere Patientinnen und Patienten aus Fragestellung 4 (nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor).

Zu Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel

Durch folgende Aspekte wird eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die ebenfalls der Zielpopulation zugerechnet werden:

- Die ermittelten Patientinnen und Patienten mussten einen Wirkstoffwechsel aufweisen. Für einige Patientinnen und Patienten mit einem längeren Zeitraum zwischen dem Abschluss einer vorherigen Behandlung bis zu einem behandlungsbedürftigen Rezidiv ist jedoch eine Wiederholung der initialen Therapie möglich [6].
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patientinnen und Patienten, die sich im Jahr 2020 in einer für CLL spezifischen Therapie befanden, lediglich vor dem 01.01.2013 eine

³ Die Hochrechnung erfolgte, indem die Fallzahl aus Schritt 3 durch die Stichprobengröße (siehe Schritt 1) geteilt wurde und anschließend mit der Anzahl von 83 155 031 der deutschen Bevölkerung zum Stichtag 31.12.2020 [5] multipliziert wurde. Die Unsicherheit wurde über ein 95 %-Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper-Pearson abgebildet.

andere Therapie erhalten hatten. Diese wären durch den im Rahmen der Routinedatenanalyse verwendeten Zeitraum von 8 Jahren (01.01.2013 bis 31.12.2020) zur Identifizierung der Patientengruppe mit einem Therapiewechsel nicht erfasst.

Einordnung in frühere Verfahren

Die im Rahmen dieser Indikation bisher angegebene Anzahl in Höhe von 2000 bis 7500 [7] Patientinnen und Patienten in der GKV beruht auf einem Dossier zu Idelalisib aus dem Jahr 2014 [8] mit einer vergleichbaren GKV-Zielpopulation (Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 vorangehende Therapie erhalten haben). In der entsprechenden Bewertung wurde auf mehrere Unsicherheiten hingewiesen [9]. Die im vorliegenden Dossier ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Erwachsene mit rezidivierter / refraktärer CLL) liegt mit einer Spanne von 9650 bis 11 683 oberhalb der Patientenzahl des damaligen Verfahrens. Aufgrund der geeigneteren und aktuelleren Datengrundlage stellt die neue Spanne trotz Unsicherheiten eine bessere Annäherung an die zu erwartende Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar. Die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen sind ebenfalls mit Unsicherheit behaftet.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung 1), in folgende Subgruppen unterteilt:

- Patientinnen und Patienten < 65 Jahre,
- Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahre.

Die Verteilung der Subgruppen lässt sich über die Angaben des pU annäherungsweise berechnen. Dazu werden zunächst Anteilswerte zur Altersverteilung für die Zielpopulation innerhalb der Analysestichprobe (Schritt 5a) aus Modul 3 B herangezogen:

- 8 % für die 18- bis 59-Jährigen,
- 24 % für die 60- bis 69-Jährigen,
- 42 % für die 70- bis 79-Jährigen sowie
- 25 % für die Altersgruppe \geq 85 Jahren.

Anschließend werden die Anteilswerte der jeweiligen Subgruppe zugeteilt und addiert. Der Anteilswert von 24 % der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren wird als Annäherung zur Hälfte

der Subgruppe < 65 Jahre und zur Hälfte der Subgruppe ≥ 65 Jahre zugewiesen. Somit ergeben sich folgende Anteilswerte für die Subgruppen:

- ca. 20 % für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre,
- ca. 80 % für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU zieht zunächst Angaben zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der CLL aus dem Dossier zu Acalabrutinib aus dem Jahr 2020 [10] heran. Dort wurde anhand von Daten des ZfKD eine Inzidenz der CLL in Höhe von 5094 Patientinnen und Patienten und eine 5-Jahres-Prävalenz in Höhe von 24 083 Patientinnen und Patienten jeweils für das Jahr 2016 ausgewiesen.

Des Weiteren zieht der pU 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, sowie BEV-VARIANTE-09 [G2-L3-W2]: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, stärkerer Anstieg der Lebenserwartung, moderate Entwicklung des Wanderungssaldos) für die Jahre 2019 bis 2028 heran [11]. 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 er durch lineare Regression einen Anstieg des Anteils dieser Personen über den oben genannten Zeitraum von 0,47 % (BEV-VARIANTE-08) sowie 0,50 % (BEV-VARIANTE-09) pro Jahr.

Der pU nimmt ab dem Jahr 2016 eine jährliche Steigerung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der CLL um 0,47 % und 0,50 % (siehe oben) an und weist somit für das Jahr 2028 eine Inzidenz von 5391 bis 5408 Patientinnen und Patienten und eine 5-Jahres-Prävalenz von 25 386 bis 25 468 Patientinnen und Patienten aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Zanubrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, davon	9650–11 683 ^a	Die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als auch in den Teilpopulationen sind mit Unsicherheit verbunden. Aufgrund der geeigneteren und aktuelleren Datengrundlage stellt die hier ausgewiesene Spanne für die GKV-Zielpopulation eine bessere Annäherung an die zu erwartende Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar als die bisherige Anzahl in Höhe von 2000 bis 7000 [7]. Die Verteilung der Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 auf die Subgruppen wurde annäherungsweise auf Basis von Angaben in Modul 3 B berechnet.
	diejenigen, die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^b (Fragestellung 1), davon	2007–3000 ^a	
	Patientinnen und Patienten < 65 Jahre	ca. 20 %	
	Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre	ca. 80 %	
	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Fragestellung 2)	4618–6061 ^a	
	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 3)	1411–2264 ^a	
nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 4)	768–1429 ^a		
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. In Abgrenzung zu den anderen Fragestellungen werden hierunter Patientinnen und Patienten gefasst, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben.</p> <p>BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL benannt:

- für Erwachsene, die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben⁴ (Fragestellung 1):
 - Ibrutinib oder
 - Venetoclax + Rituximab oder
 - eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR) (jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren⁵)
- für Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Fragestellung 2):
 - Venetoclax + Rituximab
- für Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 3):
 - Ibrutinib
- für Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 4):
 - Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab,
 - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und
 - Best supportive Care;unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren⁵ sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

⁴ In Abgrenzung zu den anderen Fragestellungen werden hierunter Patientinnen und Patienten gefasst, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben.

⁵ Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm des Chromosoms 17 (17p-Deletion), eine Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) sowie eine unmutierte variable Region der Immunglobulin-Schwerkette (IGHV) angesehen.

Der pU gibt an, dass für Best supportive Care die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4. 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 Vergleichstherapien entsprechen – sofern zu entnehmen – den Fachinformationen [1,12-15]. Teilweise befinden sich die entsprechenden Angaben im Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Da für Zanubrutinib, Ibrutinib und für Idelalisib (in der Kombination mit Rituximab) in der jeweiligen Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist [1,12,15], legt der pU für diese Wirkstoffe rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Das Vorgehen des pU ist plausibel.

Teilweise werden die Kombinationstherapien in den Fachinformationen nicht aufgeführt. Für das Therapieschema von BR verweist der pU auf die Publikation von Fischer et al. [16] und für das von ClbR auf die Publikation von Goede et al. [17]. Dort lassen sich jeweils die für die Kostenberechnung relevante Angaben des pU wiederfinden. Auf dieser Grundlage sind seine Angaben zur Behandlungsdauer dieser Therapien ebenfalls nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,12-15]. Teilweise befinden sich die entsprechenden Angaben im Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der Wirkstoffe von BR und ClbR entsprechen den Angaben in den oben erwähnten vom pU herangezogenen Studien [16,17].

Der Verbrauch von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [18,19]. 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 zugrunde [19].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Zanubrutinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2022 wieder.

Für Bendamustin weist der pU nach Abzug der Rabatte zu hohe Kosten pro Packung aus, setzt aber die korrekten Kosten pro Packung in seinen weiteren Berechnungen an. Zudem verwendet der pU teils für eine Einzelgabe von Bendamustin Packungen 2 verschiedener Hersteller, anstelle von Packungen eines Herstellers.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen [1,12,13] ergeben.

Für Idelalisib bleiben die Kosten zur Prophylaxe einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie und für Venetoclax die Gabe von antihyperurikämisch wirkenden Substanzen unberücksichtigt [15].

Zusätzlich können für einige Wirkstoffe weitere Kosten beispielsweise zur Kontrolle des Blutbildes oder Bestimmung von Leberfunktionsparametern angesetzt werden [12-15,20]. 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 Fachinformationen [1,12,13,21] 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. Die Angaben sind plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 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 Kombinationstherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie – mit Ausnahme der Monotherapie mit Ibrutinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Sie werden wie folgt bewertet:

Die Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel.

Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend 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 und Bendamustin plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: 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 Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zanubrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL	75 284,54 ^a	11,40	0	75 295,94	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
Ibrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, <ul style="list-style-type: none"> ▪ die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben^b (Fragestellung 1) ▪ nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 3) 	76 273,27 ^a	11,40	0	76 284,67	Der pU setzt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Dies ist plausibel.

Tabelle 3: 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 Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Venetoclax + Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, <ul style="list-style-type: none"> ▪ die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben^b (Fragestellung 1) ▪ nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Fragestellung 2) 	92 668,97 ^c	45,38	426,00	93 140,35	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Der pU setzt Kosten gemäß Hilfstaxe an. Diese sind plausibel.
FCR ^d	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^b (Fragestellung 1)	22 082,68 ^c	45,38	3342,00 ^c	25 470,06	
BR ^{d, e}	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, <ul style="list-style-type: none"> ▪ die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben^b (Fragestellung 1) ▪ nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 4) 	25 113,97 ^c	45,38	1398,00 ^c	26 557,35	
ClbR ^{d, e}		20 135,52 ^c	45,38	426,00	20 606,90	

Tabelle 3: 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 Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Idelalisib in Kombination mit Rituximab ^e	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL	78 777,72 ^c	45,38	568,00	79 391,10	
Best supportive Care ^e	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Fragestellung 4)	patientenindividuell unterschiedlich ^a				Die Angaben des pU sind plausibel.

a. Angaben des pU
b. In Abgrenzung zu den anderen Fragestellungen werden hierunter Patientinnen und Patienten gefasst, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben.
c. eigene Berechnung durch Summierung der Angaben im Dossier
d. Für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.
e. Für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 4 als patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.

17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; ClbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorseitens p53

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 gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. BeiGene Ireland. Fachinformation BRUKINSA 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022.
2. 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.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag [online]. [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1674201458541&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib [online]. 2015 [Zugriff: 20.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/142/#beschluesse>.
8. Gilead Sciences. Idelalisib (Zydelig); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/#tab/dossier>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 2014 [Zugriff: 18.02.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a14-35_idelalisib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.

10. AstraZeneca. Modul 3A - Calquence als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. 2020.
11. 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>.
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. AbbVie Deutschland. Fachinformation Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Venetoclax). Stand: März 2022.
15. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Zydelig 100 - 150 mg Filmtabletten (Idelalisib). Stand: September 2021.
16. 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>.
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. 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.
19. 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.
20. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan 100 mg/200 mg/500 mg/1 g (Cyclophosphamid). Stand: März 2021.
21. Baxter Oncology. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin). Stand: Dezember 2020.