

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Zanubrutinib (Brukinsa<sup>®</sup>)*

BeiGene Netherlands B.V.

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.12.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	42
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	45

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren (Kohorte 1) – RCT Studie SEQUOIA.....	21
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit r/r CLL- RCT Studie ALPINE .....	28
Tabelle 1-10: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben - Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 .....	33
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	42
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	45

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AK	Antikörper
Alpha-ID	Alpha-Identifikator
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B	Bone Marrow (Knochenmark)
Bcl-2	B-Cell Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom 2)
BCR	B-Cell Receptor (B-Zellrezeptor)
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche unterstützende Therapie)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CrCl	Kreatinin Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
del(17p)	Deletionen im kurzen Arm des Chromosoms 17
DLBCL	Diffuse Large B Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B-Virus

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HR	Hazard Ratio
HWZ	Halbwertszeit
ICD-10-GM-Code	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICR	Independent Central Review
IGHV	Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerkette)
inkl.	Inklusive
iwCLL	International Workshop Group on CLL
KI	Konfidenzintervall
MALT	Mucosa Associated Lymphatic Tissue (Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe)
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
min	Minute
ml	Milliliter
MW	Morbus Waldenström
MW (SD)	Mittelwert (Standard Deviation (Standardabweichung))
MZL	Marginalzonenlymphom
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
N	Anzahl an Patienten (in der Analyse)
NE	Not Evaluable (nicht beurteilbar)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
nMZL	Nodales Marginalzonenlymphom
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Wahrscheinlichkeit
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
r/r	Rezidiert/refraktär
RR	Relatives Risiko
SD	Stable Disease (stabiler Erkrankungszustand)
sMZL	Splenisches Marginalzonenlymphom
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
<i>TP53</i>	Tumorprotein 53
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im vorliegenden Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	BeiGene Netherlands B.V.
<b>Anschrift:</b>	Evert Van De Beekstraat 1-104 1118 CL Schiphol Niederlande

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	BeiGene Ireland Limited
<b>Anschrift:</b>	10 Earlsfort Terrace D02 T380 Dublin 2 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Zanubrutinib
<b>Handelsname:</b>	Brukinsa®
<b>ATC-Code:</b>	L01EL03
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	43718
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	17507588
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>CLL</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C91.10</li> </ul> <b>MZL</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C83.0</li> <li>• C88.40</li> </ul>
<b>Alpha-ID</b>	<b>CLL</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I25520</li> <li>• I116112</li> <li>• I95957</li> <li>• I17640</li> <li>• I25521</li> </ul> <b>MZL</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I127461</li> <li>• I127462</li> <li>• I116053</li> <li>• I116054</li> <li>• I116100</li> </ul>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	15.11.2022	A <sup>b</sup> /B <sup>c</sup>
Eine BRUKINSA-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	28.10.2022	C
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: In der Kodierung A wird das Teilanwendungsgebiet der nicht vorbehandelten Patienten mit CLL dargestellt. c: In der Kodierung B wird das Teilanwendungsgebiet der Patienten mit r/r CLL dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	22.11.2021
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrutinib</li> <li>oder</li> <li>• Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</li> <li>oder</li> <li>• FCR (nur für Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren<sup>c</sup> und &lt; 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität für eine Therapie mit FCR geeignet sind)</li> <li>oder</li> <li>• <u>BR (nur für Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren<sup>c</sup> und die entsprechend den genannten Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)</u></li> <li>oder</li> <li>• Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab (nur für Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den genannten Kriterien nicht für eine FCR-Therapie geeignet sind)</li> </ul>
B	Patienten mit r/r CLL	<p><b><u>Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ibrutinib</u></li> <li>oder</li> <li>• Venetoclax in Kombination mit Rituximab</li> <li>oder</li> <li>• Chemoimmuntherapie (FCR oder BR oder Chlorambucil in Kombination Rituximab - jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)</li> </ul> <p><b><u>Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venetoclax in Kombination mit Rituximab</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
		<p><b><u>Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ibrutinib</u></li> </ul> <p><b><u>Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Idelalisib in Kombination mit Rituximab</li> <li>○ BR</li> <li>○ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</li> <li>○ BSC</li> </ul> </li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, Allgemeinzustand, genetischen Risikofaktoren, und Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie</p>
C	Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes</li> </ul>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  
c: Als genetische Risikofaktoren werden das Vorliegen von del(17p), TP53-Mutationen oder ein unmutierter IGHV-Status angesehen.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

### Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A und B)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 15.02.2022 stattgefunden. Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA das Anwendungsgebiet der Patienten mit CLL in die Teilanwendungsgebiete der nicht vorbehandelten Patienten mit CLL (Vorgangsnummer 2021-B-433) und der Patienten mit r/r CLL (Vorgangsnummer 2021-B-420) unterteilt.

Für nicht vorbehandelte Patienten mit CLL erfolgte die Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens mithilfe von Daten der randomisierten, aktiv-kontrollierten, multizentrischen, unverblindeten Phase III-Studie SEQUOIA. In die Kohorte 1 der Studie SEQUOIA, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib gegenüber BR untersucht wurde, wurden nicht vorbehandelte Patienten mit CLL, die keine del(17p) hatten und die nicht für eine FCR-Therapie geeignet sind, eingeschlossen. Aus dieser Patientenpopulation erfolgte ein Zuschnitt von Patienten ohne genetische Risikofaktoren. Für diese Teilpopulation wurde aus den gleichwertigen zVT-Optionen **BR** als zVT gewählt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Zanubrutinib für Patienten mit r/r CLL wird die randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase III-Studie ALPINE herangezogen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib untersucht wird. Aus den zVT-Optionen für Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben, wird **Ibrutinib** als zVT gewählt.

**Anwendungsgebiet 2 (Kodierung C)**

Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 15.02.2022 (Vorgangsnummer 2021-B-421) hat der G-BA für erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben, eine **patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes** als zVT für Zanubrutinib benannt.

Das MZL ist eine seltene, maligne Erkrankung mit geringer Evidenzlage. Die Zulassung für Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben, basierte auf den einarmigen Phase II-Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003, die von der EMA aufgrund fehlender Therapieoptionen für einen möglichen Vergleichsarm als ausreichend für eine Zulassung angesehen wurden. Aufgrund fehlender direkter Evidenz erfolgt keine vergleichende Darstellung gegenüber der genannten zVT.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A: Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL)

#### **Mortalität**

##### *Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (07.03.2022) waren 6 (5,8 %) Patienten im Zanubrutinib-Arm und 10 (9,4 %) Patienten im BR-Arm verstorben (HR [95 % KI]: 0,54 [0,20; 1,49]; p = 0,1129).

#### **Morbidität**

##### *Progressionsfreies Überleben*

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Zanubrutinib im Vergleich zu BR statistisch signifikant verlängert werden (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,70]; p = 0,0009). Im Zanubrutinib-Arm erlitten 12,5 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder verstarben, wohingegen bei 27,4 % der Patienten im BR-Arm ein Ereignis beobachtet wurde.

##### *Gesamtansprechen*

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (07.03.2022) sprachen 99,0 % der Patienten im Zanubrutinib-Arm und 91,5 % der Patienten im BR-Arm auf die jeweilige Therapie an. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zanubrutinib (RR [95 %-KI]: 1,08 [1,02; 1,15]; p = 0,0107).

##### *EQ-5D VAS*

Für die EQ-5D VAS ergab sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Armen.

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

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 ergab sich bei den Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Armen.



*EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen)*

Für die Funktionskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID  $\geq$  10 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil für Zanubrutinib (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,92];  $p = 0,0164$ ). Für die restlichen Funktionskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand wurde kein Unterschied festgestellt.

**Sicherheit**

Insgesamt zeigte sich, dass UE unter Zanubrutinib in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren später auftraten (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,49; 0,87];  $p = 0,0071$ ). Vorteile für Zanubrutinib gegenüber BR zeigten sich über eine Vielzahl an UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT hinweg. Lediglich für die PT Kontusion sowie Petechien konnte ein Nachteil von Zanubrutinib gezeigt werden. Diese traten jedoch ausschließlich mit geringem Schweregrad auf und stehen 16 Vorteilen für Zanubrutinib auf SOC und PT-Ebene gegenüber (Tabelle 1-8).

UE, die bei Patienten unter BR auftraten, wiesen zudem einen höheren Schweregrad auf. Für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) konnte unter Zanubrutinib gegenüber BR ein um 73 % reduziertes Risiko beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,18; 0,42];  $p < 0,0001$ ). Auch für SUE konnte mit einem um 61 % reduzierten Risiko unter Zanubrutinib eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,23; 0,68];  $p = 0,0006$ ). Die gute Verträglichkeit von Zanubrutinib zeigte sich ebenfalls im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,48];  $p = 0,003$ ). Sowohl für die schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) als auch für die SUE zeigten sich auf Ebene der SOC und PT ausschließlich klinisch relevante Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR. Hervorzuheben sind die Vorteile der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,24 [0,13; 0,45];  $p < 0,0001$ ), febrile Neutropenie (HR: 0,11 [0,01; 0,91];  $p = 0,0133$ ), Neutropenie (HR: 0,23 [0,11; 0,46];  $p < 0,0001$ ) und Neutrophilenzahl erniedrigt (0,20 [0,06; 0,72];  $p = 0,0060$ ) für die schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3).

Auf Ebene der UE von besonderem Interesse konnte für Blutungen jeglichen Schweregrads ein statistisch signifikanter Nachteil von Zanubrutinib gegenüber BR beobachtet werden (Tabelle 1-8). Zudem war das Risiko eine Anämie zu erleiden unter Zanubrutinib gegenüber BR um 87 % reduziert (HR: 0,13 [0,04; 0,42];  $p = 0,0001$ ). Ebenso war das Risiko Neutropenien und Thrombozytopenien zu erleiden sowohl unabhängig vom Schweregrad als auch mit höherem Schweregrad (CTCAE-Grad  $\geq$  3) statistisch signifikant reduziert.

**Ergebnisse für Patienten mit del(17p)**

Neben den Patienten ohne genetische Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind konnte gezeigt werden, dass Zanubrutinib bei Patienten mit del(17p) bei gutem Sicherheitsprofil, sowohl zu einer Verlängerung des PFS führt als auch die Symptomlast der Patienten verbessern kann.

**Anwendungsgebiet 1 (Kodierung B: Patienten mit r/r CLL)*****Mortalität****Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (08.08.2022) waren 48 (14,7 %) Patienten im Zanubrutinib-Behandlungsarm und 60 (18,5 %) Patienten im Ibrutinib-Behandlungsarm verstorben (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,51; 1,11]; p = 0,1533).

***Morbidität****Progressionsfreies Überleben*

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden, was einem um 35 % reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, entspricht (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,49; 0,86]; p = 0,0024).

*Gesamtansprechen*

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (08.08.2022) sprachen 86,2 % Patienten unter Zanubrutinib und 75,7 % Patienten unter Ibrutinib an (beurteilt durch ICR). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zanubrutinib (RR [95 %-KI]: 1,14 [1,05; 1,22]; p = 0,0007). Dieses Ergebnis wird durch die Analyse des vom Prüfarzt bestätigten Gesamtansprechens gestützt (RR [95 %-KI]: 1,12 [1,04; 1,22]; p = 0,0035).

*EQ-5D VAS*

Für die EQ-5D VAS ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)*

In der Symptomskala Diarrhö (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,93]; p = 0,0145) zeigte sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID  $\geq$  10 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil für Zanubrutinib. Für die restlichen Symptomskalen wurde kein Unterschied beobachtet.

*EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen)*

Für die Funktionskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### **Sicherheit**

Die gute Verträglichkeit von Zanubrutinib zeigt sich unter anderem anhand des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,88];  $p = 0,0075$ ). Insgesamt zeigt sich zudem, dass das Risiko ein UE zu erleiden, unter Zanubrutinib geringer ist (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,71; 0,97];  $p = 0,0217$ ). Vorteile für Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib ergaben sich über eine Vielzahl an UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT hinweg. Hervorzuheben sind der PT Vorhofflimmern (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,18; 0,60];  $p = 0,0001$ ) und der PT Muskelspasmen (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,43];  $p < 0,0001$ ). Einzig für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (HR [95 %-KI]: 2,49 [1,16; 5,35];  $p = 0,0159$ ) konnte ein Nachteil beobachtet werden.

UE, die bei Patienten unter Ibrutinib auftraten, wiesen zudem einen höheren Schweregrad auf. Das Risiko eines SUE im Zanubrutinib-Arm im Vergleich zum Ibrutinib-Arm war um 28 % geringer (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,57; 0,91];  $p = 0,0048$ ).

Auch auf SOC- und PT-Ebene traten keine schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) oder SUE statistisch signifikant häufiger unter Zanubrutinib als unter Ibrutinib auf. Für die SOC Herzerkrankungen trat ein statistisch signifikanter Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib sowohl für SUE als auch schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf (schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): HR [95 %-KI]: 0,49 [0,27; 0,89];  $p = 0,0159$ ; SUE: HR [95 %-KI]: 0,21 [0,09; 0,51];  $p = 0,0002$ ).

Die Vorteile von Zanubrutinib in Hinblick auf kardiale Ereignisse zeigen sich auch für UE von besonderem Interesse. Das Risiko eines Vorhofflimmerns und Vorhofflatterns jeglichen Schweregrads war unter Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib um 65 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,20; 0,61];  $p = 0,0001$ ), das Risiko für ein SUE von Vorhofflimmern und Vorhofflattern um 81 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,04; 0,89];  $p = 0,0187$ ). Darüber hinaus konnte das Risiko eine Infektion zu erleiden, unter Zanubrutinib reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,69; 0,99];  $p = 0,0394$ ) (Tabelle 1-9).

**Anwendungsgebiet 2 (Kodierung C: Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben)****Mortalität*****Gesamtüberleben***

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) waren in der Studie MAGNOLIA 13 (19,1 %) Patienten verstorben. In der Studie BGB-3111-AU-003 waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (31.03.2021) 3 (15 %) Patienten verstorben.

**Morbidität*****Progressionsfreies Überleben***

Bei 22 (32,4 %) Patienten der Studie MAGNOLIA und 7 (35,0 %) Patienten der Studie BGB-3111-AU-003 trat eine Krankheitsprogression oder der Tod ein.

***Gesamtansprechen***

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) zeigten 66,2 % der Patienten in der Studie MAGNOLIA und 85,0 % der Patienten in der Studie BGB-3111-AU-003 ein Gesamtansprechen gemäß der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL. Hierbei erreichten in der Studie MAGNOLIA 17 Patienten (25,0 %) ein vollständiges Ansprechen, 28 Patienten (41,2 %) ein partielles Ansprechen und 13 Patienten (19,1 %) eine stabile Erkrankung. Bei 8 Patienten (11,8 %) lag eine Progression der Erkrankung vor. In der Studie BGB-3111-AU-003 konnte bei 4 Patienten (20,0 %) ein vollständiges Ansprechen und 13 Patienten (65,0 %) ein partielles Ansprechen erreicht werden. 2 Patienten (10,0 %) erreichten als bestes Ansprechen eine stabile Erkrankung und 1 Patient (5,0 %) erlitt eine Progression der Erkrankung.

Bei zwei Patienten der Studienpopulation lag eine Transformation von einem MZL in ein DLBCL vor. Bei Betrachtung von ausschließlich Patienten mit MZL ergibt sich eine Gesamtansprechrate von 68 % [95 %KI: 55,6; 79,1]. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug für diese Patienten 2,79 Monate. Die beobachteten Gesamtansprechraten waren bei den drei verschiedenen MZL-Subtypen vergleichbar.

***Symptomatik (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen))***

Eine Verbesserung der Symptomatik konnte für die Verbesserung des Gesundheitszustands sowie für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 beobachtet werden. Für die Symptomskalen Schmerz und Obstipation zeigte sich eine geringfügige Verschlechterung.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mithilfe des EORTC QLQ-C30, konnte in der Studie MAGNOLIA für die Funktionsskalen kognitive Funktion und emotionale Funktion eine Verbesserung beobachtet werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Sicherheit**

In der Studie MAGNOLIA traten unter Zanubrutinib bei allen Patienten UE, unabhängig vom Schweregrad, auf. Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten bei 33 Patienten (48,5 %) auf und bei 30 Patienten (44,1 %) wurde mindestens ein SUE erfasst. 5 Patienten (7,4 %) mussten die Therapie mit Zanubrutinib aufgrund von UE abbrechen und ebenfalls 5 Patienten (7,4 %) waren bis zum finalen Datenschnitt (04.05.2022) aufgrund eines UE verstorben.

Unter Zanubrutinib traten bei allen Patienten der Studie BGB-3111-AU-003 UE, unabhängig vom Schweregrad auf. Bei 11 Patienten (55,0 %) wurden schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) erfasst und SUE traten bei 9 Patienten (45,0 %) auf. Bei 2 Patienten (10 %) kam es zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Innerhalb der Studie trat kein Tod aufgrund von UE ein (Tabelle 1-10).

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL  Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	ja
B	Patienten mit r/r CLL  Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben  Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor	ja  ja
C	Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

**Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A: Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL)**

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren (Kohorte 1) – RCT Studie SEQUOIA

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
OS	6 <sup>a</sup> /104 (5,8)	NE	10 <sup>a</sup> /106 (9,4)	NE	HR: 0,54 [0,20; 1,49] 0,1129	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>						
PFS	13 <sup>b</sup> /104 (12,5)	NE	29 <sup>b</sup> /106 (27,4)	44,0	HR: 0,37 [0,19; 0,70] <b>0,0009</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamt- ansprechen	<i>Prüfarzt</i>					Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	103/104 (99,0)	-	97/106 (91,5)	-	RR: 1,08 [1,02; 1,15] <b>0,0107</b>	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ- C30 (Symptom- skalen)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
EORTC QLQ- C30 (allgemeiner Gesundheits- zustand und Funktions- skalen)	<i>Rollenfunktion (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte))</i>					Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	46/104 (44,2)	33,7	48/106 (45,3)	16,4	HR: 0,61 [0,41; 0,92] <b>0,0164</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
<b>Sicherheit</b>						
UE	101/104 (97,1)	0,5	93/101 (92,1)	0,1	HR: 0,65 [0,49; 0,87] <b>0,0071</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	59/104 (56,7)	25,1	73/101 (72,3)	2,1	HR: 0,27 [0,18; 0,42] <b>&lt; 0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
SUE	50/104 (48,1)	39,3	38/101 (37,6)	NE	HR: 0,39 [0,23; 0,68] <b>0,0006</b>	
Therapieab- brüche aufgrund von UE	10/104 (9,6)	NE	14/101 (13,9)	NE	HR: 0,06 [0,01; 0,48] <b>0,0003</b>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
UE	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	30/104 (28,8)	NE	56/101 (55,4)	3,7	HR: 0,28 [0,17; 0,46] <b>&lt; 0,0001</b>	
	<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>					
	52/104 (50,0)	36,1	56/101 (55,4)	2,8	HR: 0,54 [0,36; 0,81] <b>0,0029</b>	
	<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>					
	43/104 (41,3)	NE	58/101 (57,4)	2,8	HR: 0,31 [0,19; 0,49] <b>&lt; 0,0001</b>	
	<i>SOC Untersuchungen</i>					
	19/104 (18,3)	NE	33/101 (32,7)	NE	HR: 0,28 [0,14; 0,54] <b>0,0001</b>	
	<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>					
	21/104 (20,2)	NE	21/101 (20,8)	NE	HR: 0,41 [0,19; 0,88] <b>0,0177</b>	
	<i>PT Anämie</i>					
	6/104 (5,8)	NE	20/101 (19,8)	NE	HR: 0,13 [0,04; 0,45] <b>0,0001</b>	
	<i>PT Neutropenie</i>					
	16/104 (15,4)	NE	38/101 (37,6)	NE	HR: 0,27 [0,15; 0,51] <b>&lt; 0,0001</b>	
<i>PT Thrombozytopenie</i>						
4/104 (3,8)	NE	11/101 (10,9)	NE	HR: 0,25 [0,07; 0,89] <b>0,0206</b>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
UE	<i>PT Obstipation</i>					Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	13/104 (12,5)	NE	24/101 (23,8)	NE	HR: 0,20 [0,08; 0,49] <b>0,0001</b>	
	<i>PT Übelkeit</i>					
	13/104 (12,5)	NE	34/101 (33,7)	NE	HR: 0,19 [0,09; 0,41] <b>&lt; 0,0001</b>	
	<i>PT Erbrechen</i>					
	13/104 (12,5)	NE	15/101 (14,9)	NE	HR: 0,35 [0,14; 0,90] <b>0,0228</b>	
	<i>PT Ödem peripher</i>					
	9/104 (8,7)	NE	11/101 (10,9)	NE	HR: 0,15 [0,03; 0,68] <b>0,0047</b>	
	<i>PT Fieber</i>					
	8/104 (7,7)	NE	34/101 (33,7)	NE	HR: 0,09 [0,03; 0,26] <b>&lt; 0,0001</b>	
	<i>PT Kontusion</i>					
	27/104 (26,0)	NE	2/101 (2,0)	NE	HR: 11,21 [2,63; 47,80] <b>&lt; 0,0001</b>	
	<i>PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>					
	1/104 (1,0)	NE	23/101 (22,8)	NE	HR: 0,00 [0,00; NE] <b>&lt; 0,0001</b>	
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>					
	3/104 (2,9)	NE	15/101 (14,9)	NE	HR: 0,18 [0,05; 0,62] <b>0,0022</b>	
	<i>PT Thrombozytenzahl vermindert</i>					
1/104 (1,0)	NE	10/101 (9,9)	NE	HR: 0,0 [0,00; NE] <b>0,0009</b>		
<i>PT Petechien</i>						
12/104 (11,5)	NE	0/101 (0,0)	NE	HR: 2,92*10 <sup>7</sup> [0,00, NE] <b>0,0010</b>		
<i>PT Hypotonie</i>						
3/104 (2,9)	NE	14/101 (13,9)	NE	HR: 0,19 [0,06; 0,68] <b>0,0041</b>		



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
	17/104 (16,3)	NE	41/101 (40,6)	NE	HR: 0,24 [0,13; 0,45] <b>&lt; 0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
	3/104 (2,9)	NE	6/101 (5,9)	NE	HR: 0,16 [0,02; 1,30] <b>0,0486</b>		
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
	22/104 (21,2)	NE	14/101 (13,9)	NE	HR: 0,31 [0,11; 0,87] <b>0,0181</b>		
	<i>SOC Untersuchungen</i>						
	6/104 (5,8)	NE	17/101 (16,8)	NE	HR: 0,21 [0,07; 0,61] <b>0,0017</b>		
	<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>						
	2/104 (1,9)	NE	5/101 (5,0)	NE	HR: 0,00 [0,00; NE] <b>0,0216</b>		
	<i>PT Febrile Neutropenie</i>						
	1/104 (1,0)	NE	8/101 (7,9)	NE	HR: 0,11 [0,01; 0,91] <b>0,0133</b>		
	<i>PT Neutropenie</i>						
	13/104 (12,5)	NE	34/101 (33,7)	NE	HR: 0,23 [0,11; 0,46] <b>&lt; 0,0001</b>		
<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>							
3/104 (2,9)	NE	13/101 (12,9)	NE	HR: 0,20 [0,06; 0,72] <b>0,0060</b>			
SUE	<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
	3/104 (2,9)	NE	9/101 (8,9)	NE	HR: 0,10 [0,01; 0,82] <b>0,0084</b>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Fieber</i>						
1/104 (1,0)	NE	9/101 (8,9)	NE	HR: 0,10 [0,01; 0,82] <b>0,0084</b>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
UE von besonderem Interesse	<i>Anämie</i>						
	6/104 (5,8)	NE	21/101 (20,8)	NE	HR: 0,13 [0,04; 0,42] <b>0,0001</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Blutungen</i>						
	53/104 (51,0)	21,6	7/101 (6,9)	NE	HR: 8,43 [3,81; 8,66] <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>Neutropenie</i>						
	20/104 (19,2)	NE	53/101 (52,5)	4,8	HR: 0,23 [0,13; 0,40] <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>Thrombozytopenie</i>						
5/104 (4,8)	NE	19/101 (18,8)	NE	HR: 0,14 [0,04; 0,46] <b>0,0002</b>			
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>Infektionen</i>						
	22/104 (21,2)	NE	14/101 (13,9)	NE	HR: 0,31 [0,11; 0,87] <b>0,0181</b>		
	<i>Neutropenie</i>						
	17/104 (16,3)	NE	47/101 (46,5)	NE	HR: 0,21 [0,11; 0,39] <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>Thrombozytopenie</i>						
2/104 (1,9)	NE	7/101 (6,9)	NE	HR: 0,13 [0,02; 1,06] <b>0,0247</b>			
Datenschnitt: 07.03.2022							
a: Anzahl an Patienten mit Ereignis Tod							
b: Anzahl an Patienten mit Krankheitsprogression oder Ereignis Tod							
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

**Mortalität***Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt OS zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Zanubrutinib gegenüber einer Behandlung mit BR, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Für die Nutzendimension Mortalität ist der Zusatznutzen somit **nicht belegt**.

## **Morbidität**

### *Progressionsfreies Überleben*

Im Vergleich zum Endpunkt OS lässt sich mithilfe des Endpunktes PFS früher eine Aussage zur Wirksamkeit eines Wirkstoffes treffen. Ziel der Therapie sollte die Kontrolle des Tumorwachstums und Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankung sein, um die Notwendigkeit von Folgetherapien, die mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein können, hinauszuzögern. Darüber hinaus bedeutet das Auftreten einer Krankheitsprogression für den Patienten eine erhöhte Symptomlast und starke psychische Belastung. Aufgrund der erheblichen Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod unter Zanubrutinib im Vergleich zu BR lässt sich für den Endpunkt PFS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

### *Gesamtansprechen*

Ein tiefes und anhaltendes Ansprechen auf eine Therapie stellt einen relevanten Indikator für den Therapieerfolg dar. Durch die initiale Reduktion von Tumorzellen kann die bestehende Symptomatik gelindert werden und das Auftreten neuer Symptome sowie ein Fortschreiten der Erkrankung verzögert werden. Für den Endpunkt Gesamtansprechen lässt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** zeigen.

### *EQ-5D VAS*

Für die EQ-5D VAS ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede, sodass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

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

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 konnten keine klinisch relevanten Unterschiede gezeigt werden, sodass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)*

Patienten, die Zanubrutinib erhielten, erfuhren gegenüber Patienten im Kontrollarm weniger Einschränkungen im Alltag und profitierten von einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was sich in einem Vorteil der Funktionsskala Rollenfunktion zeigt. Mithilfe der Funktionsskala Rollenfunktion lassen sich Aussagen darüber treffen, wie gut der Patient sich im alltäglichen Leben zurechtfindet und wie stark die CLL ihn in seinen alltäglichen Aktivitäten einschränkt. Insgesamt zeigen die Mittelwerte im Studienverlauf zudem eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Zanubrutinib. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mithilfe der Funktionsskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 kann insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### ***Sicherheit***

Für die unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrads auf Ebene der SOC und PT kann ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil mit **beträchtlichem Ausmaß** abgeleitet werden, da sich für eine Vielzahl an SOC und PT Vorteile für Zanubrutinib mit beträchtlichem Ausmaß zeigen.

Unerwünschte Ereignisse, die bei Patienten unter der Vergleichstherapie BR auftraten, wiesen zudem einen höheren Schweregrad auf. Für die schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und die SUE kann ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** sowie für die Therapieabbrüche aufgrund von UE ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Zanubrutinib gegenüber BR abgeleitet werden. Vorteile zeigten sich insbesondere bei Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Dies ist bei hämatologischen Malignitäten von hoher Relevanz, da die Grunderkrankung die Funktion des blutbildenden Systems bereits einschränkt.

Unter Berücksichtigung der überwiegenden Vorteile für UE von besonderem Interesse bei lediglich einem Nachteil auf Ebene der jeglichen UE von besonderem Interesse kann für die UE von besonderem Interesse ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### ***Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***

In der Gesamtschau zeigen sich über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit deutliche Vorteile für Zanubrutinib gegenüber BR (Tabelle 1-8). Hervorzuheben ist die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden mit einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Für den Patienten bedeutet die Behandlung mit Zanubrutinib gegenüber BR eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einen numerischen Vorteil im Gesamtüberleben bei Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Insgesamt ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Zanubrutinib, die einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT BR entspricht.

### ***Ergebnisse für Patienten mit del(17p)***

Insgesamt kann gezeigt werden, dass Zanubrutinib neben der Behandlung von Patienten ohne genetische Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet auch bei Patienten mit del(17p) zu einer Verbesserung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes bei gutem Sicherheitsprofil führen kann. Die Ergebnisse zur Kohorte 2 werden jedoch aufgrund des Studiendesigns nur supportiv dargestellt. Ein Zusatznutzen wird hiervon nicht abgeleitet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Anwendungsgebiet 1 (Kodierung B: Patienten mit r/r CLL)**

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit r/r CLL- RCT Studie ALPINE

Nutzendimension/ Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
OS	48 <sup>a</sup> /327 (14,7)	NE	60 <sup>a</sup> /325 (18,5)	NE	HR: 0,76 [0,51; 1,11] 0,1533	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>						
PFS	88 <sup>b</sup> /327 (26,9)	NE	120 <sup>b</sup> /325 (36,9)	35	HR: 0,65 [0,49; 0,86] <b>0,0024</b>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtansprechen	<i>ICR</i>					Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	282/327 (86,2)	-	246/325 (75,7)	-	RR: 1,14 [1,05; 1,22] <b>0,0007</b>	
	<i>Prüfarzt</i>					
	273/327 (83,5)	-	241/325 (74,2)	-	RR: 1,12 [1,04; 1,22] <b>0,0035</b>	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	<i>Diarrhö (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte))</i>					Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	73/327 (22,3)	NE	89/325 (27,4)	NE	HR: 0,68 [0,50; 0,93] <b>0,0145</b>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheits- zustand und Funktionsskalen)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit</b>						
UE	318/324 (98,1)	0,7	321/324 (99,1)	0,5	HR: 0,83 [0,71; 0,97] <b>0,0217</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	218/324 (67,3)	14,0	228/324 (70,4)	11,1	HR: 0,88 [0,73; 1,05] 0,1626	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	136/324 (42,0)	NE	162/324 (50,0)	26,5	HR: 0,72 [0,57; 0,91] <b>0,0048</b>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	50/324 (15,4)	NE	72/324 (22,2)	NE	HR: 0,61 [0,43; 0,88] <b>0,0075</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE	<i>SOC Herzerkrankungen</i>					Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	69/324 (21,3)	NE	96/324 (29,6)	NE	HR: 0,63 [0,47; 0,86] <b>0,0036</b>	
	<i>PT Vorhofflimmern</i>					
	15/324 (4,6)	NE	40/324 (12,3)	NE	HR: 0,33 [0,18; 0,60] <b>0,0001</b>	
	<i>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>					
	24/324 (7,4)	NE	9/324 (2,8)	NE	HR: 2,49 [1,16; 5,35] <b>0,0159</b>	
	<i>PT Diarrhö</i>					
	52/324 (16,0)	NE	78/324 (24,1)	NE	HR: 0,59 [0,41; 0,83] <b>0,0027</b>	
	<i>PT Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>					
3/324 (0,9)	NE	11/324 (3,4)	NE	HR: 0,23 [0,06; 0,84] <b>0,0158</b>		
<i>PT Muskelspasmen</i>						
10/324 (3,1)	NE	41/324 (12,7)	NE	HR: 0,22 [0,11; 0,43] <b>&lt; 0,0001</b>		
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	<i>SOC Herzerkrankungen</i>					Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	17/324 (5,2)	NE	31/324 (9,6)	NE	HR: 0,49 [0,27; 0,89] <b>0,0159</b>	
SUE	<i>SOC Herzerkrankungen</i>					Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	6/324 (1,9)	NE	25/324 (7,7)	NE	HR: 0,21 [0,09; 0,51] <b>0,0002</b>	
UE von besonderem Interesse	<i>Vorhofflimmern und Vorhofflattern</i>					Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	17/324 (5,2)	NE	43/324 (13,3)	NE	HR: 0,35 [0,20; 0,61] <b>0,0001</b>	
	<i>Infektionen</i>					
231/324 (71,3)	11,8	237/324 (73,1)	8,2	HR: 0,83 [0,69; 0,99] <b>0,0394</b>		
SUE von besonderem Interesse	<i>Vorhofflimmern und Vorhofflattern</i>					
	2/324 (0,6)	NE	9/324 (2,8)	NE	HR: 0,19 [0,04; 0,89] <b>0,0187</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Datenschnitt: 08.08.2022 a: Anzahl an Patienten mit Ereignis Tod b: Anzahl an Patienten mit Krankheitsprogression oder Ereignis Tod Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

**Mortalität***Gesamtüberleben*

Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Zanubrutinib gegenüber einer Behandlung mit Ibrutinib, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Für die Nutzendimension Mortalität ist der **Zusatznutzen** somit **nicht belegt**.

**Morbidität***Progressionsfreies Überleben*

Im Vergleich zum Endpunkt OS lässt sich mithilfe des Endpunktes PFS früher eine Aussage zur Wirksamkeit eines Wirkstoffes treffen. Ziel der Therapie sollte die Kontrolle des Tumorwachstums und Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankung sein, um die Notwendigkeit von Folgetherapien, die mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein können, hinauszuzögern. Insbesondere für Patienten, die bereits mindestens eine Vortherapie erhalten haben, sind die Therapieoptionen nach Krankheitsprogression auf die Folgetherapie eingeschränkt.

Das Auftreten einer Krankheitsprogression bedeutet für den Patienten zudem eine erhöhte Symptomlast und starke psychische Belastung. Aufgrund der deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib lässt sich für den Endpunkt PFS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

*Gesamtansprechen*

Ein tiefes und anhaltendes Ansprechen auf eine Therapie stellt einen relevanten Indikator für den Therapieerfolg dar. Durch die initiale Reduktion von Tumorzellen kann die bestehende Symptomatik gelindert werden und das Auftreten neuer Symptome sowie ein Fortschreiten der Erkrankung verzögert werden. Für den Endpunkt Gesamtansprechen lässt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** zeigen.

*EQ-5D VAS*

Für die EQ-5D VAS ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede, sodass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

*EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)*

Insgesamt kann unter Berücksichtigung des klinisch relevanten Vorteils der Symptomskala Diarrhö und aufgrund des gleichbleibenden Verlaufs der Mittelwerte im Studienverlauf der übrigen Symptomskalen ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität****EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)*

Insgesamt zeigen die Mittelwerte im Studienverlauf eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Zanubrutinib. Der **Zusatznutzen** für die Funktionsskalen sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand ist **nicht belegt**.

***Sicherheit***

Patienten, die Zanubrutinib erhielten, profitieren länger von einer wirksamen und gut verträglichen Therapie als Patienten, die Ibrutinib erhielten. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE lässt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Klinisch relevante Vorteile für Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib zeigen sich zudem über eine Vielzahl an UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT hinweg. Aufgrund der deutlich überwiegenden Vorteile der Zanubrutinib-Behandlung auf unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad lässt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 1-9).

Typische Nebenwirkungen der bereits zugelassenen BTK-Inhibitoren umfassen unter anderem kardiale Ereignisse. Erst kürzlich veröffentlichte das PRAC der EMA Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Dosisanpassungen, aufgrund des erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiale Ereignisse unter Ibrutinib. Es besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und schwere Arrhythmien, ein Herzversagen sowie plötzlicher tödlicher kardialer Ereignisse, insbesondere für Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  und kardialen Komorbiditäten. Im Vergleich zu Ibrutinib ergaben sich deutliche Vorteile für Zanubrutinib für kardiale Ereignisse.

Für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) kann unter Berücksichtigung des Vorteils für Herzerkrankungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Für SUE, für die ebenfalls ein Vorteil für Zanubrutinib für das BTK-Inhibitor-relevante UE der Herzerkrankungen beobachtet wurden, kann ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Die Vorteile von Zanubrutinib in Hinblick auf kardiale Ereignisse zeigen sich auch für UE von besonderem Interesse. Aufgrund der relevanten Vermeidung von SUE und objektiven Bewertbarkeit kardialer Erkrankungen kann für UE von besonderem Interesse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gezeigt werden.



***Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***

In der Gesamtschau ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib. Hervorzuheben ist die relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen mit deutlicher Verzögerung einer Krankheitsprogression gegenüber Ibrutinib. Die Symptomlast unter Zanubrutinib kann im Vergleich zu Ibrutinib verringert werden. Patienten unter Zanubrutinib profitieren zudem von einem numerischen Vorteil im OS bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Insgesamt ergibt sich eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Zanubrutinib, die einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Ibrutinib entspricht.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Anwendungsgebiet 2 (Kodierung C: Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben)**

Tabelle 1-10: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben - Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003

Endpunkt		MAGNOLIA <sup>a</sup>	BGB-3111-AU-003 <sup>b</sup>
<b>Nutzendimension Mortalität</b>			
OS <sup>c</sup>	n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]	13/68 (19,1) 28,68 [27,89; 30,36]	3/20 (15,0) NE [NE; NE]
<b>Nutzendimension Morbidität</b>			
PFS <sup>d</sup>	n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]	22/68 (32,4) NE [27,4; NE]	7/20 (35,0) NE [17,1; NE]
Gesamtansprechen	n/N (%) [95 % KI]	45/68 (66,2) [53,68; 77,21]	17/20 (85,0) [62,1; 96,8]
Vollständiges Ansprechen		17/68 (25,0)	4/20 (20,0)
Partielles Ansprechen		28/68 (41,2)	13/20 (65,0)
Stabile Erkrankung		13/68 (19,1)	2/20 (10,0)
Progression der Erkrankung		8/68 (11,8)	1/20 (5,0)
EQ-5D VAS	Veränderung zur Baseline MW (SD)	1,6 (18,15)	-
<b>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)</b>			
Schmerz	Veränderung zur Baseline MW (SD)	2,381 (21,6188)	-
Fatigue		-4,762 (27,1204)	
Übelkeit und Erbrechen		-0,595 (13,2110)	
Dyspnoe		-10,714 (31,4970)	
Schlaflosigkeit		-7,143 (16,6225)	
Appetitlosigkeit		-2,381 (32,6202)	
Obstipation		1,190 (16,9292)	
Diarrhö		0,000 (9,0722)	
Finanzielle Belastung		-4,762 (23,5078)	
<b>EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)</b>			
Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung zur Baseline MW (SD)	6,250 (20,4910)	-
Rollenfunktion		1,190 (23,5390)	
Physische Funktion		2,024 (18,3998)	
Kognitive Funktion		-4,167 (19,0435)	
Emotionale Funktion		-0,298 (18,7690)	
Soziale Funktion		5,952 (28,0411)	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		MAGNOLIA <sup>a</sup>	BGB-3111-AU-003 <sup>b</sup>
<b>Nutzendimension Sicherheit</b>			
<b>Gesamtraten</b>			
UE	n/N (%)	68/68 (100,0)	20/20 (100,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		33/68 (48,5)	11/20 (55,0)
SUE		30/68 (44,1)	9/20 (45,0)
Therapieabbrüche aufgrund von UE		5/68 (7,4)	2/20 (10,0)
Tod aufgrund von UE		5/68 (7,4)	0/20 (0,0)
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 c: Anzahl an Patienten mit Ereignis Tod d: Anzahl an Patienten mit Krankheitsprogression oder Ereignis Tod Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

**Zusammenfassung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Das MZL ist eine seltene Erkrankung mit geringer Evidenzlage und hohem therapeutischen Bedarf. Aus diesem Grund wurden die einarmigen Phase II-Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 von der EMA als ausreichend für die Zulassung von Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, angesehen. Der bisher ungedeckte, hohe therapeutische Bedarf im MZL und Deckung durch Zanubrutinib wurde von der EMA aufgrund eines deutlichen Vorteils gegenüber den bisher bestehenden Therapien durch eine Verlängerung des Unterlagenschutzes um ein Jahr adressiert.

Ein deskriptiver Vergleich von Zanubrutinib gegenüber publizierten Studienergebnissen zu Ibrutinib und Acalabrutinib zeigt, dass Patienten, die Zanubrutinib erhalten, besser auf die Therapie ansprechen. In der einarmigen Phase II-Studie PCYC-1121, in die Patienten mit r/r MZL eingeschlossen wurden, erreichten 10 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen, 48 % ein partielles Ansprechen und 30 % eine stabile Erkrankung. Eine progrediente Erkrankung zeigten 5 % der Patienten. Ähnliche Daten wurden unter Acalabrutinib in einer Phase II-Studie beobachtet (CR: 12,5 %; PR: 40 %; SD: 47,5 %). In den Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 konnte ein vollständiges Ansprechen bei 25 % bzw. 20 % der Patienten erreicht werden. Das Gesamtansprechen unter Zanubrutinib (MAGNOLIA: 66,2 %; BGB-3111-AU-003: 85,0 %) war ebenfalls höher als unter Ibrutinib (58 %) oder Acalabrutinib (52,5 %). Die Behandlung mit Zanubrutinib bietet somit die Chance auf eine langanhaltende und tiefe Remission.

Daten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mithilfe der EQ-5D VAS sowie des EORTC QLQ-C30 zeigen, dass Zanubrutinib bei Patienten mit MZL, die teilweise bereits mehrere Therapielinien erfahren haben, mehrheitlich zu einer Verbesserung der Symptomatik führen kann.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im deskriptiven Vergleich gegenüber publizierten Daten zu Ibrutinib zeigt sich zudem die bessere Verträglichkeit von Zanubrutinib. In der einarmigen Phase II-Studie PCYC-1121, in die Patienten mit r/r MZL eingeschlossen wurden, erlitten 8 % der Patienten ein Vorhofflimmern und 68 % der Patienten ein Blutungsereignis. Unter Zanubrutinib traten UE des Vorhofflimmerns oder -flatterns (MAGNOLIA: 2,9 %; BGB-3111-AU-003: 0,0 %) oder Blutungsereignisse (MAGNOLIA: 41,2 %; BGB-3111-AU-003: 60,0 %) seltener bzw. gar nicht auf.

Aufgrund der fehlenden Evidenz höchster Stufe (RCT) und dem fehlenden Vergleich gegenüber der zVT lassen sich in der Zusammenfassung nur eingeschränkt Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zVT, einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Remissionsdauer) und des Allgemeinzustandes, treffen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit, dass Zanubrutinib ein langanhaltendes und tiefes Ansprechen bei guter Verträglichkeit gewährleistet. Zanubrutinib bietet eine wirksame Therapie für Patienten mit MZL unabhängig vom Allgemeinzustand, bestehenden Komorbiditäten und dem bisherigen Krankheitsverlauf. In Anbetracht der vorliegenden Evidenzlage ist der **Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie jedoch nicht belegt**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A und B)

Die CLL ist eine maligne, proliferative Erkrankung des lymphatischen Organsystems, die durch eine progrediente Ausbreitung von reifen, monoklonalen B-Lymphozyten u. a. im Knochenmark, Blut und Lymphknoten gekennzeichnet ist. Das mediane Erkrankungsalter der CLL liegt zwischen 70 und 75 Jahren. Bedingt durch das fortgeschrittene Alter der Patienten mit CLL weisen diese zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in etwa 89 % der Fälle mindestens eine Begleiterkrankung auf. Dabei nehmen Häufigkeit, Schweregrad und die Bandbreite der Komorbiditäten mit steigendem Alter zu.

Betroffene Patienten leiden unter typischen B-Symptomen (Fieber, starker Nachschweiß, ungewollter Gewichtsverlust) und verschiedenen Zytopenien. Zur Einstufung einer CLL als „behandlungsbedürftige Erkrankung“, hat der iwCLL Kriterien festgelegt. Genetische Risikofaktoren besitzen einen hohen Stellenwert in der Therapieentscheidung und dienen als zentrale prognostische Faktoren. Als genetische Risikofaktoren werden das Vorliegen von del(17p), TP53-Mutationen oder ein unmutierter IGHV-Status angesehen.

### Zielpopulation Kodierung A

Die Zielpopulation für Zanubrutinib umfasst erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die nach den iwCLL-Kriterien behandlungsbedürftig sind. Die Patientenpopulation wird gemäß G-BA bezüglich ihrer Therapieeignung weiter differenziert:

- Teilpopulation der therapiebedürftigen, erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahre, die anhand ihres Allgemeinzustands und ihrer Komorbiditäten für eine Erstlinientherapie mit FCR geeignet sind (Teilpopulation 1)
- Therapiebedürftige, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind (Teilpopulation 2)

**Zielpopulation Kodierung B**

Die Zielpopulation von Zanubrutinib schließt erwachsene Patienten mit CLL ein, die gemäß iwCLL-Kriterien erneut behandlungsbedürftig sind und nach mindestens einer vorangegangenen CLL-Therapie ein Rezidiv erleiden oder refraktär auf die vorangegangene Therapie sind. Als Rezidiv wird eine progrediente Erkrankung bezeichnet, die nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission, welche mindestens sechs Monate nach Therapieende andauert, auftritt. Die refraktäre Erkrankung wird definiert als Erkrankung, die sich innerhalb von sechs Monaten nach dem Ende der antileukämischen Therapie progredient zeigt oder bei der kein Ansprechen im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission erfolgt. Gemäß G-BA erfolgt eine Aufteilung der therapiebedürftigen, erwachsenen Patienten mit r/r CLL in vier Teilpopulationen:

- Erwachsene Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben (Teilpopulation 1)
- Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Teilpopulation 2)
- Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor (Teilpopulation 3)
- Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor (Teilpopulation 4)

**Anwendungsgebiet 2 (Kodierung C)**

Das MZL ist eine seltene, indolente B-Zell-Neoplasie, ausgehend von der Marginalzone des B-Zell-Follikels und umfasst ca. 5-15 % der NHL. Insgesamt ist die Evidenzlage beim MZL aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sehr gering. Auf Grundlage der aktuellen WHO-Klassifikation wird das MZL in die Subentitäten nMZL, sMZL, MALT-Lymphom sowie primär kutanes MZL, welches zuvor den MALT zugeordnet wurde, unterteilt. Im vorliegenden Dossier wird sich auf die drei Subentitäten bezogen, welche das neu zugeordnete primär kutane MZL einschließen. Mit etwa zwei Drittel stellt das MALT-Lymphom die häufigste Subentität des MZL dar. Das nMZL umfasst etwa 10 % und das sMZL etwa 20 % aller MZL-Diagnosen. Das mediane Diagnosealter liegt zwischen 50 und 65 Jahren.

Die drei Formen des MZL sind durch die Akkumulation reifer, kleinzelliger B-Lymphozyten charakterisiert, die sich je nach Subentität in unterschiedlichen Organen manifestiert. Die genauen Ursachen des MZL sind bisher ungeklärt.

Im Gegensatz zur CLL ist das MZL derzeit nicht durch genetische Risikofaktoren charakterisiert. Lediglich für das MALT-Lymphom, ist das gehäufte Auftreten einzelner Translokationen beschrieben. Es gibt Hinweise darauf, dass insbesondere beim MALT-Lymphom chronische Entzündungen die Entstehung der B-Zell-Neoplasie begünstigen können. Zu Beginn verläuft das MZL häufig asymptomatisch, sodass sich die Mehrzahl der Patienten bei Diagnose in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befindet.

**Zielpopulation Kodierung C**

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben und erneut therapiebedürftig werden. Dies schließt Patienten jeder Subentität (nMZL, sMZL, MALT-Lymphom) ein.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

**Therapie und therapeutischer Bedarf bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL**

Die Therapie von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL erfordert eine individualisierte Therapieentscheidung. Vor allem Patienten mit genetischen Risikofaktoren stehen nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Es fehlt an wirksamen, nebenwirkungsarmen Therapien, die dem Patienten ein gutes Ansprechen, eine langanhaltende Remission und eine lange Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs ermöglichen. Gerade für Ältere mit einer Vielzahl an Komorbiditäten ist eine gut verträgliche Therapie, die den Patienten nicht zusätzlich belastet, von sehr hoher Relevanz.

In der Erstlinientherapie sind u. a. Chemoimmuntherapien empfohlen, die jedoch eine sehr hohe Toxizität aufweisen können. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Darüber hinaus haben neuartige, orale Signalweginhibitoren (PI3K, Bcl-2- und BTK-Inhibitoren) an Bedeutung gewonnen und werden in den Leitlinien für die CLL-Erstlinientherapie empfohlen. Gemäß aktuellen Leitlinien können BTK-Inhibitoren (Ibrutinib, Acalabrutinib) für alle relevanten Patientenpopulationen in der Erstlinientherapie der CLL eingesetzt werden und sind gegenüber klassischen Chemoimmuntherapien hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen. Viele Patienten brechen eine Therapie mit Ibrutinib jedoch aufgrund von Nebenwirkungen ab. Unter Ibrutinib besteht zudem ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und schwere Arrhythmien, ein Herzversagen sowie plötzlicher tödlicher kardialer Ereignisse, insbesondere für Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  und kardialen Komorbiditäten.

Zu den Nebenwirkungen des Bcl-2-Inhibitors Venetoclax gehören febrile Neutropenien, Pneumonien und hämolytische Anämien. Wird Venetoclax nicht adäquat aufdosiert, kann ein teils fatales Tumorlysesyndrom auftreten. Für Patienten mit del(17p) oder TP53-Mutation ist Idelalisib zugelassen. Initiale Studienergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass infektionsbedingte Todesfälle durch Idelalisib verursacht werden können.

Trotz der Verfügbarkeit von verschiedenen Chemoimmuntherapien und neuartigen Substanzen besteht insbesondere aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapien.

**Therapie und therapeutischer Bedarf in der r/r CLL**

Die Therapieempfehlungen für Patienten mit r/r CLL richten insbesondere nach Vortherapie, der damit erreichten Remissionsdauer sowie genetischen Risikofaktoren und umfassen vor allem neuere Therapieansätze, zu denen BTK-, PI3K- und Bcl-2-Inhibitoren sowie Anti-CD20-AK gehören. Der Einsatz der neuartigen und wirksamen Substanzen ist jedoch mit Nebenwirkungen verbunden.

Die Therapie nach Rezidiv und Refraktärität erfolgt in einem Patientenkollektiv höheren Alters, das eine Vielzahl an Komorbiditäten aufweist. Vortherapierte Patienten besitzen zudem teilweise Resistenzen gegen bereits eingesetzte Wirkstoffe oder leiden an Nebenwirkungen der Vortherapien. Aus diesem Grund sollte die Folgetherapie für den Patienten neben einer hohen Wirksamkeit gut verträglich sein und die Symptome der CLL lindern, um eine möglichst hohe Lebensqualität zu gewährleisten.

**Therapie und therapeutischer Bedarf beim MZL**

Etwa 33 % der Patienten mit MZL versterben innerhalb von fünf Jahren nach Therapiebeginn. Die Auswahl an Therapieoptionen für das MZL ist begrenzt und umfasst lokale und nicht spezifisch zugelassene systemische Therapien. Eine Chemoimmuntherapie in Kombination mit Rituximab und Chemotherapien gelten derzeit als Therapiestandard, sind jedoch mit starken Nebenwirkungen verbunden. Aufgrund fehlender, speziell für die Therapie des MZL zugelassener Medikamente besteht ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf für Patienten mit MZL.

**Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Zanubrutinib**

Zanubrutinib ist ein oraler, irreversibler BTK-Inhibitor der nächsten Generation, der sich durch eine hohe Selektivität und Wirksamkeit sowie gute Verträglichkeit auszeichnet. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters der Patienten mit CLL oder MZL leiden diese verstärkt an zusätzlich belastenden Komorbiditäten und erhöhter Infektanfälligkeit, sodass die Verträglichkeit eine zentrale Rolle in der Therapieentscheidung spielt.

Sowohl für die CLL als auch das MZL werden Chemoimmuntherapien eingesetzt, die eine Vielzahl an Nebenwirkungen besitzen. Insbesondere für die Chemotherapie typische schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen wie Zytopenien und Infektionen werden unter Zanubrutinib seltener beobachtet.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Vergleich zu Ibrutinib weist Zanubrutinib eine verbesserte BTK-Selektivität, weniger Off-Target-Effekte und keine dosislimitierenden Toxizitäten auf. Darüber hinaus werden gegenüber Ibrutinib weniger kardiale Arrhythmien beobachtet. Insbesondere das erhöhte Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse, zu denen schwerwiegende und schwere Arrhythmien, Herzversagen sowie plötzliche tödliche kardiale Ereignisse gehören, wird unter Zanubrutinib nicht beobachtet. Weiterhin zeigt Zanubrutinib eine höhere Bioverfügbarkeit als Ibrutinib und eine verlängerte HWZ als Acalabrutinib, sodass eine anhaltend hohe therapeutische Konzentration von Zanubrutinib mit nahezu vollständiger BTK-Hemmung erreicht wird. Auf diese Weise erzielt Zanubrutinib hohe Ansprechraten und kann ein dauerhaftes Ansprechen gewährleisten.

Die Behandlung mit Zanubrutinib bietet Patienten mit CLL und MZL die Möglichkeit auf eine gut verträgliche, sehr wirksame Therapieoption mit der Chance auf eine langanhaltende und tiefe Remission.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	3.193 - 3.200
B	Patienten mit r/r CLL	10.630 [9.650; 11.683]
C	Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben	585 - 1.756

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	768 - 795
B	Patienten mit r/r CLL	Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	2.466 [2.007; 3.000]
		Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.801 [1.411; 2.264]
C	Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben	Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben	Zusatznutzen nicht belegt	585 - 1.756
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	75.295,94 €
B	Patienten mit r/r CLL	75.295,94 €
C	Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben	75.295,94 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	76.284,67 €
		Ibrutinib in Kombination mit Rituximab		96.784,32 €
		Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		100.755,97 €
		FCR	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne genetische Risikofaktoren <sup>b</sup> und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität FCR-geeignet sind	25.470,06 €
		Bendamustin in Kombination mit Rituximab	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren <sup>b</sup> und die nicht FCR-geeignet sind	27.914,13 €
		Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab		22.029,11 €
		Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		20.606,90 €
B	Patienten mit r/r CLL	Venetoclax in Kombination mit Rituximab	Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben sowie Patienten mit r/r CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	93.140,35 € <sup>c</sup>
		Ibrutinib	Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben sowie Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor	76.284,67 €
		FCR	Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben	25.470,06 €
		Bendamustin in Kombination mit Rituximab	Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben sowie Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor	26.557,35 €
		Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		20.606,90 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz- bezeichnung			
		Idelalisib in Kombination mit Rituximab	Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor	79.391,10 €
		BSC	Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor	Patienten-individuell unterschiedlich
C	Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben	Patientenindividuelle Therapie	Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-AK erhalten haben	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Als genetische Risikofaktoren werden das Vorliegen von del(17p), TP53-Mutationen oder ein unmutierter IGHV-Status angesehen.</p> <p>c: Im zweiten Behandlungsjahr belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 77.230,09 € und im dritten Behandlungsjahr auf 7.405,63 €.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> unterbrechen Sobald die Toxizität auf $\leq$ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 80 mg einmal täglich
	Zum vierten Mal	BRUKINSA <sup>®</sup> absetzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre), Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ( $\text{CrCl} \geq 30$  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 ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) oder Dialysepatienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit BRUKINSA<sup>®</sup> behandelt. Die empfohlene Dosis von BRUKINSA<sup>®</sup> für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) beträgt 80 mg oral zweimal täglich. Die Sicherheit von BRUKINSA<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Diese Patienten sollen engmaschig auf Nebenwirkungen von BRUKINSA<sup>®</sup> überwacht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>-Monotherapie behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher wurden bei Patienten berichtet. Blutungsereignisse jeglichen Grades traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf. BRUKINSA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>-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<sup>®</sup> 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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<sup>®</sup>-Monotherapie behandelt wurden. Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA<sup>®</sup> eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. BRUKINSA<sup>®</sup> darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden.